

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
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**

**АЛИМУХАМЕДОВА ГУЛРУХ АЙБЕКОВНА**

**БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ЎСМАЛАРИНИ ТАШХИСЛАШДА ЯНГИ  
СТРАТЕГИЯЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА ТАДБИҚ ҚИЛИШ ҲАМДА  
ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)**

**Алимухамедова Гулрух Айбековна**

Буйрак усти беши ўсмаларини ташхислашда  
янги стратегияларни ишлаб чиқиш ва тадбиқ  
қилиш ҳамда хавф омилларини баҳолаш..... 3

**Алимухамедова Гулрух Айбековна**

Разработка и внедрение новых стратегий в  
диагностике образований надпочечников и  
оценка факторов прогноза..... 31

**Alimoukhamedova Gulrukh Aibekovna**

Design and implementation of new strategies in  
diagnostics of adrenal neoplasms and  
assessment of prognosis factors..... 59

**Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати**

Список опубликованных научных работ  
List of published scientific works ..... 63

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
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**

**АЛИМУХАМЕДОВА ГУЛРУХ АЙБЕКОВНА**

**БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ЎСМАЛАРИНИ ТАШХИСЛАШДА ЯНГИ  
СТРАТЕГИЯЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА ТАДБИҚ ҚИЛИШ ҲАМДА  
ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.DSc/Tib301 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси академик 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](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Нажмутдинова Дилором Камардиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Қурбанов Равшанбек Давлетович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

**Хошимов Шухрат Хуршидович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**И.И. Мечников номидаги Шимолий-Ғарбий давлат тиббиёт университети (Россия, Санкт-Петербург)**

Диссертацияси ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 й. соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, г. Тошкент, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни 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 (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Буйрак усти беши ўсмалари аҳолини ногиронликка олиб келадиган муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. Улар билан оғриган беморлар сони йил сайин тобора ортиб бормоқда. Буйрак усти беши ўсмалари барча эндокрин касалликларнинг тўртдан бир қисмини ташкил этади ва тарқалиши бўйича етакчи ўринни эгаллайди. Хорижий муаллифларнинг маълумотларига кўра, сўнгги йилларда унга ташхис қўйиш сезиларли даражада яхшиланди ва кўрсаткич 5-19% га етди. Буйрак усти беши ўсмаларининг ижтимоий аҳамияти шундан иборатки, кўп ҳолларда ёшларда аниқланади ва меҳнатга лаёқатли аҳоли сонининг камайишига ҳамда эрта ногиронликка сабаб бўлади. Аксарият ҳолатларда касалликнинг етакчи клиник кўриниши артериал гипертония (АГ) ҳисобланиб, кўпинча ўлимга олиб келадиган оғир юрак-қон томир асоратлари (ўткир миокард инфаркти, гипертоник криз, бош мияда қон айланишининг ўткир бузилиши) ривожланишига олиб келиши мумкин. Шунини таъкидлаш керакки, буйрак усти безининг хавфли ўсмалари кескин авж олиб боради ва одатда салбий натижа ҳамда асоратлар билан кечади. Касаллик аломатларнинг хилма-хиллиги ва АГнинг мавжудлиги ўз вақтида ташхис қўйишни мураккаблаштиради ҳамда даволаниш муддатини кечиктириши сабабли клиник эндокринология ва эндокрин жарроҳлик соҳасида долзарб муаммолигича сақланиб қолмоқда.

Жаҳонда буйрак усти беши ўсмаларининг ташхислашда, даволашда янги усулларнинг ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Юқори хавф гуруҳларида, айниқса гипертония ёки наслий хавф омиллари бўлганларда даво талаб қилинадиган вазиятлар аниқланади. Аксарият эндокрин касалликларда оғир асоратлар ривожланиши мумкин ва уларни даволаш одатда мураккаб кечади. Метастаз берувчи ўсмалар камдан-кам учраса ҳам, улар фақат хирургик муолажаларни талаб қилади. Шу сабабли буйрак усти беши ўсмаларини даволашда ижобий самарага эришиш учун касалликка ташхис қўйиш усулларини мукамаллаштириш ҳамда башорат қилишга имкон берувчи биомаркерларни аниқлаш ва энг муҳими даволаш стратегиясини такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт ходимлари олдида соҳани, шу жумладан эндокринология йўналишини янада мукамаллаштириш ва халқаро стандартлар талабларига мослаштириш борасида қатор вазифалар қўйилган. «... тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>1</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

буйрак усти беги касалликларини эрта ташхислаш, эрта асоратларини олдини олиш ва беморлар хаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 19 апрелдаги ПҚ-4295-сон “2019-2021 йилларда Республика аҳолисига эндокринологик ёрдамини кўрсатишни такомиллаштириш миллий дастурини тасдиқлаш тўғрисида”ги Қарори, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида”ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.**

Буйрак усти беги ўсмаларининг тарқалиши, уларнинг молекуляр ривожланиш механизми, ташхис ва даволаш усулларини баҳолаш ҳамда асоратлар ривожланишини ўрганишга қаратилган илмий изланишлар дунёнинг турли етакчи марказларида олиб борилган. Бунга қуйидагиларни мисол қилиб келтириш мумкин: Section on Medical Neuroendocrinology, The Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Child Health and Human Development, National Institutes of Health (Bethesda, АҚШ); Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, Nutrition, and Internal Medicine, and Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, АҚШ); Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, University of Ancona and the Division of Internal Medicine, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino (Италия); Department of Imaging, St Bartholomew’s Hospital, Barts Health (London, Буюк Британия); Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Diabetes, University Hospital, University of Würzburg (Würzburg, Германия); Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University of Würzburg (Würzburg, Германия); Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Birmingham Health Partners (Birmingham, Буюк Британия); Department of Endocrine Surgery, Endocrine and Metabolism Institute, Cleveland Clinic (АҚШ); Centre for Endocrinology and Metabolism, Hudson Institute of Medical Research and Department of Endocrinology, Monash Health (Clayton, Австралия); Division of Abdominal Imaging and Intervention, Department of Radiology, Harvard Medical School, Brigham and Women’s Hospital (Boston, АҚШ); Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Saskatchewan (Saskatoon, Канада); Cancer Diagnosis and Pathology Research Group, Kolling Institute of Medical Research (Sydney, Австралия).

Endocrine-Related Cancer журнагида чоп этилган "2018 йилга қадар буйрак усти беги ўсмалари тадқиқотида эришилган ютуқлар" (J Crona et al.)

мавзусидаги мақолада муаллифлар 2017 йилда нашр этилган буйрак усти беши ўсмалари ҳақидаги изланишларни умумий кўриниши баён этишган. Унда жами бўлиб илмий ва клиник тадқиқот натижалари асосида ёзилган 349 та мақола аниқланган. Жумладан, уларнинг 154 таси феохромоцитомалар (ФХЦ) ва параганглиомаларга (ПГ) , 177 таси адренкортикал ўсмалар ва 18 таси "буйрак усти беши ўсмаси"нинг умумлаштирилган тоифасига бағишланган. Тадқиқотда ушбу мақолалардан 110тасига хавола кўрсатилган бўлиб, улар алоҳида эътибор талаб қиладиган учта асосий йўналишга қаратилган: ФХЦ/ПГ, молекуляр тавсифи ва маълумотлар базаси (Fishbein et al., 2017b); адренкортикал карциномалар ва уларни ишончли башорат қилиш имконини берувчи ишончли биомаркерлар яратишда қўллаш учун молекуляр тавсифлаш (Jouinot et al., 2017, Sbiera et al., 2017); ҳамда альдостерон ишлаб чиқарувчи аденомалар (Carorria et al., 2017, Scholl et al., 2017). Бундан ташқари, муаллифлар clinicaltrials.gov сайтида олиб борилаётган халқаро тадқиқотлар тўғрисидаги 13 та ФХЦ/ПГга ва 10 та адренкортикал ўсмаларга бағишланган маълумотларни ҳам аниқладилар. Тадқиқот асосан "Миллий саломатлик институти" (АҚШ), "Буйрак усти беши ўсмаларини ўрганиш бўйича Европа жамияти (ENSAT)" ва Буйрак усти бешини ўрганиш бўйича янги ташкил этилган Америка-Австралия-Осиё Иттифоқи (А5) аъзолари томонидан олиб борилди. Нашр этилган мақола муаллифлари ўзларининг шарҳларида фойдаланган асарларнинг 37% уларнинг ўзлари ҳиссасига тўғри келади; импакт-факторли мақолалар ҳақида сўз кетганда у мос равишда  $\geq 3$ ,  $\geq 6$  ва  $\geq 9$  га ўсиб боради ва бу рақамлар ўз навбатида 50, 62 ва 82% гача кўтарилади. Буйрак усти беши ўсмаларининг плацебо-назорат бошқариладиган иккита клиник тадқиқоти (FIRSTMAPP и ADIUVO) "Буйрак усти беши ўсмаларини ўрганиш бўйича Европа Жамияти" аъзолари томонидан амалга оширилган. Миллий саломатлик Институти (АҚШ) ва "Буйрак усти бешини ўрганиш бўйича Америка-Австралия-Осиё иттифоқининг" ҳар бирида олтидан клиник тадқиқотлар ўтказилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бугунги кунда буйрак усти беши ўсмаси билан касалланган беморлар билан боғлиқ бир қатор халқаро тавсиялар мавжуд. Уларга қуйидагилар киради: «Кушинг синдроми диагностикаси» (Эндокринологлар Жамияти, Nieman et al.-2008), «ФХЦ/ПГ, даволаш» (Эндокринологлар Жамияти, Lenders et al.-2014), «Кушинг синдроми, даволаш» (Эндокринологлар жамияти Nieman et al.-2015), «Буйрак усти беши инциденталомалари, ташхислаш» (Буйрак усти беши ўсмаларини ўрганиш Бўйича Европа жамияти, Fassbacht et al.-2016), «ФХЦ/ПГ, кузатиб бориш» (Европа Эндокринологлар жамияти, Plouin et al.-2016), «Бирламчи гиперальдостеронизм, даволаш» (Эндокринологлар Жамияти, Funder et al. - 2016), «Буйрак усти беши инциденталомалари» (Америка Радиологлар Колледжи, Mayo-Smith et al.-2017), «ФХЦ/ПГ, кузатиш бўйича тавсиялар» (Консенсус комитети, Rednam et al.-2017), «ФХЦ/ПГ, келажак авлодни генетика кетма кетлиги ва ташхисоти» (Консенсус комитети, Toledo et al.- 2017), «Адренкортикал карцинома, хирургик аралашув» (Европа Эндокринологлар Жамияти ва Буйрак усти беши ўсмаларни ўрганиш Бўйича

Европа жамияти, Gaujoux & Mihai-2017). Шуни таъкидлаш керакки, фақат 2017 йилнинг ўзида тўртта тавсия тақдим этилди. Сўнгги ўн йил ичида кўплаб клиник синовлар ва фундаментал тадқиқотлар ўтказилди ва бунинг натижасида буйрак усти беши ўсмалари патогенезини ўрганиш сезиларли даражада яхшиланди, янги таснифлар, молекуляр маркерлар ва функционал визуализация текширувлари яратилди (Fassnacht et al. 2016; Young et al. 2017; Crona J, 2017; Rijken et al., 2018; Lam KY., 2017, Lloyd et al. 2017; Hines et al. 2017; Patel et al. 2017; Taylor et al. 2017; Monticone et al., 2017; Zennaro et al.; 2017; Altinmakas et al., 2017; Delivanis et al., 2018). Шу билан бирга, Европа Эндокринологлар ва Европа Буйрак усти беши ўсмаларини ўрганиш Жамиятлари (ENSAT) нинг Клиник Амалий Кўрсатмаларида (2016) 19 та тавсиялар берилган ва улардан 16 таси паст ишончлилиқ далилларига асосланган (Hong et al. 2017).

Айни пайтда Ўзбекистон Республикасида буйрак усти беши ўсмалари билан боғлиқ бўлган муаммолар ва ташхислаш ҳамда терапевтик жиҳатлари етарлича ўрганилмаган. Ушбу касалликни ташхислаш ва даволашда юқори технологик усулларни тадбиқ этишнинг айрим масалаларига оид бир қатор илмий изланишлар мавжуд (Исмоилов С.И., Ҳалимова З.Ю., Бахриддинов Ф.Ш., Турсунов Б.З., Беркинов У.Б, Сахибобоев Д.П.). Лекин, Ўзбекистонда ушбу йўналишда морфологик тадқиқотлар бўйича изланишлар жуда кам, иммуногистохимёвий тадқиқотлар олиб борадиган лабораториялар деярли йўқ. Кўпгина лабораторияларда юқори технологик ускуналар ва тажрибали патоморфологлар етишмайди.

Шуни таъкидлаш керакки, буйрак усти безининг хавфли ўсмалари эҳтимоллигини баҳолаш бўйича таклиф қилинган шкалалар (Weiss L.M., 1984; Van Slooten H et al., 1985; Hough A.J. et al., 1979) бизнинг мамлакатимиз тиббиёти амалиётига ҳали тадбиқ этилмаган. Бугунги кунга қадар буйрак усти безларининг барча ўсмаларини бемор жинси, ёши, касалликнинг ва гипертониянинг давомийлиги, гормонал, визуализацион ҳамда морфологик хусусиятларига боғлиқ ҳолда ўрганишга бағишланган тадқиқотлар мавжуд эмас. Шу муносабат билан, мазкур гуруҳ беморларга эрта ташхис қўйиш, даволаш ва прогнозлаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотлар зарур. Бу аввало эрта ташхис қўйиш мезонларини яратиш, морфологик белгиларни ўрганиш, ўсмани хавфлилиқ даражасини баҳолаш ва касаллик натижаларини башорат қилиш билан боғлиқ.

Шундай қилиб, юқорида қайд этилганлар, буйрак усти беши ўсмаларини ўрганиш ҳозирги даврда клиник эндокринологиянинг долзарб муаммоларидан бири эканлиги, унинг кўп жиҳатлари шу кунгача ҳал қилинмаганлиги ва мунозарали бўлиб қолаётганлиги ушбу тадқиқотни илмий ҳамда амалий томондан зарурлигини тасдиқлайди. Касалликни белгиларини молекуляр даражада аниқлаш ва даволашдаги айрим ютуқларга қарамасдан адренокортикал карциномаларнинг пировард оқибати салбийлигича қолмоқда. Шу сабабли, ҳатто чегараланган кузатувлардан фойдаланган ҳолда ушбу нисбатан кам учрайдиган, аммо ёмон оқибатларга олиб келувчи



касалликни юқори даражада илмий томондан ўрганиш, кечишини башоратлаш, амалий нуқтаи назардан муҳим ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № ПЗ-20170928355 рақамли «Нейроэндокрин тизим ўсмаларини эрта ташхислаш ва дифференциал терапиясининг юқори технологик усулларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган (2018-2020й.).

**Тадқиқот мақсади** буйрак усти беши ўсмаларини клиник, гормонал, визуализацион ва иммуногистокимёвий томондан комплекс баҳолаш ҳамда эрта ташхислаш кўрсаткичларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

буйрак усти безининг турли хил ўсмаларини клиник-гормонал, жинс-ёш хусусиятларини унинг ўлчами ва турига қараб ўрганиш ҳамда уларни касаллик натижаларини башорат қилишдаги ўрнини аниқлаш;

буйрак усти беши ўсмаларининг ташхиси ва солиштирма ташхисида компьютер томографиясининг самарадорлигини баҳолаш;

буйрак усти безларининг яхши ва ёмон сифатли ўсмаларида Ki-67, p53 ва β-катенин иммуногистокимёвий маркерларини касаллик ташхиси ва уни кечишини башорат қилишдаги ролларини текшириш;

буйрак усти безининг турли ўсмаларида эхокардиографик ўзгаришлар хусусиятларини аниқлаш;

буйрак усти беши ўсмаларининг салбий оқибатлари ва касалликнинг агрессив кечиш омилларини белгилаш;

буйрак усти беши ўсмаларини эрта ташхислаш мезонларини аниқлаш ва уларни прогностик аҳамиятини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2000 йилдан 2018 йилгача бўлган даврда Республика эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида амбулатория ва шифохона шароитида даволанишда бўлган буйрак усти безларининг турли хил ўсмалари аниқланган 282 бемор олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида биокимёвий, гормонал текширишлар учун беморларнинг қон зардоблари, морфологик текширишлар учун ўсма тўқималари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотнинг бажарилишида умумклиник (тана вазни индекси (ТВИ), қон босими кўрсаткичлари), биокимёвий (қонда калий, натрий, хлор, кальций, липид спектри, наҳорги ва овқатдан 2 соат ўтгандан кейинги гликемия миқдори ва баъзи ҳолатларда орал глюкозатолерантлик синамаси, гликирланган гемоглобин, коагулограмма, коптокчалар филтрацияси тезлигини (КФТ) ҳисоблаш билан креатинин ва мочевина миқдори), гормонал (плазмадаги альдостерон концентрацияси, плазмадаги ренин фаоллиги (ПРФ), адренкортикотроп гормон (АКТГ), қондаги кортизол, бир кеча кундуздаги сийдикда кортизол, шунингдек, фракцияланган метанефринлар, плазмадаги норметанефринлар, тестостерон, дегидроэпиандростерон (ДГЭАС) миқдори)

хамда инструментал (ЭхоКГ, офталмоскопия текширишлари), визуализацион (буйрак усти безлари мультиспирал компьютер томографияси (МСКТ), баъзи ҳолларда эса контраст билан), иммунгистокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагича:

илк марта буйрак усти бези турли ўсмалари учраши жинс ва ёшга боғлиқ хусусиятлари ҳосила шакли ва табиатига қараб, асосан ёшларда (18-44 ёш), гормонал фаол ўсмаларни аёлларда (3:1), ёмон сифатли ўсмаларни эса эркакларда учрашининг устунлиги аниқланган (3:1);

буйрак усти бези ҳосилаларида гормонларнинг референс кўрсаткичлари ишлаб чиқилган ва буйрак усти инциденталомаси мавжуд беморларда феохромоцитома (8,7%), субклиник Кушинг синдроми (19,3%), альдостерома (2,1%) ривожланиш хавфи юқорилиги аниқланган;

артериал қон босимнинг кечиши, метанефринлар даражаси ва беморнинг қариндошларида ўсма касалликлари мавжуд бўлишининг феохромоцитома ривожланишидаги олдиндан белгилловчи роли ҳамда кортикостеромалар учун - тана вазни индекси баланд бўлиши, гиперкортизолемия, углевод алмашинуви бузилиши ва гипертония давомийлигининг  $\geq 5$  йил бўлиши билан бирга келишининг аҳамияти исботланган;

катталар ҳамда болаларда буйрак усти бези ҳосилаларининг неопластик жараёнида Ki-67, p53 ва  $\beta$ -катениннинг юқори пролиферация индекси комбинацияси буйрак усти бези хавфли ўсмаларини патогенетик детерминанти бўлганлиги ва муҳимлиги асосланган;

ҳосилалар гормонал фаоллигининг клиник эҳтимолини аниқлаш мақсадида гормонларнинг ишлаб чиқилган референс жиҳатлари ҳамда муҳим хавф омилларини эътиборга олган ҳолда, шунингдек Ki-67, p53 ва  $\beta$ -катенин иммунгистокимёвий маркерларини ҳам аниқлаш билан бирга буйрак усти бези инциденталомаларини ташхислаш такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилар:

буйрак усти бези ўсмалари мавжуд беморларнинг электрон маълумотлар базасини яратиш улар тўғрисидаги маълумотларни бирлаштириш, тезкор ташхис қўйиш, даволаш тамойилларини аниқлаш ва уларнинг динамик мониторингини ўтказиш имконини берган;

Ki-67, p53 ва  $\beta$ -катенин экспрессиясини аниқлаш ёрдамида буйрак усти бези ўсмаларини иммунгистокимёвий усул орқали адренокортикал саратони башорат қилишда устун ёндашув ҳисобланган;

буйрак усти бези ўсмаларини башорат қилишга индивидуал ёндашув шифокорларга дастлабки босқичларда улар билан боғлиқ бўлган эндокрин гипертензияни ва/ёки буйрак усти бези инциденталомаларида яширин гормонал фаолликни аниқлашга, касалликнинг кечишини кузатишга ва юқори хавф гуруҳидаги беморларни динамик мониторингини ўтказиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, клиник, биокимёвий, гормонал, инструментал, визуализацион ва иммунгистокимёвий усуллардан фойдаланилганлиги, давомли кузатувда бўлган беморларнинг етарлича сони,

тадқиқот натижаларини кўп томонлама таҳлил қилиш, олинган маълумотларга тўғри статистик ишлов бериш, оқилона баҳолаш ҳамда уларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққослаш, хулосалар ва натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлашганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти буйрак усти беzi ўсмаларининг клиник, биокимёвий, гормонал, визуализацион, инструментал ва иммунгистокимёвий хусусиятлари, уларнинг катталиги ҳамда турига, шунингдек, беморнинг жинсига, ёшига, касаллик ва артериал гипертензия давомийлигига ўзаро боғлиқлиги билан тавсифланиши, буйрак усти безларининг яхши ва ёмон сифатли ўсмаларида Ki-67, p53 ҳамда  $\beta$ -катенин иммунгистокимёвий маркерларнинг касалликни ташхислаш ва башорат қилишдаги роли таҳлил қилиниши, педиатрия амалиётида юқоридаги маркерларининг башорат қиймати, буйрак усти беzi ўсмаларини эрта ташхислаш мезонлари аниқланиши ва уларни башорат қилишдаги аҳамияти билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти касалликни дастлабки босқичларида аниқлаш, ўз вақтида тўғри даволаш тактикасини аниқлаш учун фойдаланиш, орқали ногиронликни, юрак-қон томир асоратларидан ўлимни камайтиришга, шунингдек ушбу тоифадаги беморларни кейинги даволашда иқтисодий харажатларни камайтиришга имкон бериши, буйрак усти беzi ўсмаларида беморлар учун ишлаб чиқилган анкета-сўровнома энг кам харажат эвазига юқори даражада ижобий ташхисий изланишларга эришиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Буйрак усти беzi ўсмаларининг клиник, гормонал, визуализацион ва иммунгистокимёвий жиҳатларини баҳолашдан олинган илмий натижалар асосида:

буйрак усти беzi инциденталомаларини ташхислаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган "Буйрак усти беzi инциденталомаларини ташхислаш ва бошқариш алгоритми" услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 декабрдаги 8н-д/256-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома буйрак усти беzi инциденталомаси бўлган беморларни даволашнинг мақбул стратегиясини танлаш ва уларни динамик назорат қилиш имконини берган;

феохромоцитомаларни ташхислаш ва даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган "Феохромоцитома учун терапевтик ва диагностик алгоритм" мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 декабрдаги 8н-д/256-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома феохромоцитома билан касалланган беморларни даволашнинг замонавий усулларини Ўзбекистон Республикасида жорий этиш имконини яратган;

буйрак усти беzi ўсмаларининг клиник ва биокимёвий, гормонал, визуализацион ҳамда иммунгистокимёвий хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар Навоий, Бухоро, Андижон ва Самарқанд вилоят эндокринология диспансерларининг амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 4 майдаги 8н-з/89-сон маълумотномаси).

Тавсияларни жорий этилиши буйрак усти беши ўсмаларини эрта ташхислаш, монанд даволаш усулини танлаш, ногиронлик ва асоратлардан ўлим хавфини камайтириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, шунингдек даволаш учун кетаётган маблағни тежаш имконини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 33 та илмий иш чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14та мақола, жумладан 4 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми:** Диссертация кириш, етти боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 283 саҳифадан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, унинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби "**Адабиётлар шарҳи**" бўлиб, унда буйрак усти беши ўсмалари ва эпидемиологияси ҳамда таснифи тўғрисида замонавий қарашлар келтирилган. Ушбу бобда буйрак усти беши ўсмаларининг ҳосил бўлишининг клиник ва эпидемиологик жиҳатлари, нозологик тузилишидан келиб чиқиб инциденталомалар, гормон-фаол яхши ва ёмон сифатли ўсмалар, болалардаги буйрак усти беши ўсмалари батафсил баён этилган. Уларда буйрак усти безлари ўсмаларининг лаборатор ва визуализацион ташхиси ҳар томонлама мукамал таҳлил қилиниб мавжуд халқаро тавсияларга мувофиқ замонавий тарзда баён қилинган. Қасалликнинг морфологик ташхиси муаммолари муҳокама қилинган ва уларнинг ривожланишида иммунгистокимёвий маркерларнинг диагностик ва башоратлаш роли баҳоланади. Умуман олганда, ушбу бобда белгиланган вазифаларни ҳисобга олган ҳолда турли муаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқотлар солиштирма таҳлил қилинган. Шарҳда кўп марказли тадқиқот натижалари, ўрганилаётган муаммо бўйича консенсус тавсиялари келтирилган.

Диссертация ишининг "**Материаллар ва тадқиқот усуллари**" деб номланган иккинчи бобида текширилаётган беморларнинг клиник хусусиятлари баён қилинган, қўлланилган клиник-биокимёвий, гормонал, инструментал, визуализацион, морфологик, статистик усуллар батафсил келтирилган.

**Клиник материалнинг хусусиятлари.** Ушбу тадқиқот 2000 йилдан 2018 йилгача бўлган даврда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг РИЭИАТ марказида амбулатория ва клиника шароитида даволанишда бўлган буйрак усти безининг турли хил ўсмалари аниқланган 282 беморни клиник кузатувларига асосланган. Беморлар орасида аёллар – 169 (59,9%) киши бўлиб кўпчиликни ташкил этган. Уларнинг 113 (40,1%) эркаклар эди. Беморларда ўсманинг қуйидаги нозологик шакллари ташхисланди: кортикостеромалар – 45(15,9%), феохромоцитомалар - 51(18,1%), альдостерон ишлаб чиқарувчи аденомалар (АИА) – 16(5,7%), вирил ўсмалар (андростерома) – 9(3,2%), адренкортикал саратони (АКС) – 5(1,8%), адrenal метастазлар - 11(3,9%) ва ниҳоят, инциденталомалар - 145(51,4%). Назорат гуруҳини 46 бемор ташкил этди. Уларнинг 24 нафариди кон босими меъёрида ва 22 нафариди АГ аниқланган лекин буйрак усти безида ўзгариш кузатилмаган. Назорат гуруҳидагиларнинг ёши ва жинси асосий гуруҳга мос бўлиб ўхшаш беморларни ташкил этди.

Тадқиқот 3 босқичда амалга оширилди:

I босқич - турли хил буйрак усти бези ўсмаларининг клиник, биокимёвий, гормонал, визуализацион хусусиятларини уларнинг турига, ҳажмига, касаллик ва гипертониянинг давомийлигига, бемор ёши ҳамда жинсига қараб истиқболли ўрганиш.

II босқич - буйрак усти бези хосиласи бўлган беморларда ўсманинг ёмон сифатлилик хавфини башорат қилиш учун Ki-67, p53 ва β-катенин иммуногистокимёвий маркерларини ўрганиш

III босқич - буйрак усти бези инциденталомаларини эрта ташхислашни башорат қилиш имконини берувчи омилларни таҳлил қилиш.

Беморларни ёш хусусиятларини ўрганиш учун биз уларни ЖССТнинг Европадаги минтақавий бюросининг 2017 йилдагисини таснифига мувофиқ тақсимладик (1-жадвал).

**1-жадвал**

**Буйрак усти бези ўсмаси бўлган беморларнинг ёш ва жинсга боғлиқ таркиби (ЖССТ, 2017)**

Ёши	Назорат гуруҳи, n=46						Асосий гуруҳ, n=282					
	Э		А		Жами		Э		А		Жами	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
18 гача							15	13,3	7	4,1	22	7,8
18-44	18	72,0	13	61,9	31	67,4	61	54	95	56,2	156	55,3
45-59	7	28,0	7	33,3	14	30,4	24	21,2	44	26	68	24,1
60-74			1	4,8	1	2,2	13	11,5	23	13,6	36	12,8
75-90												
Жами	25	54,3	21	45,7	46	100	113	40,1	169	59,9	282	100

Клиникага биринчи марта мурожаат қилишганида беморларнинг ёши 4 ойдан 74 ёшгача, ўртача  $39,8 \pm 15,7$  йилни ташкил этди. Улардан эркакларнинг ўртача ёши  $37,4 \pm 16,7$ , аёлларники эса  $41,4 \pm 14,9$  тенг бўлди. Беморларнинг аксарият қисми (55,3%) меҳнатга лаёқатли ёшда бўлиб касалланишнинг юқори даражаси 18-44 ёш оралиғига тўғри келди. Кузатувчиларнинг гендер

фарқларига келсак 18 ёшгача бўлган беморларда эркаклар (13,3%га нисбатан 4,1%) ундан кейин эса барча ёшдагиларда касалликни аёллар орасида кенг тарқалиши қайд этилди.

Барча беморларда умумклиник, лаборатор, жумладан биокимёвий, гормонал ҳамда асбобий ва визуализацион текширишлар ўтказилди.

Умумклиник текширувлар доирасида улар тўғрисидаги демографик маълумотлар (бемор жинси, айна пайтдаги ва биринчи мурожаат қилган вақтдаги ёши), шикоятларини тўлиқ йиғилиши, касалликнинг дастлабки белгилари, анамнез ва асосий касалликнинг давомийлиги ҳамда ҳаёт тарихи ўрганилди. Шу билан бирга, "гипертоник" анамнезини, гипертензия давомийлигини, АГ ривожланишининг ўзига хос хусусиятларини, наслий хавф омилларини ўрганишга алоҳида эътибор берилди. Беморлар аввал қайси тиббиёт муассасасида ҳамда қайси мутахассисларга мурожаат қилгани ва даволанаётгани аниқланди. Тор мутахассисларнинг маслаҳатлари ва қўшимча тадқиқот усуллари ёрдамида йўлдош касалликларнинг мавжудлиги ва "нишон аъзолар"нинг зарарланишлари баҳоланди.

Барча беморларда антропометрик кўрсаткичлар аниқланиб (бўй узунлиги ва тана вазни) ТВИ қайд этилди, бел айланаси ўлчанди, қон босими (максимал ҳамда ўртача кўрсаткичлар) ва пульс сони ўрганилиб объектив текширувдан ўтдилар.

Қоннинг клиник ва биокимёвий текширишлари қуйидагиларни ўз ичига олди: қон ва сийдикнинг умумий таҳлили, қонда калий, натрий, хлор, кальций, липид спектри, наҳорги ва овқатдан 2 соат ўтгандан кейинги гликемия миқдори аниқланди, зарур ҳолатларда орал глюкозатолерантлик синамаси, гликирланган гемоглобин, коагулограмма, КФТ ҳисоблаш билан креатинин ва мочевина миқдори аниқланди.

Гормонлар миқдорини ўрганиш, шу жумладан, плазмадаги альдостерон концентрацияси, ПРФ, альдостеронни ренинга нисбати (АРН) қиймати  $\geq 30$  бўлиши, беморда альдостероннинг автоном гиперпродукцияси борлиги ва бундай ҳолларда бирламчи гиперальдостеронизм ташхисини тасдиқлаш учун қўшимча синамалар, АКТГ, қондаги кортизол (баъзи ҳолатларда кортизол секрециясининг кунлик ритми, кечаси 1 мг дексаметазонли синамаси ва катта дексаметазон синамаси), бир кеча кундуздаги сийдикда кортизол, шунингдек, плазмадаги фракцияланган метанефринлар, норметанефринлар, тестостерон, ДГЭАС миқдори аниқланди.

Визуализацион текширув сифатида беморларда буйрак усти безлари МСКТси, баъзи ҳолларда эса контрастли МСКТ ўтказилди. Юқоридагилардан ташқари барча беморларда ЭКГ, ЭхоКГ, офталмоскопия текширишлари бажарилди. Айрим ҳолларда бел умуртқалари ва сон суягининг проксимал эпифизини DEXA-сканерлаш текшируви амалга оширилди.

Жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда ташхисни тасдиқлаш учун олиб ташланган ўсманинг гистологик текшируви ўтказилди. У барча ҳолатларда гематоксилин ва эозин билан бўялган ўсманинг парафинланган гистологик текширувига асосланилди.

Диагностик ва прогностик белгиларни ўрганиш мақсадида иммунгистокимёвий йўл билан буйрак усти беши ўсмалари билан касалланган 25 беморда Ki-67 пролифератив фаоллик индексини,  $\beta$ -катенин ва p53 экспрессиясини ўрганиб, уларнинг кўрсаткичларини ўсманинг гистопатологик хусусиятлари ва касаллик натижалари билан солиштириб таҳлил қилинди. Беморларнинг иммунгистокимёвий тадқиқотлар учун олинган гистологик материаллари 2019 йил 28 январдаги 24-сонли шартнома асосида Ҳиндистоннинг «Core Diagnostics» лабораториясида ўтказилди.

Олинган маълумотлар Excel-2010, STATISTICA 6.0 (Stat Soft, 2001) компьютер дастурлари ёрдамида қайта ишланди. Муносабатлар нисбати ва 95% ишонч оралиғи логистик регрессия ёрдамида ҳисоблаб чиқилди. Кўрсаткичлардаги фарқларнинг аҳамияти параметрик бўлмаган синамаси  $\chi^2$  (Пирсон тести) ва кичик гуруҳлар учун аниқ Фишер-Ирвин синамаси ёрдамида баҳоланди. Миқдорий кўрсаткичлардаги фарқларнинг аҳамияти Вилкоксон синамаси ёрдамида аниқланди. Миқдорий кўрсаткичлар  $M \pm SD$ , шунингдек медиана (Me) ва 25 ва 75-фоизлар (квартиллар) сифатида келтирилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар  $p < 0,05$  бўлганда статистик жиҳатдан аҳамиятли ҳисобланди.

Касаллик ривожланишининг хавф омилларини ўрганиш учун ҳар бир омилнинг этиологик улушини (etiological fraction - EF) ва касалликнинг сабаб даражасини аниқлаш билан [Денисов Е.И., 2006] модифицирланган Е.Н. Шиган томонидан тавсия этилган усул ишлатилди [Шиган Е.Н., 1986].

Омилларнинг ташхисий аҳамияти ROC AUC (Area Under ROC) эгри чизиқ остидаги майдонни аниқлаш билан ROC-таҳлили (Receiver Operating Characteristics) ёрдамида амалга оширилди.

**"Буйрак усти безларининг гормонал фаол ўсмалари"** номли диссертация тадқиқотининг учинчи бобида маълумотлар буйрак усти беши гормонал фаол ўсмаларининг клиник-биокимёвий, гормонал, визуализацион, инструментал тавсифлари умуман ва бемор жинсига, ёшига, гипертония давомийлигига, касаллик ҳамда ўсма ҳажмига боғлиқ равишда келтирилган. Ушбу боб тўртта кичик бўлимларга ажратилди.

Биринчи кичик бўлим **феохромоцитомаларга** бағишланган. Буйрак усти беши ўсмаси билан текширилган барча беморлардан 51(18,1%) тасида феохромоцитома аниқланди. Уларнинг ярмидан кўпини (28/54,9%) аёллар ва 45,1% (23) эркекларга тўғри келди. Шу билан бирга, феохромоцитома билан касалланган беморларнинг 11,8% (6) 18 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирлар эди. Беморларнинг ёши 13 дан 66 ёшгача бўлиб, ўртача  $38,7 \pm 13,7$  ташкил қилди. Феохромоцитомалар аксарият ҳолларда (54,9%;  $\chi^2=39,2$ ;  $p < 0,0001$ ) 18-44 ёш оралиғида аниқланиб аёлларда эркекларга нисбатан кўпроқ (мос равишда 54,9% ва 45,1%) учради. Шу билан бирга у аёлларда 18-44 ёш гуруҳида анча кўп учраб (54,9%;  $\chi^2=30,9$ ;  $p < 0,0001$ ), 44 ёшдан ошганларда ҳар икки жинсда деярли бир хил аниқланди. Касаллик 11,8% болаларда шу жумладан - 4 та ўғил ва - 2 та қизларда қайд этилди.

Феохромоцитома турлича клиник белгилар билан намоён бўлди. Касаллик барча 51(100%) беморларда юқори артериал қон босими (АҚБ) билан кечди. Уларнинг ярмидан кўпида (51,0%;  $\chi^2=11,1$ ;  $p=0,0004$ ) 3 даражали АГ, 21,6% - 2

даража ва 27,5% - 1 даража АГ аниқланди. Артериал гипертензия аниқланган, лекин буйрак усти безида ўсмаси бўлмаган беморларнинг аксарият қисмида (81,8%) 1 даражали АГ қайд этилди. Катехоламин ишлаб чиқарадиган буйрак усти бези ўсмаларида АГ турлича табиатда кечди. Беморларнинг аксариятида (31 - 60,8%;  $\chi^2=30,4$ ;  $p<0,0001$ ) АГ аралаш тури аниқланди ва бирламчи юқори босим негизида қон босимини  $>200$  мм. симоб устунидан юқорига кўтарилиб кечувчи кризлар кузатилди. 15 (29,4%) беморда қон босимини барқарор 190/110 мм.сим.уст.гача кўтарилиши қайд этилди. Ва ниҳоят, АГ нинг типик хуружли кечиши (пароксизмал шакли) фақат 5 (9,8%) беморда аниқланди.

Феохромоцитомани ташхислаш учун аниқ мезонларнинг мавжуд эмаслиги касалликнинг давомийлигида, яъни биринчи аломатлар пайдо бўлишидан то тўғри ташхисни қўйгунга қадар ўтган вақтда намоён бўлди. Бизнинг кузатувларимизга кўра, касалликнинг дастлабки клиник белгилари пайдо бўлган пайтдан бошлаб 1 йил ичида атиги 10 та (19,6%) беморга, 28 (54,9%;  $\chi^2=34,6$ ;  $p<0,0001$ ) ҳолатларда ташхис 1-5 йил оралиғида, 13 (25,5%) ҳолатларда эса ташхисни аниқлаш учун 5 йилдан ортиқ муддат талаб этилган. Бу беморларнинг бошқа мутахассисликдаги шифокорлар томонидан даволаниши ёки турли хил гипотензив дориларни узоқ муддат қабул қилиш натижасида эндокринолог мутахассисга кеч мурожаат қилгани билан боғлиқ.

Феохромоцитома билан касалланган 51 нафар бемордан 9 (17,6%;  $\chi^2=40,2$ ;  $p<0,0001$ )тасида углевод алмашинувининг бузилиши ва уларнинг 8 (15,7%;  $\chi^2=45,3$ ;  $p<0,0001$ )тасида қандли диабет (ҚД) аниқланди. ҚДли беморларда гликирланган гемоглобинни ўртача миқдори  $8,18\pm 0,87\%$ ни ташкил этди.

Липид спектри таҳлили шуни кўрсатдики, феохромоцитома билан оғриган беморлар гуруҳида ҳам, АГ мавжуд гуруҳида ҳам умумий холестерин  $\geq 5,2$  ммоль/л (мос равишда 54,9% ва 45,5%;  $\chi^2=24$ ;  $p=0,63$ ), ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (мос равишда 47,1% ва 36,4%;  $\chi^2=0,35$ ;  $p=0,56$ ) паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП)  $\geq 3,5$  ммоль/л (мос равишда 64,7% ва 54,5%;  $\chi^2=0,31$ ;  $p=0,58$ ) ва юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП)  $< 1,03$  ммоль/л (мос равишда 43,1% ва 40,9%;  $\chi^2=0,01$ ;  $p=0,94$ ) бўлди. Гипертензиясиз гуруҳида эса ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (12,5%) ва ЮЗЛП  $< 1,03$  ммоль/л (16,7%) тенг бўлди.

Феохромоцитома билан касалланган беморларда кузатилиши мумкин бўлган гиперкоагуляция хавфини аниқлаш мақсадида биз гемостазиограмма кўрсаткичларини ўрганиб чиқдик ва уларда қон ивишининг тезлашиши ҳамда фибринолитик фаолликнинг секинлашишини аниқладик.

Буйрак усти бези медуляр ўсмаси аниқланганда қонда метанефрин ва норметанефриннинг ўртача миқдори назорат гуруҳига нисбатан анча юқори бўлиб, кўрсаткич метанефрин учун  $358,4\pm 252,0$  пг/мл ва норметанефрин учун  $705,2\pm 290,2$  пг/мл ни ташкил этди. Метанефрин, норметанефрин ва юқоридаги қатор кўрсаткич билан корреляцион таҳлил ўтказилганда метанефрин ва триглицеридлар ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,03$ ), метанефрин ва гликирланган гемоглобин ўртасида бевосита боғлиқлик аниқланди ( $r = 0,70$ ,  $p = 0,005$ ).

МСКТда феохромоцитомаларнинг кўриниши юмалоқ, овал ёки тартибсиз шаклга эга бўлиб, равоқлари аниқ ёки аниқ бўлмаган, гомоген ёки гетероген тузилишга эга, баъзида деструкция зонасига мос равишда анэхоген соҳалар



аниқланди. Катталиги 1,8 дан 11,6 см гача бўлган ўсмалар қайд этилди. Уларни денситометрик кўрсаткичларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики,  $27,9 \pm 11,7$  дан  $39,8 \pm 14,1$  НУгача юқори зичликка эгаллиги тасдиқланди.

Ўсмаларнинг ўлчамига қараб, беморлар 3 гуруҳга бўлинди: 24 кишидан иборат энг катта гуруҳда (47,1%) 3 дан 6 см гача, 12 (23,5%) нафар кичик гуруҳда 3 смгача буйрак усти безининг ўсмалари бўлган беморлар ташкил қилди. Буйрак усти безида ўлчами  $\geq 6$  см ўсма мавжуд беморлар гуруҳи 15 (29,4%) кишидан иборат бўлди. Ўсманинг катталиги ва юқоридаги кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик таҳлилида ўлчам ва метанефрин ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,03$ ), норметанефрин ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,00001$ ) ва триглицеридлар орасида бевосита боғлиқлик аниқланди ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,02$ ). Ўсманинг катталиги ва ўртача систолик қон босими (СҚБ) ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,04$ ), диастолик қон босими (ДҚБ) ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,02$ ) ва юрак уриш сони ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,002$ ) ўртасида бевосита боғлиқлик қайд этилди.

Иккинчи кичик бўлим *кортикостеромаларга* бағишланган. Ушбу гуруҳ 45 (15,9%) беморлардан иборат бўлиб, уларни 11 (24,4%) эркак ва 34 (75,6%) аёл жинсига мансублар ва ўртача ёши  $27,5 \pm 10,5$  ни ташкил этди. Беморларнинг 5 нафари (11,2%) болалар эди. Кортикостеромалар аёлларда эркакларга нисбатан 3 марта кўпроқ учради (мос равишда 75,6% ва 24,4%). Ҳар иккала жинсдаги беморлар орасида 18 дан 44 ёшгача бўлганлар кўпчиликти ташкил қилди (84,4%;  $\chi^2=40,0$ ;  $p<0,0001$ ). 44 ёшдан ошганлар ҳамда болалар орасида бу ўсмалар анча кам учради ва мос равишда 5 (11,2%) ва 2 (4,4%) га тенг бўлди.

Бизнинг кузатувларимизда кортикостероманинг энг кўп учрайдиган клиник кўриниши АГ бўлиб, у беморларнинг 91,1%ида кузатилди. Унинг кечиш табиати гипертония касаллигига ўхшаш бўлиб, СҚБ ва ДҚБларининг мутаносиб равишда босқичма-босқич ошиб бориши билан намоён бўлди. 6 та (13,3%) беморда биз доимий юқори қон босими негизида юзага келадиган, кортикостероманинг типик клиник кўриниши учун хос бўлмаган гипертоник кризларни қайд этдик. Кортикостеромали беморларнинг ярмидан кўпида (64,4%;  $\chi^2=6,4$ ;  $p=0,01$ ) 1 даража 22,2% - 2 даража ва атиги 4,4% - 3 даражадаги АГ аниқланди. Гипертензия давомийлиги 3 ойдан 13 йилгача, ўртача  $2,7 \pm 3,1$  йилни ташкил этди. Кортикостерома аниқланган 39 (86,6%;  $\chi^2=30,1$ ;  $p<0,001$ ) беморда ТВИ  $25 \text{ кг/м}^2$  дан юқори бўлиб, бу таққослаш гуруҳларига нисбатан анча юқори (АГ бўлмаганларда – 8,3% ва АГ бўлганларда - 18,2% ҳолда). Шу билан бирга, 23 (51%) беморда ортикча вазн аниқланди ва 16 (35,6%) кишида турли даражадаги семизлик кузатилди. Ўртача ТВИ кўрсаткичлари асосий гуруҳда  $29,6 \pm 5,8 \text{ кг/м}^2$  ни ташкил этди ( $p<0,0001$ ) ва бу назорат гуруҳидагиларга нисбатан анча юқори.

Кортикостеромали 29 (64,4%) беморда углевод алмашинувининг бузилиши кузатилди. Улардан 11 (24,4%) кишида стероидли диабет, 12 (26,7%) ҳолатда гликемиянинг эрталабки бузилишлари ва 6 (13,3%) беморда глюкозага толерантликни бузилиши ривожланди. Углевод алмашинувининг барча кўрсаткичлари ҳар иккала назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли ( $p<0,001$ ) фарқ қилди.

Кортикостеромали беморларда липид спектридаги ўзгаришлар умумий холестерин ( $5,97 \pm 1,2$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), триглицеридлар ( $2,20 \pm 0,96$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), ПЗЛП концентрациясининг ошиши ( $4,14 \pm 1,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) ва юқори зичликликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП) концентрациясининг пасайиши ( $1,01 \pm 0,34$ ,  $p < 0,001$ ) билан намоён бўлди.

Гормонал кўрсаткичлар ўрганилганда, кортикостерома билан оғриган беморларда АКТГ миқдори сезиларли даражада камайганлиги аниқланди ( $13,1 \pm 5,0$  пг/мл;  $p < 0,0001$ ). Қон ва кунлик сийдикдаги кортизол даражасининг кўрсаткичлари ошди ва статистик жиҳатдан назорат гуруҳидан сезиларли даражада фарқ қилди (мос равишда  $837,4 \pm 146,7$  нмоль/л;  $p < 0,0001$  ва  $238,6 \pm 30,8$  нмоль/л;  $p < 0,0001$ ). Альдостерон миқдори ( $177,5 \pm 9,7$  пг/мл;  $129,7 \pm 45,5$  пг/мл ва  $141,7 \pm 61,8$  пг/мл) ва ренин ( $2,02 \pm 0,67$  нг/мл/соат;  $1,32 \pm 0,68$  нг/мл/соат ва  $1,29 \pm 0,56$  нг/мл/соат) миқдорлари АГ ва у бўлмаган беморларнинг назорат гуруҳига нисбатан статистик юқори бўлди, аммо АРН чегара қийматларидан ошмаган ҳолда  $9,9 \pm 3,6$  ни ташкил этди.

Барча беморларда анъанавий лапаротомик адреналэктомия – 36 (80,0%) ва лапароскопик адреналэктомия – 9 (20%) жарроҳлик амалиёти ўтказилди.

Шуниси эътиборга лойикки, кортикостерома аниқланган беморларда ўсманинг чап томонлама жойлашиши кўпроқ учради (62,2%;  $\chi^2 = 4,44$ ;  $p = 0,04$ ), феохромоцитома билан оғриган беморларда эса ўсма кўпроқ ўнг томонда жойлашганлиги (62,7%;  $\chi^2 = 5,65$ ;  $p = 0,02$ ) қайд этилди.

КТда кортикостеромалар асосан аниқ текис равоқли, бир хил тузилишга эга, диаметри 1,7 см дан 11,4 см гача (ўртача  $3,76 \pm 2,67$  см) бўлган юмалоқ ҳосила шаклида аниқланди. 7(15,5%)та ҳолатда ўсма нотекис шаклда бўлиб, 9 (20%) беморда ноаниқ равоқли, яна 9 (20%) ҳолатда бир ҳил бўлмаган тузилишга эгаллиги қайд этилди. МСКТ маълумотларига кўра 4 та (8,9%) аниқланган ўсмада некроз ва қон қуйилиш жойлари, 2 тасида (4,4%) кальцификация топилди. 10 та (22,2%) ҳолатларда ўсма кўшни аъзоларга ёпишган ва 6 та (13,3%) ҳолларда зич капсулага эга эди. Кортикостеромаларнинг зичлиги  $24,3 \pm 10,1$  НУдан  $35,4 \pm 11,4$  НУгачалиги қайд этилди.

Учинчи кичик бўлим буйрак усти безининг нисбатан кам учрайдиган ва ташхис қўйиш мураккаб бўлган ўсмалари – *альдостеромаларга* бағишланган. Уларга ташхис қўйишнинг қийинлиги шундаки, клиник жиҳатдан уларни эссенциал гипертоник касалликдан ажрата олишнинг мураккаблигидадир. Шунингдек, уларни бир қатор симптоматик АГдан, масалан, нефроген АГ, қон томир АГсининг айрим шакллари ёки феохромоцитоманинг доимий ва аралаш шакллари билан фарқлаш клиник жиҳатдан қийин. Буйрак усти беши ўсмалари билан текширилган беморлар орасида альдостерома аниқланганлар 16 (5,7%) кишини ташкил этди. Шундан, 11 таси аёл (68,8%) ва 5 таси эркек (31,2%) эди. Беморларнинг ёши 20 дан 65 гача бўлиб, ўртача  $42,4 \pm 12,4$  ёшни ташкил қилди. Беморларнинг аксарияти (68,8%) меҳнатга лаёқатли ёшда бўлиб ўрта ва кекса ёшдагилар мос равишда 18,8% ва 12,4% га тенг бўлди. Альдостеромалар аёлларда деярли 3 марта кўпроқ аниқланди.

Беморларнинг деярли учдан бир қисмида (31,2%) касалликнинг давомийлиги 1 йилгача, қолганларида (68,8%) 1-5 йилни ташкил этди. АГнинг ўртача давомийлиги  $4,1 \pm 9,0$  йил оралиғида эди. Бу ҳам маълум даражада альдостеромани аниқлашнинг қийинлигини акс эттиради. Беморларнинг 31,3%ни аввал кардиолог, яна 31,3%ни невропатолог, 18,8%ни терапевт, 6,2%ни уролог даволаганлиги буни тасдиқлайди. Дастлаб 16 бемордан фақат 1 нафари (6,2%) эндокринологга тиббий ёрдам сўраб муурожаат этган.

АГ альдостерома билан касалланган барча беморларда (100%) етакчи клиник симптом сифатида намоён бўлди. Уларнинг 75% да доимий АГ, 2 (12,5%)сида аралаш, яна 2 (12,5%) беморларда доимий ёмон сифатли АГ қайд этилди ва бу кўз тубидаги ўзгаришлар билан кечди ҳамда даволашга резистентлик кузатилди.

АИА билан касалланган беморларда илгари БГА учун доимий деб ҳисобланган гипокалиемиа фақат 31,2% ҳолларда, гипернатриемиа эса 37,5% да аниқланди. Бу гипокалиемиа гиперальдостеронизм учун доимий диагностик мезон эмаслигини яна бир бор тасдиқлайди ва қондаги калийнинг меъёрий даражаси эса БГА ташҳисини истисно этмайди.

Буйрақларнинг функционал фаолиятини таҳлил қилиш шунингдек, АИА билан оғриган беморларда ва АГ бўлган назорат гуруҳида КФТ даражаси қон босими меъёрида бўлган назорат гуруҳига қараганда статистик жиҳатдан анча паст бўлди. Бироқ, АИА гуруҳида, бу иккала таққослаш гуруҳига нисбатан анча пастлиги аниқланди ( $p < 0,0001$ ). Ушбу натижалар альдостеронни гипертониядан ташқари буйрақларга бевосита зарарли таъсири ҳақидаги фикрни яна бир бор тасдиқлайди.

Қондаги гормон кўрсаткичларини ўрганиш альдостерома билан оғриган беморларда плазмадаги альдостерон концентрациясининг ўртача даражаси  $273,9 \pm 92,9$  пг/мл ни, АГ бўлган ва қон босими меъёрида бўлган назорат гуруҳидан максимал ишончли фарқ қилди. Альдостерома билан оғриган барча беморларда ПРФ камайган ва ўртача  $0,65 \pm 0,32$  нг/мл/соат ташкил этди. Ушбу кўрсаткич иккала назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан 2 баробар паст эди. Барча 16 (100%) беморларда АРНни аниқлашда унинг сони 30 дан ошди ва  $47,2 \pm 18,8$  га тенг бўлди. Бу эса таққослаш гуруҳларида қон босими меъёрида бўлган ва АГ мавжуд беморлардаги бир хил кўрсаткичдан ишончли даражада юқори ( $p < 0,0001$ ).

Шунингдек, таъкидлаш керакки, альдостеромали ва шунингдек, кортикоостеромали беморларда ўсманинг чап томонлама жойлашиши кўпроқ аниқланди. Альдостерома билан оғриган 11(68,8%) беморда ўсма чап, 5 (31,2%) кишида - ўнг буйрак усти безида ( $\chi^2 = 3,13$ ;  $p = 0,08$ ) аниқланди.

МСКТда, АИА кўп қиррали тузилишга эга бўлган аниқ, текис чизилган кичик овал ёки юмалоқ ўсмага ўхшаб кўринди. Унинг ўлчамлари 0,9 дан 3,4 см гача ва ўртача  $1,81 \pm 0,8$  см ташкил қилади. 16 нафар беморнинг атиги 2 тасида  $\geq 3$  см эди. АИАнинг денситометрик хусусиятларини ўрганиш натижасида альдостероманинг ўртача зичлиги  $43,5 \pm 3,6$  НУ эканлиги аниқланди. Контрастли восита ёрдамида сканерлашнинг артериал фазасига киритиш негизида АИА зичлиги  $69,2 \pm 12,6$  НУга ошганлиги, кечиктирилган сканерлашда зичлик

кўрсаткичлари  $49,3 \pm 4,0$  НУга тенг бўлганлигини кўрсатди. Маълумки, феохромоцитомалар ва кортикостеромалардан фарқли ўлароқ, альдостеромаларда контрастли воситани ўсмадан тезроқ "ювилиши" содир бўлди.

Ва ниҳоят, тўртинчи кичик бўлим буйрак усти безларининг андроген ажратувчи ўсмалари - **андростеромаларга** бағишланган. Андростеромалар 9 (3,2%) беморда аниқланди. Улар 1,7 дан 34 ёш оралиғида бўлиб 3 (33,3%) эркак ва 6 (66,7%) аёлдан иборат эди. Буйрак усти безлари ўсмаларининг бошқа гуруҳларида бўлгани каби, андростеромаларда ҳам аёлларда 2 баробар кўп қайд этилди. Бироқ, бу нисбат айрим ёшдаги кичик гуруҳларда сезиларли даражада бир-биридан фарқ қилди. Беморлар орасида болаларнинг улуши 44 ёшгача (44,4%) бўлганларга нисбатан (55,6%) ишончли кўп эди.

Андростерома ( $n=9$ ) аниқланган беморларнинг 2 (22,2%) тасида АГ 1 даражаси қайд этилди. Уларнинг биттасида АГ доимий, иккинчисида эса қон босимининг даврий кўтарилиши кузатилди. Юқори қон босими мавжуд беморларда унинг ўртача давомийлиги  $1,5 \pm 0,71$  йилни ташкил этди ва АГ бўлган назорат гуруҳига нисбатан анча пастлиги аниқланди ( $p < 0,05$ ). Бундан ташқари, болаларнинг ҳеч бирида қон босими кўтарилмаган. Болалар ва катталардаги андростероманинг клиник кўринишини таҳлил қилиш бир хил этиопатогенетик асосга қарамай, баъзи фарқлар аниқланди. Хусусан, болаларда катталарда мавжуд бўлмаган бир қатор белгилар учради. Аксинча, катталардаги болаларга қараганда соматик бузилишлар кўпроқ аниқланди.

Андростеромалар ўнг ва чап томонда деярли бир хилда учради. Буйрак усти безларининг МСКТ маълумотларига кўра, андростеромаларнинг катталиги 2,8 дан 8,4 см гача ва ўртача  $4,87 \pm 1,79$  см га тенг бўлди. Улар орасида 3 см гача бўлган ўсмалар 2 (22,2%) беморда, 3 дан 6 см гача – 4 (44,4%),  $\geq 6$  см – 3 (33,4%) беморда аниқланди ва аксарият ҳолатларда улар юмалоқ шаклга, аниқ равоқли ҳамда бир хил тузилишга эга эди. Ўсмаларнинг денситометрик хусусиятларини ўрганиш уларнинг зичлиги 25НУ-60НУ атрофида ўзгариб туриши ва бу ўртача  $42,8 \pm 10,2$  НУ тенг эканлигини кўрсатди.

Диссертациянинг тўртинчи боби "**Буйрак усти безларининг ёмон сифатли ўсмалари**"га бағишланган бўлиб, унинг таркиби 16 (5,7%) бемордан иборат бўлди. Улардан 5 нафарида (1,8%) – манифест АКС ва 11 нафарида (3,9%) - буйрак усти безининг метастатик ўсмалари аниқланди. Буйрак усти безининг хавфли ўсмалари бўлган беморларнинг ўртача ёши  $50,7 \pm 14,5$  йилни ташкил этди. Улардан манифест АКС билан оғриганларнинг ўртача  $49,0 \pm 20,9$  ёшга, метастатик буйрак усти безлари ўсмалари бўлган беморларнинг ўртача ёши эса  $51,5 \pm 11,8$  йилга тенг бўлди.

Хавфли ўсмалар қариялардан ташқари ўрта ёшдаги беморлар орасида барча ёш гуруҳларида деярли бир хилда учради. Кенг тарқалган ёмон сифатли ўсмалар ўрта ёшдаги беморларда (45-59 ёш) кўпроқ аниқланди - 43,8%. Шуни таъкидлаш керакки, буйрак усти бези ўсмалари ўрганилган бошқа гуруҳлардан фарқли ўлароқ, ушбу гуруҳдаги беморлар орасида эркаклар (75%) устунлик қилди, аёллар эса беморларнинг атиги 1/4 қисмини ташкил қилди.

Текширувдан ўтган беморларнинг тўртдан бир қисми қон босимининг кўтарилишига шикоят қилдилар. Уларнинг бирида АГ кечиши доимий, яна

биттасида эса аралаш, яъни барқарор гипертония негизида қон босимини хуружлар билан 200 мм.сим.уст.дан ошиши кузатилди. Иккита бемор қон босимини меъёрий кўрсаткичлари негизида уни даврий кўтарилишига шикоят қилишди. Иккита беморда 1-даражали ва иккитасида - 2-даражали АГ қайд этилди.

Буйрак усти безларининг ёмон сифатли ўсмалари аниқланган беморларда углевод алмашинуви кўрсаткичларини таҳлили уларда наҳорги глюкоза миқдори  $4,88 \pm 1,25$  ммоль/л бўлиб гуруҳларда статистик сезиларли фарқлар аниқланмади.

Буйрак усти безларининг ёмон сифатли ўсмалари гормонал фаоллигига бағишланган адабиётлардаги маълумотларнинг бир-бирига зидлигини ҳисобга олган ҳолда, биз кузатувимиздаги беморларда унинг таҳлилинини ўтказдик. Бунда ёмон сифатли буйрак усти беши ўсмаси аниқланган ва назорат гуруҳидаги беморлар плазмада альдостерон, ПРФ ва кортизолнинг ўртача кўрсаткичлари АГ аниқланган ва у бўлмаган беморларда ҳам меъёрий чегараларда бўлганлиги ҳамда бир-биридан сезиларли даражада фарқ қилмаганлиги аниқланди. Шу билан бир қаторда, кузатувдаги ушбу гуруҳ беморларда АКТГ ўртача даражаси гипертензия бўлган ва бўлмаганларга нисбатан анча паст эди. Хавфли буйрак усти беши ўсмалари бўлган беморларда ДГЭАС кўрсаткичлари таҳлил қилинганда ҳам АГ бўлган ва у қайд этилмаган назорат гуруҳлари билан таққослаганда статистик жиҳатдан ишончли фарқ аниқланди. Асосий гуруҳдаги беморларда ДГЭАС ўртача кўрсаткичлари  $368,8 \pm 131,8$  мкг/100 мл ни ташкил этди.

МСКТ бўйича буйрак усти безларининг хавфли ўсмалари ҳажми 2,4 дан 11,5 см гача (ўртача  $7,34 \pm 3,32$  см), манифест АКС эса 5 дан 11,5 см гача (ўртача  $8,48 \pm 2,69$  см), метастатик ўсмаларида эса 2,4 дан 10,7 гача (ўртача  $6,82 \pm 3,56$ ) см бўлган ўлчамни ташкил қилди. Шунини таъкидлаш керакки, метастатик ўсмалар орасида АКС минимал ҳажми 5,0 см бўлганда баъзан жуда кичик ўлчамдаги 2,5 см гача бўлган ўсмалар ҳам аниқланди. Аксарият ҳолларда, буйрак усти безларининг хавфли ўсмалари нотўғри, 25% ҳолларда – думалоқ ва 25% овал шаклда эди. Бундан ташқари ўсмалар ноаниқ нотекис равоқли (68,8%), гетероген таркибли (62,6%) ҳамда некроз, қон қуйилишли ва кальцификация жойлари (56,4%) билан ажралиб турди. Шу билан бирга, 10 та беморда (66,6%) ўсма қўшни, 9 та (25,3%) ҳолатда яқин атрофдаги аъзоларга ўсиб киргани билан характерланди. Барча беморларда регионал лимфа тугунларининг катталаниши кузатилди.

Кузатувдаги хавфли ўсмаларнинг зичлиги 9 дан 56 НУгача, ўртача  $38,9 \pm 11,6$  НУни ташкил этди. Томирга контраст модда юбориш негизида сканерлашнинг артериал босқичида ўсмаларнинг зичлиги  $90,9 \pm 8,6$  НУга кўтарилганлиги, кечиктирилган сканерлашда эса зичлик кўрсаткичлари  $67,0 \pm 4,6$  НУ бўлганлиги қайд этилди. Ушбу гуруҳдаги ўртача APW ва RPW кўрсаткичлари мос равишда  $51,7 \pm 13,6\%$  ва  $26,0 \pm 5,0\%$  ни ташкил этди. APW  $\leq 60\%$  ва RPW  $\leq 40\%$  мос равишда 8 (88,9%) ва 9 (100%) нафар беморларда учради.

Диссертациянинг бешинчи боби "**Буйрак усти беши инциденталомалари**"га бағишланган. Буйрак усти беши ўсмалари аниқланган беморлар орасида 145(51,4%) кишида инциденталома ташхиси қўйилди. Уларнинг 40,7% (59 бемор) эркаклар ва

59,3% (86 бемор) аёллар бўлиб ўртача ёши  $44,0 \pm 14,8$  йилга тенг бўлди. 64 беморга (44,1%) жарроҳлик ёрдами кўрсатилди. Қолган 81 нафари (55,9%) мунтазам текширувлардан ўтказилиб, динамик кузатувга олинди.

Жинсидан қатъий назар, буйрак усти беши инциденталомаси билан касалланиш ҳолатлари аксарият (48,3%) 18-44 ёшларда қайд этилди. Умуман олганда, улғайишга мос равишда касалликнинг кўпайишига мойиллик кузатилмади.

Беморларнинг 73 нафариди (50,3%;  $\chi^2=50,7$ ;  $p<0,0001$ ) ўсманинг чап, 55 нафариди (37,9%) ўнг томонлама ҳамда 17 (11,3%) беморда буйрак усти безининг иккала томонида ҳам жойлашиши кузатилди.

Ўтказилган таҳлил буйрак усти безининг инциденталомаси бўлган 145 кузатувни беморларнинг 71,7%да ҳар хил оғирликдаги АГ даражаси бўлганлигини кўрсатди. Шу билан бирга, АГ билан кечадиган инциденталомаси аниқланган беморларнинг кўпчилигида (44-30,3%) қон босимининг кўтарилиши даврий, 30(20,7%) нафариди АГ кечиши доимий хусусиятда бўлган, 19 (13,1%) беморда аралаш, яна 11 (7,6%) кишида доимий ёмон сифатли АГ кузатилди. Бундан ташқари, 71 (49,0%) беморда 1-даражали, 22 (15,2%) беморда 2-даражали ва ниҳоят, 11 (7,6%) беморда 3-даражали гипертензия аниқланди.

Буйрак усти безининг инциденталомаси бўлган 96 (66,2%) беморларнинг ТВИ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> бўлиб бу таққослаш гуруҳларига қараганда анча юқори (уларда мос равишда АГ бўлмаганда - 8,3% ва АГ аниқланганларда - 18,2%). Бундан ташқари, уларнинг 52 нафари (35,8%) ортиқча вазнга эга, 44 нафариди (30,4%) эса турли даражадаги семизлик кузатилди. Ушбу гуруҳдаги барча беморлар учун ТВИ  $27,3 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этди ва бу АГ бўлмаган назорат гуруҳига нисбатан ишончли юқори ( $p<0,01$ ).

Углевод алмашинувининг бузилиши буйрак усти беши инциденталомаси аниқланган 41 (28,3%) беморда кузатилди. Улардан 21 тасида (14,5%) ҚД, яна 11 нафар (7,6%) беморда наҳорги гликемиянинг бузилиши, 9 нафариди (6,2%) глюкозага толерантликнинг бузилиши қайд этилди.

АГнинг бор ёки йўқлигидан қатъий назар беморларда кортизол, андрогенлар ва катехоламинларнинг субклиник гиперсекрециясини, АГ мавжуд бўлганда эса, гиперальдостеронизмни истисно қилиш керак. 145 беморнинг 28 нафариди ўсма (19,3%) функционал фаол ва қолган 117 тасида (80,7%) функционал нофаол деб топилди. Функционал фаол ўсмаларнинг 17(11,7%) ҳолатида субклиник Кушинг синдроми, 3(2,1%) беморда - кортикостерома, 6(4,1%)тада - альдостерома ва 2(1,4%) кишида – феохромоцитома аниқланди. 117 та кузатувда бўлган функционал нофаол ўсмаларнинг ичида кортикал қатлам аденомалари— 88 та (60,7%), кисталар – 9(6,2%), феохромоцитомалар – 7(4,8%), липомалар ва миелолипомалар 3(2,1%), АКС ва метастазлар 2 (ҳар бири 1,4%), гематома, нейрофиброма ва псевдоадренал ўсмалар (ошқозон дивертикули) 1тадан ҳолатда (ҳар бири 0,7%) аниқланди.

Функционал фаолиятга қараб буйрак усти безининг инциденталомаси бўлган беморлардан касаллик клиник кўринишларининг қиёсий таҳлили функционал фаол ўсмалар 45 ёшгача бўлган беморларда тез-тез учрашини,

функционал фаол бўлмаганлар эса  $\geq 45$  ёшдаги беморларда кўпроқ кузатилишини ( $\chi^2=4,13$ ;  $p=0,04$ ) кўрсатди.

Функционал фаол ўсмаси мавжуд беморлар гуруҳида метанефрин, норметанефрин, альдостерон ва кортизолнинг ўртача даражаси сезиларли даражада юқори ва АКТГ миқдори таққослаш гуруҳига қараганда анча пастлиги аниқланди.

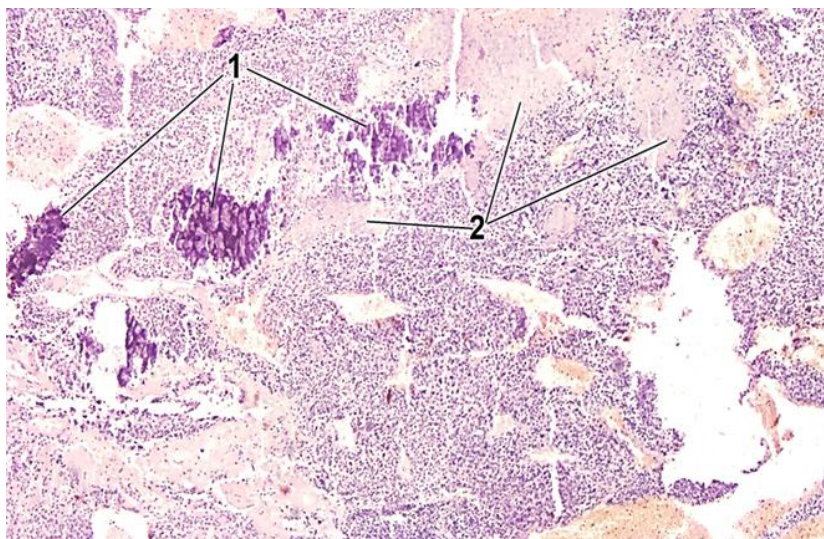
Инциденталомалар орасида буйрак усти беши ўсмаларининг 3 см гача бўлгани 84 беморларда (57,9%) кўпроқ учради,  $\geq 6$  см ўсмали беморлар эса 14 (9,7%)ни ташкил этди. Ўсманинг функционал фаоллигига қараб КТ кўрсаткичларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ўлчамлари 3 см гача бўлган ўсмалар функционал нофаол ўсмали беморлар орасида ( $\chi^2=5,94$ ;  $p=0,01$ ), 3-6 см ва  $\geq 6$  см ўлчамли ўсмалар эса функционал фаол ўсмали беморларда кўпроқ аниқланди. Корреляцион таҳлилда ўсма ҳажми ва натив зичлиги ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,03$ ), шунингдек, ўсма ҳажми ва веноз ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,0005$ ) ҳамда кечиктирилган ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,0002$ ) фазаларнинг зичлиги ўртасида бевосита боғлиқлик қайд этилди. Шу билан бирга, ўсма катталиги ва APW ҳамда RPW ўртасида тескари корреляцион боғлиқлик кузатилди (мос равишда  $r = -0,54$ ;  $p = 0,002$  ва  $r = -0,56$ ;  $p = 0,001$ ).

Олтинчи бобда ўрганилган **"Буйрак усти беши ўсмаларининг иммуногистохимёвий жиҳатлари"** баён этилган. Иммуногистохимёвий усул ёрдамида буйрак усти беши ўсмасининг диагностик ва прогностик белгиларини ўрганиш мақсадида 25 беморда пролифератив фаоллик кўрсаткичи Ki-67 ни,  $\beta$ -катенин ва p53 экспрессиясини ўргандик. Ki-67, p53 ва  $\beta$ -катениннинг экспрессиясини ўсманинг гистопатологик хусусиятлари ҳамда натижалари билан ўзаро боғлиқлиги таҳлил қилинди (2-жадвал, 1-ва 2-расмлар).

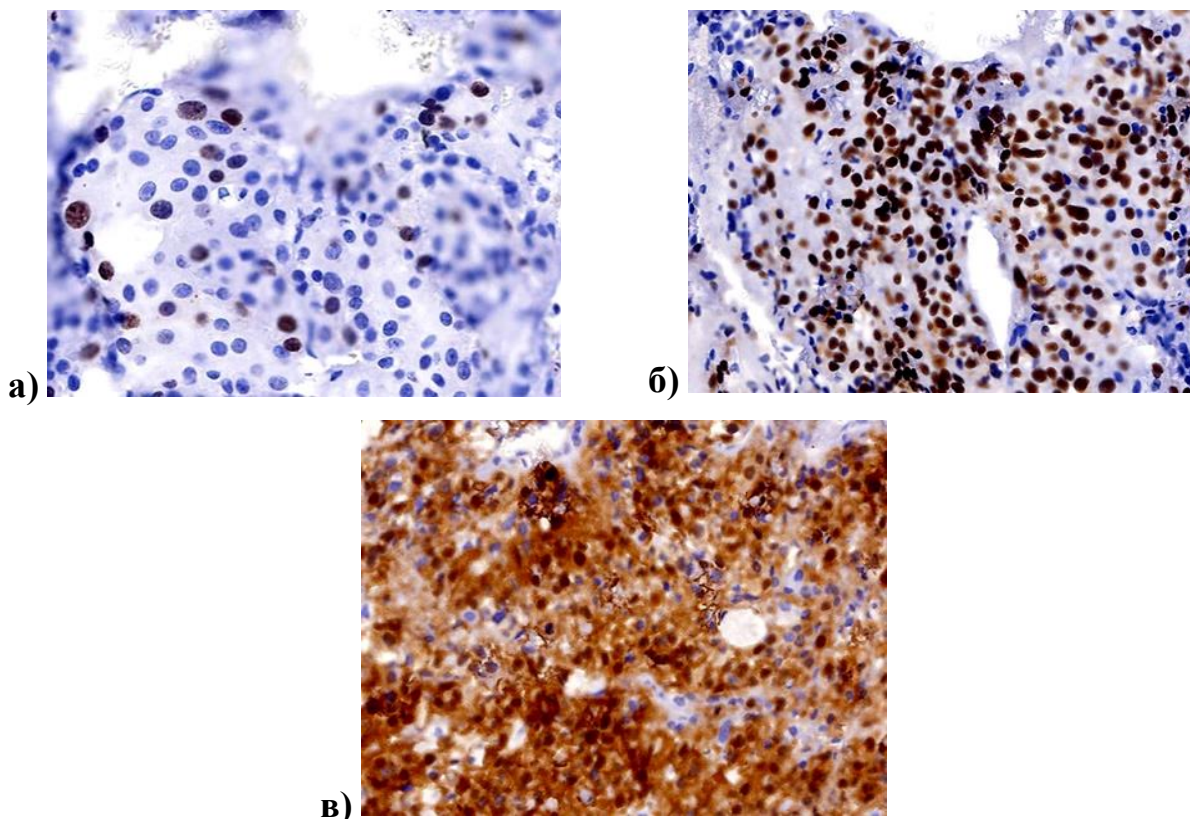
## 2-жадвал

**Яхши ва ёмон сифатли адренкортикал ўсмаларни фарқлаш учун 6 ёшли бемор С. нинг Н. van Slooten ва бошқалар (1985) тизими ёрдамида ўрганилган иммуногистохимёвий таҳлил натижалари**

№	Гистологик белгилари	Балл (максимал)	Балл (натижа)
1	Кенг қамровли регрессив ўзгаришлар (некроз, қон кетиш, фиброз, кальцификация)	5,7	5,7
2	Оддий тузилишни йўқотиш	1,6	1,6
3	Ядро атипияси (ўртача / оғир)	2,1	2,1
4	Ядро гиперхромлиги (ўртача / оғир)	2,6	2,6
5	Нотўғри ядролик	4,1	4,1
6	Митотик фаоллик (10 та кучли майдонда > 2та)	9	
7	Қон томир ёки капсула инвазияси	3,3	3,3
8	Жами	28,4	19,4



**1-расм. Бемор С., 6 ёш. Буйрак усти беги пўстлоқ қавати карциномаси (1- петрификат ўчоқлари; 2 –некрот соҳалари). Гематоксиллин ва эозин билан бўялган ва 10x20 катталаштиришда**



**2-расм. Иммуногистохимик бўяш: 6 ёшли бемор С.да Ки-67, р53 и β-катенин юқори экспрессиясининг комбинацияси. а) Ки-67 пролифератив фаолликнинг юқори кўрсаткичи (20%); б) р53 нинг экспрессияси - 73%; в) β-катениннинг юқори экспрессияси 40% (мультифокал ядро позитивлиги кузатилади)**

Олинган натижалар асосида буйрак усти беги хавфли ўсмалари табақаланишининг аниқлигини кўпинча аденокортикал карциномаларда акс этадиган Ки-67, р53 ва β-катенин миқдорини иммуногистохимёвий тадқиқотлар ёрдамида амалга ошириш мумкинлиги белгиланди, аммо



уларнинг мустақил прогностик қиймати паст. Ki-67, пролиферация индекси, p53 ва  $\beta$ -катенин юқори экспрессияси катталар ва болаларда хавфли адренокортикал ўсмалар ривожланишининг этиологияси ва механизмида иштирок этиши мумкин. Ki-67, p53 ва  $\beta$ -катенин экспрессиясини аниқлаш билан иммуногистохимёвий текширув ўтказиш АКСни башорат қилишда энг яхши ёндашув эканлигини кўрсатади. Ki-67 юқори пролиферация индекси ҳамда p53 ва  $\beta$ -катениннинг экспрессияси комбинацияси уларнинг буйрак усти беzi ўсмаларининг неопластик жараёнидаги муҳим ролини англатади ва патогистолог учун яхши ва ёмон сифатли буйрак усти беzi ўсмаларининг солиштирма ташхисида қўшимча восита бўлиб хизмат қилади.

Еттинчи боб **"Буйрак усти беzi ўсмаларини эрта ташхислаш кўрсаткичларини ишлаб чиқиш"**га бағишланган. Дастлабки мақсадли баҳолаш ва кераксиз текширишлар ва даволанишни минималлаштириш мақсадида клиник-биокимёвий, гормонал, визуализацион, инструментал тадқиқот усулларини ўрганиш асосида буйрак усти беzi ўсмаларини эрта ташхислашнинг айрим сезгир кўрсаткичларини аниқлаш бўйича изланишларни амалга оширдик.

Беморнинг аҳволини баҳолаш ва яширин гормонал фаолликни ташхислашда (ёки мавжудлигини башорат қилишда) ҳал қилувчи омилларни аниқлаш учун буйрак усти беzi инциденталомасини индивидуал прогноз қилиш учун башорат матрицаси тузилди. Башорат матрицаси Байес усули билан Е.Н. Шиган модификациясида (интенсив кўрсаткичларни нормаллаштириш усули) яратилди.

Биринчи босқичда башорат қилиш имкониятини яратиш учун 45 та омил танлаб олинди. Улардан 17 тасини башорат коэффиценти (R) 1,5 дан юқори бўлган ҳолда статистик аҳамиятга эга бўлди.

Аниқланишича, инциденталомалар 80%дан ортиқ ҳолларда АГ 2-3 даражаси, мунтазам юқори қон босими давомийлиги  $\geq 5$  йил, углевод алмашинуви бузилиши, ТВИ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> ва ЮЗЛП миқдори  $< 1,03$  ммоль/л каби белгилар билан кечади. 67дан 80% ҳолларда мазкур касаллик ривожланиши аёл жинси, триглицеридлар даражаси  $\geq 1,7$  ммоль/л, кортизол даражаси  $\geq 601,4$  нмоль/л, 45 ёшгача бўлганлар ва суяк минерал зичлиги бузилиши билан боғлиқ. Катта эҳтимоллик билан (51-66%) касалликнинг ривожланишини қуйидаги омиллар бўлганда олдиндан башоратлаш мумкин. Альдостерон даражаси  $\geq 169,0$  пг/мл, СҚБ даражаси  $\geq 130$  мм.сим.уст., ирсий АГ, ортиқча туз истеъмол қилиш, чекиш ва қариндошларда ўсма касаллиги бўлиши.

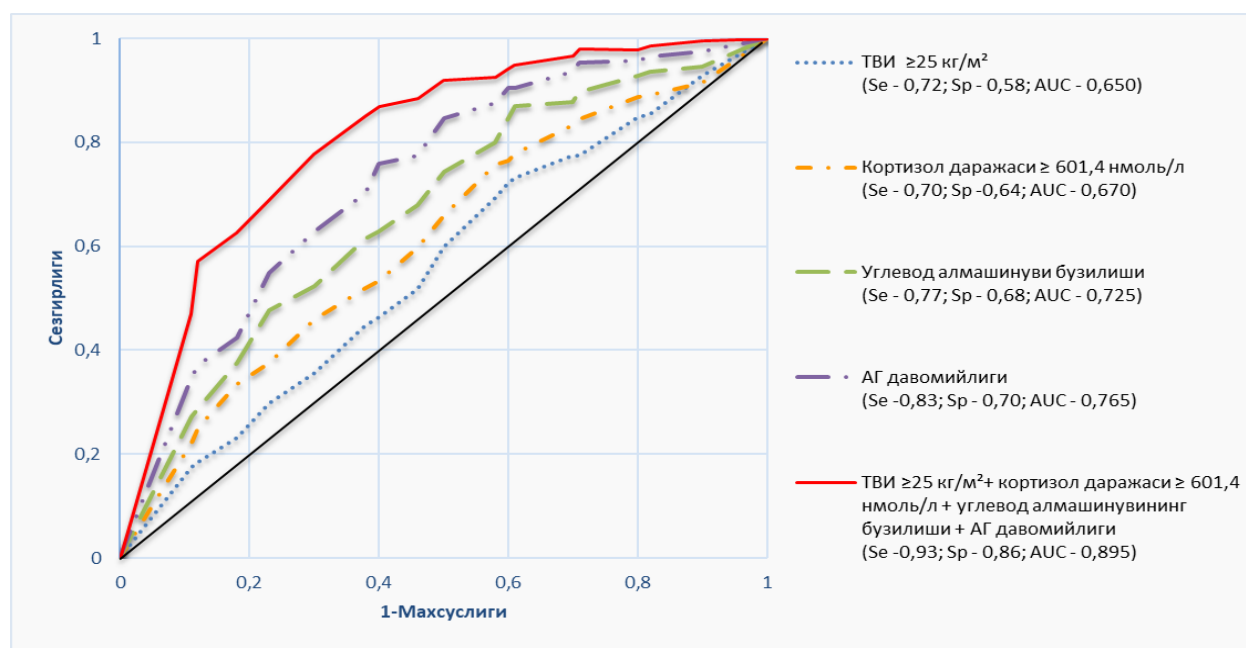
Белгиланган омилларнинг ташхисий аҳамиятини аниқлаш учун ROC AUC (Area Under ROC) эгри чизиғидаги майдонни аниқлаш орқали ROC (Receiver Operating Characteristics) - таҳлил қилиш усулидан фойдаланилди.

Моделнинг башорат қиймати қуйидаги градация бўйича баҳоланди:

Башорат қиймати	AUC градацияси
Аъло	0,9-1,0
Жуда яхши	0,8-0,9
Яхши	0,7-0,8
Ўрта	0,6-0,7
Қониқарсиз	0,5-0,6

Градацияга кўра, АГ давомийлиги  $\geq 5$  йил ( $AUC=0,760$ ), қон босимининг доимий баландлиги ( $AUC=0,760$ ), АГ 2-3 даражаси ( $AUC=0,730$ ), углевод алмашинуви бузилиши ( $AUC=0,725$ ) яхши башорат қилувчи қийматга эга омиллар эканлиги аниқланди. Бошқа барча омиллар ўртача тахминий қийматга эга ( $0,60-0,70$  оралиғида) бўлди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичи инциденталом ташхиси учун энг юқори тахминий аҳамиятга эга бўлган омилларнинг комбинациясини аниқлашдан иборат эди. Ушбу комбинация қуйидаги омиллардан иборат эканлиги аниқланди: ТВИ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> + кортизол даражаси  $\geq 601,4$  нмоль/л + углевод алмашинувининг бузилиши + АГ давомийлиги ( $Se - 0,93$ ;  $Sp - 0,86$ ;  $AUC - 0,895$ ). Олинган маълумотлар асосида ROC -эгри чизиғи тузилди (3-расм).



**3-расм. Инциденталомаларнинг мухим хавф омиллари диагностик қийматининг ROC -эгри чизиғи**

Айни пайтда феохромоцитомаларни радиологик ва лаборатория диагностикаси мураккаб бўлмаса ҳам унинг яширин шакллари эрта ташхислаш муаммоси ҳал қилинмаган. Ушбу муаммони ҳал этиш мақсадида биринчи босқичда феохромоцитомаларни башорат қилиш имкониятини амалга ошириш учун 45 та омил танлаб олинди. Улардан 18 тасини тахминий коэффициентини ( $R$ ) 1,5 дан юқори бўлиб статистик аҳамиятга эга ҳисобланди.

Кейинги босқичда ҳар бир омилнинг этиологик фракцияси (EF) ва ҳар бир омил билан касалликнинг сабаб даражаси баҳоланди.

Касалликнинг деярли тўлиқ сабаблар блокига қуйидаги омиллар киритилганлиги аниқланди: 45 ёшгача бўлганлар, аёл жинси, метанефрин даражаси  $\geq 61,6$  пг/мл ва қон босимини аралаш турда кечиши. Унинг энг асосий сабабларидан бири бу авлодида ўсма касаллигининг мавжудлиги, СКБ кўрсаткичи  $\geq 130$  мм.сим.уст., АГ 2-3 даражаси, норметанефрин даражаси  $\geq 69,6$  пг/мл, углевод алмашинуви бузилиши ва холестерин миқдори - 5,2 ммоль/л бўлиши билан ҳам боғлиқ.

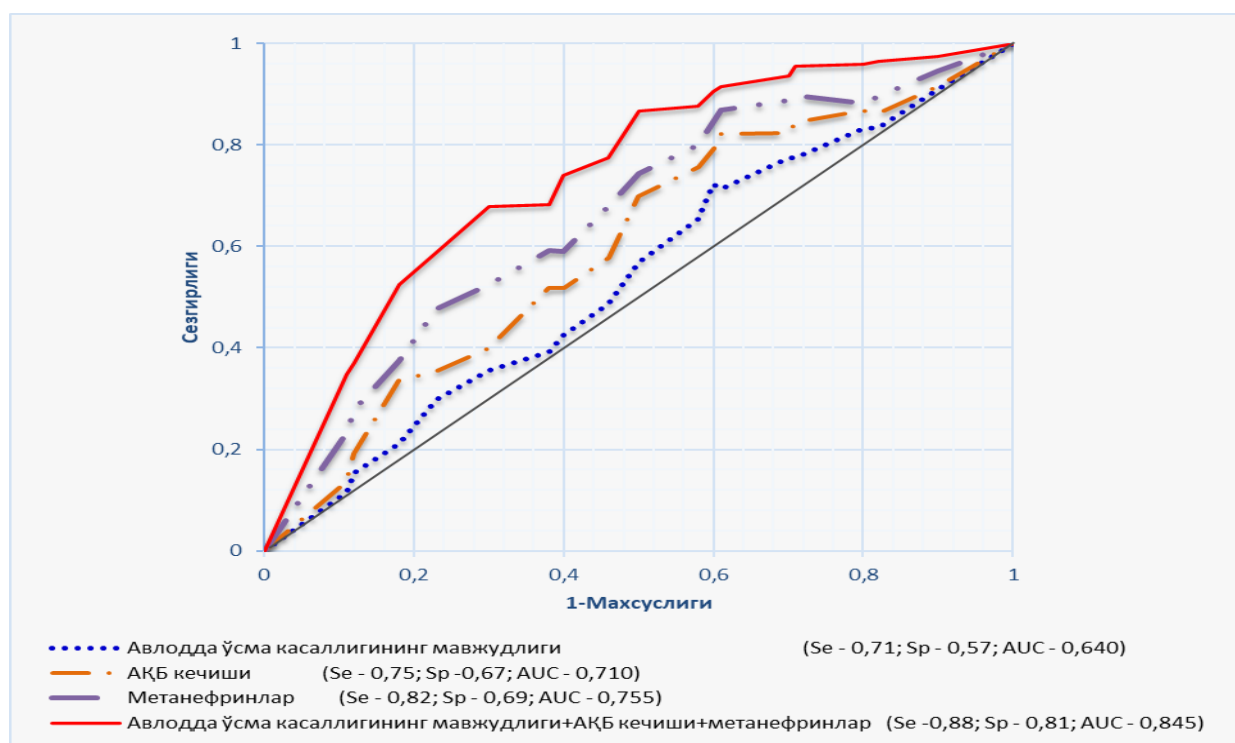
Феохромоцитомаларнинг ривожланиш юкори эҳтимоллиги триглицеридлар даражаси  $\geq 1,7$  ммоль/л, АГ давомийлиги  $\geq 5$  йил, ДҚБ  $\geq 85$  мм.сим.уст., АГ ирсийлиги, ТВИ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> ва ЮЗЛП даражаси  $< 1,03$  ммоль/л бўлиши билан боғлиқ.

Феохромоцитомалар ривожланиш хавфи ўртача даражаси блоки иккита омил билан ифодаланган: ПЗЛП даражаси  $\geq 3,5$  ммоль/л ва кам жисмоний фаоллик.

Градацияга кўра, фақат иккита омил феохромоцитомаларнинг ривожланиши билан кучли боғлиқликда бўлди (метанефрин даражаси  $\geq 61,6$  пг/мл: Se - 0,82; Sp - 0,69; AUC - 0,755; ва қон босими кечиши: Se - 0,75; Sp - 0,67; AUC - 0,710). Бошқа барча омиллар ўртача тахминий қийматга эга (0,60-0,70 оралиғида).

Кейинги босқичда омилларнинг комбинацияси билан башорат моделини ўрганиб чиқдик. Феохромоцитомани эрта ташхислашда энг аҳамиятлиси куйидаги кўрсаткичларнинг комбинацияси эканлиги аниқланди: бемор авлодида ўсма касаллигининг мавжудлиги + қон босими (аралаш) + метанефринлар даражаси  $\geq 61,6$  пг / мл (Se -0,88; Sp - 0,81; AUC - 0,845).

Олинган маълумотларга асосланиб, феохромоцитомалар учун энг муҳим омилларнинг ROC -эгри чизиғи тузилди (4-расм).



**4-расм. Феохромоцитомаларнинг муҳим хавф омиллари диагностик қийматининг ROC -эгри чизиғи**

Буйрак усти беи ўсмасини эрта ташхислаш беморларни ўз вақтида ва монанд даволаш тамойилларини белгилашда муҳим рол ўйнайди. Буйрак усти беи ўсмасини башорат қилишда юкори хавф гуруҳидаги беморларга индивидуал ёндашиш дастлабки босқичларда шифокорларга буйрак усти беидаги ўзгаришлар оқибатида юзага келган эндокрин гипертензияни

аниқлашга ёки буйрак усти беzi инциденталомалари илгари ташхис қўйилган бўлса, яширин гормонал фаолликни баҳолашда ва юқори даражадаги динамик кузатушни ўтказишга имкон яратади.

Ушбу тадқиқот асосида буйрак усти беzi усмалари гормонал фаоллигини клиник куринишлари ва уларни олиб бориш усулларини аниқлаш алгоритми такомиллаштирилди.

## ХУЛОСАЛАР

«Буйрак усти беzi ўсмаларини ташхислашда янги стратегияларни ишлаб чиқиш ва тадбиқ қилиш ҳамда хавф омилларини баҳолаш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Маълумотлар базасига кўра, буйрак усти беzi ўсмаларининг тузилиши қуйидагича эканлиги аниқланди: феохромоцитома – 18,1%, кортикостерома – 15,9%, АИА - 5,7%, андростерома - 3,2%, буйрак усти безининг хавфли ўсмалари - 5,7% (шулардан 1,8% - АКС ва 3,9% - буйрак усти безларининг метастатик ўсмалари) ва инциденталома - 51,4%, гормонал фаол ўсмаларни аёлларда (3:1), ёмон сифатли ўсмаларни эса эркакларда учрашининг устунлиги (3:1) билан. Феохромоцитомалар, кортикостеромалар, альдостеромалар ва ИН асосан, 18-44 ёшда (59,9%),  $\geq 45$  ёшдаги гуруҳда – 36,8% андростеромалар 44 ёшгача бўлган катталар билан таққослаганда (6%), 18 ёшгача бўлган болаларда (55,6%) кўп учрайди; ёмон сифатли ўсмалар эса - ўрта ёшли беморларда (45-59 ёш) - 43,8%ни ташкил қилади.

2. Ўсманинг ўнг томонлама жойлашининг устунлиги феохромоцитома билан касалланган беморларда 62,7%; ( $\chi^2=5,65$ ;  $p=0,02$ ) кортикостерома 62,2%; ( $\chi^2=4,44$ ;  $p=0,04$ ), АИА (68,8%;  $\chi^2=3,13$ ;  $p=0,08$ ) аниқланди. Буйрак усти безларининг инциденталомаси 50,3%; ( $\chi^2=50,7$ ;  $p<0,0001$ ) билан оғриган беморлар орасида ўсманинг чап томонлама жойлашиши устун келди; андростеромалар ҳам ўнг ҳам чап томонда тенг равишда учради ва хавфли ўсмалар эса икки томонлама зарарланиш билан тавсифланди (63,6%).

3. АГ буйрак усти беzi ўсмалари клиник кечишининг етакчи аломати (68,7%) эканлиги ва ўсма турига қараб унинг табиати турлича эканлиги аниқланди, жумладан, феохромоцитомаларда 60,8% ( $\chi^2=30,4$ ;  $p<0,0001$ ) аралаш, кортикостеромаларда эса – гипертоник касалликка ўхшаб аста-секин ривожланиб, систолик ва диастолик қон босимининг мутаносиб равишда ошиши билан тавсифланди. АИА билан оғриган беморларнинг 75%ида АГ доимий, 12,5%ида аралаш характерда, қолган 12,5%ида эса доимий ёмон сифатли АГ аниқланди. Буйрак усти безининг инциденталомаси билан оғриган беморларнинг 30,3%ида қон босимининг даврий кўтарилиши кузатилди, 20,7%ида - АГ доимий, 13,1%ида - аралаш ва 7,6%ида доимий хавфли АГ тасдиқланди.

4. Буйрак усти беzi ўсмаларида миокарддаги таркибий ва функционал ўзгаришларнинг хусусиятлари аниқланди, бу чап қоринча концентрик гипертрофиясини кўрсатувчи СЮЕ ва юрак-қон томир касалликлари хавфи предиктори бўлган чап қоринча ўлчами ва ҳажмининг сезиларли даражада

ошиши (СДЎ, СДХ;  $p < 0,0001$ ), шунингдек, ЧҚММ индекси пасайганда НДҚни ошиши билан ( $p < 0,0001$ ) тавсифланади.

5. Буйрак усти беши ўсмаларини ташхислашнинг муҳим МСКТ мезони контраст моддаларнинг ўсмадан абсолют ва нисбий "ювиш" тезлигидир; феохромоцитомаларда контрастни унинг ҳамма фазаларда ушланиб қолиши кузатилди ҳамда метанефрин, норметанефрин ва RPW ўртасида тескари корреляция ўрнатилди ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = -0,57$ ,  $p = 0,00001$  мос равишда); кортикостеромада - секин "ювилиши" ҳисобига контрастнинг тез тўпланиши; альдостеромаларда - гарчи APW  $\leq 60\%$  ва RPW  $\leq 40\%$  бўлиши 20% ҳолларда рўй берган бўлсада ўсмадан контрастни тез "ювилиши" кузатилди. Ёмон сифатли ўсмаларда постконтраст сканерлашнинг артериал фазасида ҳосила зичлиги  $90,9 \pm 8,6$  HU га ошди, ва бунда APW  $\leq 60\%$  ва RPW  $\leq 40\%$  бўлиши мос равишда 88,9% ва 100% беморларда топилди.

6. Ki-67 пролиферация кўрсаткичи, p53 ва  $\beta$ -катенин экспрессияси катталар ва болаларда хавфли адренкортикал ўсмаларнинг патогенетик детерминантлари эканлиги аниқланди. Ki-67 юқори пролиферация индексининг p53 ва  $\beta$ -катениннинг экспрессияси билан комбинацияси буйрак усти беши ўсмаларининг неопластик жараёнидаги муҳим ролини кўрсатди ва патогистологлар учун яхши ва ёмон сифатли адренкортикал ўсмаларни солиштирма ташхислашда қўшимча восита ҳисобланади ҳамда касалликнинг муҳим башорат мезонлари бўлиб хизмат қилади.

7. Буйрак усти беши ҳосилаларида гормонларнинг референс кўрсаткичлари ишлаб чиқилди; феохромоцитома (8,7%), субклиник Кушинг синдроми (19,3%), альдостерома (2,1%) ривожланиш хавфи юқори бўлган буйрак усти инциденталомаси мавжуд беморлар гуруҳи шакллантирилди. ТВИ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, кортизол даражасини  $\geq 601,4$  нмоль/л, углевод алмашинуви бузилганлиги, АГнинг давомийлиги  $\geq 5$  йил – субклиник Кушинг синдроми мавжудлигини кўрсатади; қон босими аралаш сабаблар билан кечса, метанефрин даражаси  $\geq 61,6$  пг/мл бўлиши ва авлодида ўсма касаллиги бўлса, феохромоцитома ривожланишини башорат қилишда ёрдам беради ва ташхис қўйиш учун тегишли қидирувни ўтказишга кўрсатма ҳисобланади.

8. Е. Н. Шиган томонидан модификация қилинган Байес усули билан 45 омилнинг ҳар бирини этиологик нисбати ва сабаб даражасининг таърифи билан танлаб олинган 17 та хавф омилдан иборат буйрак усти беши ўсмаси учун башорат матрицаси яратилди. Инциденталоманинг ривожланиши 80%дан ошди ҳолларда қуйидаги омиллар билан боғлиқлиги аниқланди: АГ 2-3 даражаси (R=8,15; EF=87,73%), АГ давомийлиги  $\geq 5$  йил (R=7,32; EF=86,34%), АҚБнинг доимий кечиши (R=7,09; EF=85,90%), углевод алмашинуви бузилиши (R=6,45; EF=84,50%), ТВИ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (R=5,81; EF=82,79%) ва ЮЗЛП даражаси  $< 1,03$  ммоль/л (R=5,43; EF=81,58%). 67 дан 80%гача сабаб билан инциденталоманинг ривожланиши триглицерид даражаси  $\geq 1,7$  ммоль/л (R=4,66; EF=78,54%), аёл жинси (R=4,42; EF=77,38%), кортизол даражаси  $\geq 601,4$  нмоль/л (R=3,97; EF=74,81%), 45 ёшгача бўлганлар (R=3,51; EF=71,51%) ва суякни минерал зичлиги бузилиши (R=3,32; EF=69,88%) га боғлиқ бўлади. Катта эҳтимоллик билан (51-66%) касалликнинг ривожланиши қуйидаги ҳолларда олдиндан

белгиланади: альдостерон даражаси  $\geq 169,0$  пг/мл ( $R=2,92$ ;  $EF=65,75\%$ ), СКБ кўрсаткичи  $\geq 130$  мм.сим.уст. ( $R=2,85$ ;  $EF=64,91\%$ ), АГ наслий бўлиши ( $R=2,74$ ;  $EF=63,50\%$ ), ортиқча туз истеъмол қилиш ( $R=2,67$ ;  $EF=62,55\%$ ), чекиш ( $R=2,37$ ;  $EF=57,81\%$ ) ва қариндошларда ўсма касаллигининг мавжудлиги ( $R=2,15$ ;  $EF=53,49\%$ ).

9. Нофаол буйрак усти беи ўсмалари бўлган беморларда гормонал фаолликни ривожланиш хавфи оралиғи аниқланди ва уларнинг прогностик аҳамияти замонавий статистик прогностлаш ва моделлаштириш усулларидан ROC-таҳлилдан фойдаланиб, ROC AUC эгри чизиғидаги майдонни аниқлаган холда баҳоланди.

**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. АКАДЕМИКА Ё.Х.ТУРАКУЛОВА**

**АЛИМУХАМЕДОВА ГУЛРУХ АЙБЕКОВНА**

**РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ СТРАТЕГИЙ  
В ДИАГНОСТИКЕ ОБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ОЦЕНКА  
ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТАШКЕНТ – 2021**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2018.2.DSc/Tib301**

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

Автореферат докторской диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный консультант:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Нажмутдинова Дилором Камардиновна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Курбанов Равшанбек Давлетович**  
доктор медицинских наук, профессор, академик

**Хашимов Шухрат Хуршидович**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени  
И. И. Мечникова (Россия, Санкт-Петербург)**

Защита докторской диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № \_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года).

**А. Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., доцент

**С.И. Исмаилов**

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



## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Образования надпочечников являются значимой медико-социальной проблемой, которая ведет к инвалидизации населения. Количество пациентов с образованиями надпочечников возрастает ежегодно. Среди эндокринных заболеваний образования надпочечников встречаются у четверти населения и занимают ведущее место по своей распространенности. По сводным данным зарубежных авторов, частота прижизненной диагностики образований надпочечников за последнее время значительно повысилась и достигла 5-19%. Социальная значимость образований надпочечников определяется тем, что большинство опухолей надпочечников выявляется в молодом возрасте, что обуславливает снижение количества трудоспособного населения, раннюю инвалидизацию. Ведущим клиническим проявлением в преобладающем большинстве случаев является артериальная гипертензия (АГ), которая может приводить к развитию тяжелых, нередко фатальных сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, гипертонический криз, острое нарушение мозгового кровообращения). Необходимо отметить, что злокачественные опухоли надпочечников имеют резко прогрессирующее течение и характеризуются обычно плохим прогнозом. Характерное для них многообразие симптомов и наличие АГ затрудняют своевременную диагностику и оттягивают сроки лечения. Несмотря на активное изучение данной проблемы, образования надпочечников остаются актуальной проблемой клинической эндокринологии и эндокринной хирургии.

Во всем мире проводится ряд научных исследований с целью разработки и совершенствования новых методов диагностики и лечения опухолей надпочечников. Случаи, требующие лечения, выявляются в популяциях с высокой степенью риска, в особенности среди лиц с гипертензией или генетически обусловленными факторами риска. В тех случаях, которые связаны с эндокринными нарушениями, возможно развитие тяжёлых осложнений, и эти случаи с трудом диагностируются. Метастатические опухоли выявляются редко, но требуют только хирургического вмешательства. Поэтому для улучшения результатов лечения опухолей надпочечников, должны совершенствоваться диагностические методы, выявляться прогностические и предиктивные биомаркеры, и, что самое главное, улучшаться стратегии лечения.

В нашей стране перед медицинскими работниками стоит ряд задач по дальнейшему совершенствованию медицинской отрасли, в том числе эндокринологии, и адаптации ее к требованиям международных стандартов. Определены такие задачи, как «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации...»<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

Эти задачи служат для ранней диагностики заболеваний надпочечников среди населения, предотвращения ранних осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, обозначенных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-4295 «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению Республики на 2019-2021 годы» от 19 апреля 2019 г., в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 г., а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

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

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.**

Научные исследования, нацеленные на изучение распространенности опухолей надпочечников, молекулярного механизма их развития, оценки методов их диагностики и лечения, а также развития осложнений проводятся в ведущих центрах мира, таких как Section on Medical Neuroendocrinology, The Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Child Health and Human Development, National Institutes of Health (Bethesda, США); Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, Nutrition, and Internal Medicine, and Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, США); Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, University of Ancona and the Division of Internal Medicine, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino (Италия); Department of Imaging, St Bartholomew's Hospital, Barts Health (London, Великобритания); Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Diabetes, University Hospital, University of Würzburg (Würzburg, Германия); Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University of Würzburg (Würzburg, Германия); Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Birmingham Health Partners (Birmingham, Великобритания); Department of Endocrine Surgery, Endocrine and Metabolism Institute, Cleveland Clinic (США); Centre for Endocrinology and Metabolism, Hudson Institute of Medical Research and Department of Endocrinology, Monash Health (Clayton, Австралия); Division of Abdominal Imaging and Intervention, Department of Radiology, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital (Boston, США); Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Saskatchewan (Saskatoon, Канада); Cancer Diagnosis and Pathology Research Group, Kolling Institute of Medical Research (Sydney, Австралия).

Так, в статье «Достижения в области исследования опухолей надпочечников к 2018 году» (J Crona et al.), опубликованном в журнале *Endocrine-Related Cancer* авторы приводят общий обзор публикаций по опухолям надпочечников, увидевших свет в 2017 году. В общей сложности ими было выявлено 349 статей, написанных по результатам научных и клинических исследований, среди которых 154 статьи были написаны о феохромоцитоме (ФХЦ) и параганглиомах (ПГ), 177 – об адренокортикальных опухолях, а 18 попали под обобщённую категорию «опухоль надпочечников». В статье делается ссылка на 110 из этих статей, при этом внимание фокусируется на трёх основных направлениях, требующих особого внимания: ФХЦ/ПГ, молекулярная характеристика и банк данных (Fishbein et al., 2017b); Адренокортикальные карциномы, применение молекулярной характеристики для получения надёжных прогностических биомаркеров (Jouinot et al., 2017, Sbiera et al., 2017); Альдостерон-продуцирующая аденома (Carorria et al., 2017, Scholl et al., 2017). Кроме того, авторы обнаружили данные о введённых в настоящий момент международных исследованиях на сайте *clinicaltrials.gov*, 13 из которых посвящены ФХЦ/ПГ, 10 – адренокортикальным опухолям. Исследования, в основном, проводились членами Национального Института Здоровья (США), Европейского Общества по Изучению Опухолей Надпочечников (ENSAT) и недавно созданного Американско-австралийско-азиатского Союза по Изучению Надпочечников (A5). На их долю приходится 37% опубликованных работ, которыми авторы статьи оперируют в своём обзоре, при этом эта цифра увеличивается до 50, 62 и 82% , когда речь идёт о статьях с импакт-фактором  $\geq 3$ ,  $\geq 6$  и  $\geq 9$ , соответственно. Два плацебо-контролируемых клинических испытания опухолей надпочечников (FIRSTMAPP и ADIUVO) были инициированы и проведены Членами Европейского Общества по Изучению Опухолей Надпочечников. Национальный Институт Здоровья (США) и Американско-австралийско-азиатский Союз по Изучению Надпочечников были связаны с шестью клиническими испытаниями каждый.

**Степень изученности проблемы.** На сегодняшний день имеется ряд международных рекомендаций, относящихся к пациентам с опухолями надпочечников. Такие как, «Синдром Кушинга, диагностика» (Общество Эндокринологов, Nieman et al. (2008), «ФХЦ/ПГ, лечение» (Общество Эндокринологов, Lenders et al. (2014), «Синдром Кушинга, лечение» (Общество Эндокринологов Nieman et al. (2015), «Инциденталомы надпочечников, диагностика» (Европейское Общество по Изучению Опухолей Надпочечников, Fassbacht et al. (2016), «ФХЦ/ПГ, отслеживание» (Европейское Общество Эндокринологов, Plouin et al. (2016), «Первичный гиперальдостеронизм, лечение» (Общество Эндокринологов, Funder et al. (2016), «Надпочечниковые инциденталомы» (Американский Колледж Радиологии, Mayo-Smith et al. (2017), «ФХЦ/ПГ, рекомендации по наблюдению» (Консенсусный комитет, Rednam et al. (2017), «ФХЦ/ПГ, генетическая диагностика и секвенирование следующего поколения» (Консенсусный комитет, Toledo et al. (2017), «Адренокортикальная карцинома, хирургическое вмешательство» (Европейское Общество Эндокринологов и Европейское Общество по Изучению Опухолей Надпочечников, Gaujoux & Mihai (2017). Необходимо отметить, что только в 2017

году были представлены четыре рекомендации. За последнее десятилетие было проведено много клинических испытаний и фундаментальных исследований, в результате которых значительным образом улучшилось понимание патогенеза опухолей надпочечников, появились новые классификации, молекулярные маркеры и метки для функциональной визуализации (Fassnacht et al. 2016; Young et al. 2017; Crona J, 2017; Rijken et al., 2018; Lam KY., 2017, Lloyd et al. 2017; Hines et al. 2017; Patel et al. 2017; Taylor et al. 2017; Monticone et al., 2017; Zennaro et al.; 2017; Altinmakas et al., 2017; Delivanis et al., 2018). Тем не менее, в клинически-практических рекомендациях Европейского Общества Эндокринологов и Европейского Общества по Изучению Опухолей Надпочечников (ENSAT) (2016) приведено 19 рекомендаций, основу для 16 из которых составили малодостоверные доказательные данные (Hong et al. 2017).

В Республике Узбекистан проблема опухолей надпочечников освещена недостаточно глубоко, многие аспекты диагностики и лечения на сегодняшний день малоизучены. Имеется ряд научных публикаций, касающихся некоторых вопросов диагностики и внедрения высокотехнологичных методов лечения опухолей надпочечников (Исмаилов С.И., Халимова З.Ю., Бахриддинов Ф.Ш., Турсунов Б.З., Беркинов У.Б, Сахибоев Д.П.). К тому же, в Узбекистане достаточно плохо развито проведение морфологических исследований, практически отсутствуют лаборатории, выполняющие иммуногистохимические исследования. В большинстве лабораторий отсутствует высокотехнологичное оборудование, а также не хватает опытных патоморфологов.

Следует отметить, что предложенные шкалы для оценки вероятности озлокачествления опухолей надпочечников (Weiss LM, 1984; Van Slooten H et al., 1985; Hough AJ et al., 1979) в нашей стране пока не внедрены в практическую деятельность. На сегодняшний день нет работ, нацеленных на изучение всех образований надпочечников в комплексе и во взаимосвязи с полом, возрастом, длительностью заболевания, длительностью АГ, гормональными, визуализационными и морфологическими характеристиками. В этой связи, исследования, направленные на улучшение методов ранней диагностики, лечения и прогноза у больных с опухолями надпочечников являются востребованными. В особенности это касается разработки индикаторов ранней диагностики, изучения морфологических критериев, оценки злокачественности и прогнозирования исходов опухолей надпочечников.

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать проблему опухолей надпочечников одной из актуальных проблем современной клинической эндокринологии, многие аспекты которой по сей день остаются нерешенными и дискуссионными, а также подтверждает необходимость проведения настоящего исследования. Несмотря на имеющиеся успехи в определении характерных признаков на молекулярном уровне и разработке подходов к лечению, исходы аденокортикальных карцином остаются малоутешительными. Поэтому описание клинического опыта даже в ограниченном числе случаев может быть полезным в попытках дать точный прогноз и обеспечить лечение этого редкого, но агрессивного заболевания на более высоком уровне.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, высшего образовательного или научно-**

**исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, а также осуществлению исследований по гранту «Разработка высокотехнологичных методов ранней диагностики и дифференцированной терапии опухолей нейроэндокринной системы» (№ ПЗ - 20170928355) (2018-2020гг).

**Целью исследования** явилось комплексное изучение клинических, гормональных, визуализационных и иммуногистохимических аспектов объемных образований надпочечников и разработка индикаторов их ранней диагностики.

**Задачи исследования:**

изучить клинико-гормональные, гендерно-возрастные характеристики различных объемных образований надпочечников в зависимости от их размера и типа, и определить их вклад в прогнозировании исходов заболевания;

оценить эффективность компьютерной томографии в диагностике и дифференциальной диагностике объемных образований надпочечников;

исследовать диагностическую и прогностическую роль иммуногистохимических маркеров Ki-67, p53 и β-катенина в доброкачественных и злокачественных образованиях надпочечников;

изучить особенности эхокардиографических изменений при различных объемных образованиях надпочечников;

выявить значимые факторы риска развития объемных образований надпочечников и потенциальных предикторов агрессии;

определить индикаторы ранней диагностики образований надпочечников и оценить их прогностическую значимость.

**Объект исследования.** Объектом исследования явились 282 больных с различными образованиями надпочечников, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз в период с 2000 по 2018гг.

**Предмет исследования:** сыворотка крови больных для проведения биохимических, гормональных исследований, ткань опухоли для проведения морфологических исследований.

**Методы исследований.** В диссертации применены общеклинические (определение индекса массы тела (ИМТ), измерение АД), биохимические (определение сывороточного уровня калия, натрия, хлора, кальция, липидного спектра, гликемии натощак, через 2 часа после еды, в ряде случаев в ходе орального глюкозотолерантного теста, гликированного гемоглобина, коагулограммы, креатинина и мочевины с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), гормональные исследования (исследования концентрации альдостерона плазмы и активности ренина плазмы (АРП), адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола крови, кортизола суточной мочи, а также фракционированных метанефринов, норметанефринов плазмы, тестостерона, дигидроэпиандростерона (ДГЭАС)), также инструментальные (ЭхоКГ, офтальмоскопия), визуализационные (мультиспиральная компьютерная

томография надпочечников (МСКТ), а в ряде случаев с контрастным усилением), иммуногистохимические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые получены новые данные о частоте встречаемости различных образований надпочечников, а также установлены гендерно-возрастные особенности опухолей надпочечников, зависящие от типа и природы образования, сопровождающиеся поражением лиц молодого возраста (18-44года), с превалированием при гормонально-активных образованиях женщин (3:1), при злокачественных – мужчин (3:1);

разработаны референсные значения гормонов при образованиях надпочечников с выделением «серых зон»; сформирована когорта больных с инциденталомиями надпочечников, имеющих высокий риск развития феохромоцитомы (8,7%), субклинического синдрома Кушинга (19,3%), альдостеромы (2,1%);

доказана предопределяющая роль течения АД, уровня метанефринов и наличие опухолей у родственников в развитии феохромоцитомы и значимость комбинации повышенного ИМТ, гиперкортизолемии, нарушения углеводного обмена и длительности АГ  $\geq 5$  лет – для кортикостером;

установлено, что патогенетической детерминантой злокачественных образований надпочечников как у взрослых, так и у детей является сочетание высокого индекса пролиферации Ki-67, p53 и  $\beta$ -катенина, указывающее на их важную роль в неопластическом процессе новообразований надпочечников;

оптимизирован алгоритм диагностики и ведения инциденталомией надпочечников с учетом разработанных референсных значений гормонов и значимых факторов риска с целью определения клинической вероятности гормональной активности образований, а также с определением иммуногистохимических маркеров Ki-67, p53 и  $\beta$ -катенина.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

созданная электронная база данных больных с образованиями надпочечников, позволяет консолидировать данные о пациентах, оперативно осуществлять диагностику, определять тактику лечения или проводить динамическое наблюдение за ними;

иммуногистохимическое исследование опухолей надпочечников с определением экспрессии Ki-67, p53 и  $\beta$ -катенина является лучшим подходом в прогнозировании адренокортикального рака (АКР);

персонифицированный подход к прогнозированию образований надпочечников позволит врачам на ранних этапах выявлять эндокринную гипертонию надпочечникового генеза и/или выявлять скрытую гормональную активность при инциденталомиях надпочечника, проводить мониторинг течения болезни, вести динамичное наблюдение за пациентами групп высокого риска.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается правильностью примененного в работе теоретического подхода, применением клинко-биохимических, гормональных, инструментальных, визуализационных и иммуногистохимических методов исследования, достаточным количеством больных с длительным периодом наблюдения, проведением всестороннего

анализа результатов обследования, современным статистическим анализом полученных данных, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, подтверждением полученных выводов и результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость полученных результатов.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что охарактеризованы клиничко-биохимические, гормональные, визуализационные, инструментальные и иммуногистохимические особенности образований надпочечников в зависимости от их размера и типа, а также, во взаимосвязи их с полом, возрастом, длительностью заболевания, длительностью АГ; выявлены гендерные и возрастные особенности образований надпочечников; изучена и анализирована диагностическая и прогностическая роль иммуногистохимических маркеров Ki-67, p53 и  $\beta$ -катенина в доброкачественных и злокачественных образованиях надпочечников; изучено прогностическое значение маркеров Ki-67, p53 и  $\beta$ -катенина в педиатрической практике; определены индикаторы ранней диагностики образований надпочечников и оценена их прогностическая значимость.

Практическая значимость полученных результатов заключается в возможности использования полученных результатов исследования для выявления заболевания на ранних стадиях, определения своевременной правильной тактики лечения, тем самым способствуя снижению инвалидности, смертности от сердечно-сосудистых осложнений, а также уменьшению экономических затрат на последующее лечение данной категории пациентов. Разработанная анкета-опросник для пациентов с образованиями надпочечников, позволит с наименьшими затратами получить высокий уровень массового исследования.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по комплексной оценке клинических, гормональных, визуализационных и иммуногистохимических аспектов объемных образований надпочечников:

внедрены методические рекомендации «Алгоритм диагностики и ведения инциденталомы надпочечника» (заключение МЗ №8н-д/256 от 22 декабря 2020г.), способствующие выбору оптимальной стратегии ведения больных с инциденталомами надпочечников, дифференцированному лечению и обеспечению наблюдения за ними;

методические рекомендации «Лечебно-диагностический алгоритм при феохромоцитоме» (заключение МЗ № 8н-д/256 от 22 декабря 2020г.), позволяющие внедрить современные методы диагностики и лечения больных с феохромоцитомой по РУз;

научные результаты по клиничко-биохимическим, гормональным, визуализационным и иммуногистохимическим особенностям образований надпочечников внедрены в практическую деятельность Навоийского, Бухарского, Андижанского и Самаркандского областных эндокринологических диспансеров (заключение Министерства здравоохранения № 8н-з/89 от 4 мая 2021г.). Внедренные результаты позволят ранней диагностике опухолей надпочечников, выбору оптимального их лечения, тем самым способствуя снижению риска инвалидизации и смертности от осложнений, улучшению

качества жизни больных, а также снижению экономических затрат на последующее лечение данной патологии.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 33 печатных работ, из них: 14 статей, в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 – в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации:** Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 283 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность выполненной диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, характеризуются объект и предмет исследования, указывается соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику здравоохранения, приводятся сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Обзор литературы**» приведены современные представления об образованиях надпочечников, эпидемиологические аспекты, вопросы классификации опухолей надпочечников. В данной главе подробно освещены клиничко-эпидемиологические аспекты образований надпочечников в зависимости от нозологической структуры: инциденталомы надпочечника, гормонально-активные образования, злокачественные образования надпочечников, опухоли надпочечников у детей. Проведен всесторонний глубокий анализ лабораторной и визуализационной диагностики опухолей надпочечников на современном этапе согласно имеющимся международным рекомендациям. Обсуждены вопросы морфологической диагностики опухолей надпочечников, а также оценена диагностическая и прогностическая роль иммуногистохимических маркеров в развитии образований надпочечников. В целом, данная глава основана на анализе современных исследований в сравнительном аспекте с различными авторами, с учетом поставленных задач. В обзоре использованы результаты многоцентровых исследований, консенсусных руководств по изучаемой проблеме.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» приведена клиническая характеристика обследованных больных, подробно описаны клиничко-биохимические, гормональные, инструментальные, визуализационные, морфологические, статистические методы, использованные в данной работе.

**Характеристика клинического материала.** В основу настоящего исследования положены клинические наблюдения за 282 больными с различными образованиями надпочечников, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз в



период с 2000 по 2018гг. Среди обследованных больных в основном преобладали женщины – 169(59,9%), тогда как мужчины составили 113(40,1%). Образования надпочечников были представлены следующими нозологическими формами: кортикостеромы – 45(15,9%), феохромоцитомы – 51(18,1%), альдостеронпродуцирующие аденомы (АПА) – 16(5,7%), вирилизующие опухоли (андростерома) - 9(3,2%), АКР – 5(1,8%), метастазы в надпочечники 11(3,9%), и, наконец, инциденталомы - 145(51,4%). Контрольную группу составили 46 пациентов, из которых 24 без АГ и 22 с АГ без патологии надпочечников, аналогичных по возрасту и полу основной группе.

Исследование включало 3 этапа:

I этап - проспективное исследование клинико-биохимических, гормональных, визуализационных особенностей различных объемных образований надпочечников в зависимости от их типа, размера, длительности заболевания, длительности АГ, возраста и пола.

II этап - исследование иммуногистохимических маркеров Ki-67, P53 и  $\beta$ -катенина у больных с объемными образованиями надпочечников с целью определения их вклада в прогнозирование риска злокачественности.

III этап - анализ факторов, имеющих наибольшую прогностическую ценность для ранней диагностики инциденталом надпочечника.

Для изучения возрастных особенностей больных с образованиями надпочечников, мы распределяли их согласно рабочей классификации регионального Европейского бюро ВОЗ от 2017 г (табл.1).

**Таблица 1**

**Возрастно-половой состав больных с образованиями надпочечников (ВОЗ, 2017г.)**

Возраст, лет	Контрольная группа, n=46						Основная группа, n=282					
	М		Ж		Всего		М		Ж		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
до 18							15	13,3	7	4,1	22	7,8
18-44	18	72,0	13	61,9	31	67,4	61	54	95	56,2	156	55,3
45-59	7	28,0	7	33,3	14	30,4	24	21,2	44	26	68	24,1
60-74			1	4,8	1	2,2	13	11,5	23	13,6	36	12,8
75-90												
Итого	25	54,3	21	45,7	46		113	40,1	169	59,9	282	

Возраст больных на момент первого обращения в клинику колебался от 4 мес до 74 лет, составив в среднем  $39,8 \pm 15,7$  лет. При этом, средний возраст мужчин составил  $37,4 \pm 16,7$  лет, женщин –  $41,4 \pm 14,9$  лет. Преобладающее большинство больных (55,3%) были в трудоспособном возрасте, а пик заболеваемости приходился на возрастную категорию 18-44 года. Что касается гендерного распределения, то в возрастной категории до 18 лет преобладали лица мужского пола (13,3% против 4,1%), тогда как с увеличением возраста после 18 лет во всех возрастных градациях отмечалось превалирование лиц женского пола.

Всем пациентам с образованиями надпочечников проводили общеклинические, клинико-биохимические, гормональные и инструментальные исследования.

В рамках общеклинического обследования изучены демографические сведения о пациентах (пол, возраст, возраст на момент обращения), тщательный сбор жалоб, первые симптомы заболевания, анамнез и длительность основного заболевания, анамнез жизни. При этом особое внимание уделяли изучению «гипертонического» анамнеза, длительности АГ, особенностей течения АГ, наследственных факторов риска. Уточнялось в каком лечебном учреждении, к каким специалистам первично обращались и получали лечение пациенты. Наличие сопутствующих заболеваний и поражений «органов-мишеней» оценивали на основании результатов консультаций узких специалистов и дополнительных методов исследования.

Всем пациентам проводили объективный осмотр с изучением антропометрических показателей (измерение роста и массы тела) и определением ИМТ, определением объема талии, измерением АД (максимальные и средние значения) и пульса.

Клинико-биохимический анализ крови включал: исследование клинического анализа крови и общего анализа мочи, определение сывороточного уровня калия, натрия, хлора, кальция, липидного спектра, гликемии натощак, через 2 часа после еды, в ряде случаев в ходе орального глюкозотолерантного теста, гликированного гемоглобина, коагулограммы, креатинина и мочевины с подсчётом СКФ.

Проводилось изучение гормонального фона, в т.ч. исследования концентрации альдостерона плазмы и АРП (значение альдостерон-ренинового соотношения (АРС)  $\geq 30$  позволяло предположить у больного автономную гиперпродукцию альдостерона и требовало проведения дополнительных проб, обладающих высокой специфичностью для диагностики первичного гиперальдостеронизма, АКТГ, кортизола крови (в ряде случаев суточный ритм секреции кортизола, проба с 1мг дексаметазона на ночь и большая дексаметазоновая проба), кортизола суточной мочи, а также фракционированных метанефринов, норметанефринов плазмы, тестостерона, ДГЭАС.

В качестве визуализационных методов исследования пациентам выполняли МСКТ надпочечников, а в ряде случаев МСКТ надпочечников с контрастным усилением. В комплекс обязательных методов исследования входили ЭКГ, ЭхоКГ, офтальмоскопия. У части пациентов проводили ДEXA-сканирование поясничных позвонков и проксимального эпифиза бедра.

В послеоперационном периоде с целью верификации диагноза производилось гистологическое исследование удаленной опухоли. Диагноз во всех случаях базировался на гистологическом исследовании парафиновых срезов опухоли, окрашенных гематоксилином и эозином.

С целью изучения диагностических и прогностических признаков образований надпочечников иммуногистохимическим методом изучали индекс пролиферативной активности Ki-67, экспрессию  $\beta$ -катенина и p53 у 25 пациентов с опухолями надпочечников и анализировали взаимосвязь профилей экспрессии Ki-67, p53 и  $\beta$ -катенина с гистопатологическими особенностями опухоли и исходами. Иммуногистохимическое исследование выполнено на гистологическом материале 25 больных, оперированных по

поводу различных образований надпочечников в референсной лаборатории «Core Diagnostics», Индия (на основании договора № 24 от 28 января 2019г.).

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Excel-2010, STATISTICA 6.0 (Stat Soft, 2001). Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) рассчитывали с применением логистической регрессии. Достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  (критерий Пирсона), а при малых выборках точный критерий Фишера-Ирвина. Достоверность различий количественных показателей определялась с использованием критерия Вилкоксона. Количественные показатели представлены в виде  $M \pm SD$ , а также медианы (Me) и 25 и 75 перцентили (IQR). Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для изучения факторов риска развития использовали модифицированный метод Е.Н.Шигана [Шиган Е.Н., 1986] с определением этиологической доли (etiological fraction – EF) каждого фактора и степень обусловленности заболевания [Денисов Э.И., 2006].

Диагностическую значимость факторов определяли методом ROC-анализа (Receiver Operating Characteristics), с определением площади под кривой ROC AUC (Area Under ROC).

В третьей главе диссертационного исследования «**Гормонально-активные образования надпочечников**» представлена клиничко-биохимическая, гормональная, визуализационная, инструментальная характеристика гормонально-активных образований надпочечников в целом и в зависимости от пола, возраста, длительности АГ, длительности заболевания и размера образования. Данная глава состоит из четырех подглав.

Первая подглава посвящена **феохромоцитомам**. Среди всех обследованных с образованиями надпочечников феохромоцитома встречалась у 51(18%) больного. Более половины (28 -54,9%) были лица женского пола, лица мужского пола составили 45,1% (23). При этом 11,8% (6) больных с феохромоцитомой составили дети и подростки до 18 лет. Возраст пациентов варьировал от 13 до 66 лет, средний возраст  $38,7 \pm 13,7$  лет. Феохромоцитомы встречались в преобладающем большинстве случаев (54,9%;  $\chi^2=39,2$ ;  $p < 0,0001$ ) в молодом возрасте - 18-44 лет, чаще у лиц женского пола по сравнению с мужчинами (54,9% против 45,1% соответственно). При этом частота феохромоцитом у женщин была достаточно высока в возрастной категории 18-44 лет (54,9%;  $\chi^2=30,9$ ;  $p < 0,0001$ ), в то время как старше 44 лет по частоте особых половых различий не было. 11,8% случаев составили дети, в том числе мальчиков - 4, девочек - 2.

Клинические проявления феохромоцитомы характеризовались большой вариабельностью. Основным симптомом многообразной клинической картины феохромоцитом, как правило, являлось повышение артериального давления (АД), которое было выявлено у всех 51(100%) пациентов. Более половины (51,0%;  $\chi^2=11,1$ ;  $p=0,0004$ ) больных феохромоцитомой имели АГ 3 степени, у 21,6% – 2 степени, у 27,5% - 1 степени. Тогда как у подавляющего большинства (81,8%) больных с АГ без образования надпочечников встречалась АГ 1 степени. Характер течения АГ при катехоламинсекретирующих опухолях надпочечников

был различным. Так, у большей части (31 - 60,8%;  $\chi^2=30,4$ ;  $p<0,0001$ ) пациентов АГ оказалась смешанной, т.е. на фоне исходно повышенного АД имели место кризы с повышением АД  $>200$  мм.рт.ст. У 15 (29,4%) больных отмечалась постоянная АГ с уровнем АД до 190/110 мм.рт.ст. И, наконец, типичное кризовое течение (пароксизмальная форма) наблюдалось лишь у 5(9,8%) больных.

Отсутствие четких критериев диагностики феохромоцитомы находит отражение и в длительности заболевания, то есть сроках от появления первых симптомов до установления правильного диагноза. В наших наблюдениях только у 10(19,6%) пациентов диагноз был поставлен до 1 года от момента проявления первых клинических признаков заболевания, в 28 (54,9%;  $\chi^2=34,6$ ;  $p<0,0001$ ) случаях диагноз был поставлен от 1 года до 5 лет, и в 13(25,5%) – более 5 лет, что было обусловлено поздним обращением пациентов к эндокринологу и лечением у врачей других специальностей или длительным применением различных гипотензивных препаратов.

Из 51 больных с феохромоцитомой нарушение углеводного обмена было выявлено у 9 (17,6%;  $\chi^2=40,2$ ;  $p<0,0001$ ), причем 8 (15,7%;  $\chi^2=45,3$ ;  $p<0,0001$ ) из них имели сахарный диабет (СД). Гликированный гемоглобин у последних в среднем составил  $8,18\pm 0,87\%$ .

Анализ показателей липидного спектра обнаружил, что как в группе больных с феохромоцитомой, так и в группе с АГ встречаются больные с ОХС  $\geq 5,2$  ммоль/л (соответственно 54,9% и 45,5%;  $\chi^2=24$ ;  $p=0,63$ ), ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (соответственно 47,1% и 36,4%;  $\chi^2=0,35$ ;  $p=0,56$ ), ЛПНП  $\geq 3,5$  ммоль/л (соответственно 64,7% и 54,5%;  $\chi^2=0,31$ ;  $p=0,58$ ) и ЛПВП  $<1,03$  ммоль/л (соответственно 43,1% и 40,9%;  $\chi^2=0,01$ ;  $p=0,94$ ). В группе без АГ отмечались случаи ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (12,5%) и ЛПВП  $<1,03$  ммоль/л (16,7%).

С целью выявления возможного риска гиперкоагуляции у пациентов с феохромоцитомой, изучили показатели гемостазиограммы и выявили, что у данных пациентов отмечались ускорения коагуляционной и замедление фибринолитической активности.

Среднее содержание метанефрина и норметанефрина в крови с медулярной опухолью надпочечника было существенно выше по сравнению с контрольной группой и составило для метанефрина  $358,4\pm 252,0$  пг/мл, для норметанефрина  $705,2\pm 290,2$  пг/мл. При проведении корреляционного анализа между уровнями метанефрина, норметанефрина и рядом вышеизложенных параметров установлено наличие прямой корреляции между уровнем метанефрина и триглицеридов ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,03$ ), метанефрина и гликированного гемоглобина ( $r = 0,70$ ,  $p = 0,005$ ).

На МСКТ феохромоцитомы имели округлую, овальную или неправильную форму, с четкими или нечеткими ровными контурами, гомогенную или гетерогенную структуру, иногда с анэхогенными участками, соответствующими зонам деструкции. Размеры опухоли варьировали от 1,8 до 11,6 см. Анализ денситометрических показателей феохромоцитом показал, что опухоли имеют высокую плотность от  $27,9\pm 11,7$  до  $39,8\pm 14,1$  НУ.

В зависимости от размера образований больные распределялись на 3 группы: наибольшую группу 24 (47,1%) составили пациенты, у которых

размер образования надпочечников был от 3 до 6 см и наименьшую - 12 (23,5%) больные с образованиями надпочечников до 3 см. Группа больных с образованиями надпочечников  $\geq 6$  см состояла из 15 (29,4%) человек. Корреляционный анализ между размером образования и вышеизложенными параметрами выявил прямую корреляцию между размером образования и уровнями метанефрина ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,03$ ), норметанефрина ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,00001$ ) и триглицеридами ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,02$ ). Существует прямая зависимость между размером образования и средними значениями САД ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,04$ ), ДАД ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,02$ ) и ЧСС ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,002$ ).

Во второй подглаве дана характеристика **кортикостеромам**. 45(15,9%) пациентов составили группу с кортикостеромой. В данной группе было 11(24,4%) мужчин и 34(75,6%) женщин, средний возраст больных составил  $27,5 \pm 10,5$  лет. Из 45 пациентов 5(11,2%) составили дети. Кортикостеромы встречались в 3 раза чаще у женщин, нежели чем у мужчин (75,6% против 24,4% соответственно). Причем как среди мужчин, так и среди женщин, наиболее часто поражаются лица в молодом возрасте от 18 до 44 лет (84,4%;  $\chi^2=40,0$ ;  $p < 0,0001$ ). Среди детей и лиц старше 44 лет эти опухоли встречались гораздо реже, соответственно 5(11,2%) и 2(4,4%) наблюдений.

Наиболее частым клиническим проявлением кортикостеромы в наших наблюдениях являлась АГ, наблюдавшаяся у 91,1% больных. По характеру течения АГ была схожа с таковой при гипертонической болезни (ГБ) и проявлялась постепенным развитием, пропорциональным повышением САД и ДАД. Однако, в 6(13,3%) наблюдениях нами были отмечены не свойственные для типичной клинической картины кортикостеромы гипертонические кризы, возникающие на фоне постоянно высокого АД. Более половины (64,4%;  $\chi^2=6,4$ ;  $p=0,01$ ) больных с кортикостеромой имели АГ 1 степени, 22,2% – 2 степени и лишь 4,4% - 3 степени. Длительность АГ варьировала от 3 мес до 13 лет, в среднем составляла  $2,7 \pm 3,1$  лет. В группе пациентов с кортикостеромой 39 (86,6%;  $\chi^2=30,1$ ;  $p < 0,001$ ) имели ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ , что существенно больше, чем в группах сравнения (без АГ - 8,3% и с АГ – 18,2%). При этом у 23(51%) пациентов отмечалась избыточная масса тела, а у 16(35,6%) – различной степени ожирение. В среднем показатели ИМТ в основной группе составили  $29,6 \pm 5,8 \text{ кг/м}^2$  ( $p < 0,0001$ ), что значимо выше, чем в группах сравнения.

Нарушение углеводного обмена наблюдалось у 29(64,4%) пациентов с кортикостеромами, причем из них у 11(24,4%) развился стероидный диабет, у 12 (26,7%) – нарушение гликемии натощак и у 6 (13,3%) – нарушение толерантности к глюкозе. Все показатели углеводного обмена были статистически максимально значимы ( $p < 0,001$ ) по отношению к обоим группам контроля.

Изменения липидного спектра у пациентов с кортикостеромой проявлялись увеличением концентрации ОХС ( $5,97 \pm 1,2$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), ТГ ( $2,20 \pm 0,96$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), ХС-ЛПНП ( $4,14 \pm 1,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) и снижением концентрации ХС ЛПВП ( $1,01 \pm 0,34$ ,  $p < 0,001$ ).

При изучении гормонального профиля установлено, что у пациентов с кортикостеромой содержание АКТГ было достоверно пониженным ( $13,1 \pm 5,0$  пг/мл;  $p < 0,0001$ ). Показатели уровня кортизола крови и суточной мочи были повышены и

статистически значимо отличались от контроля (соответственно  $837,4 \pm 146,7$  нмоль/л;  $p < 0,0001$  и  $238,6 \pm 30,8$  нмоль/л;  $p < 0,0001$ ). Уровни альдостерона ( $177,5 \pm 9,7$  пг/мл против  $129,7 \pm 45,5$  пг/мл и  $141,7 \pm 61,8$  пг/мл) и ренина ( $2,02 \pm 0,67$  нг/мл/ч против  $1,32 \pm 0,68$  нг/мл/ч и  $1,29 \pm 0,56$  нг/мл/ч) были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой больных, как с АГ, так и без АГ, но АРС при этом не превышал пороговых значений и составил  $9,9 \pm 3,6$ .

Все пациенты были подвергнуты оперативному лечению: традиционная лапаротомическая адреналэктомия - у 36(80,0%), лапароскопическая адреналэктомия была - у 9(20%).

Интересно отметить, что у пациентов с кортикостеромами преобладала левосторонняя локализация опухоли (62,2%;  $\chi^2=4,44$ ;  $p=0,04$ ), тогда как у значительной части пациентов с феохромоцитомами наблюдалась правосторонняя локализация образования в надпочечнике (62,7%;  $\chi^2=5,65$ ;  $p=0,02$ ).

Кортикостеромы на КТ определялись в основном в виде образований округлой формы с четкими ровными контурами, гомогенной структуры, диаметром от 1,7 см до 11,4 см, в среднем  $3,76 \pm 2,67$  см. В 7(15,5%) случаях образования имели неправильную форму, в 9(20%) – нечеткие контуры, еще в 9(20%) – неоднородную структуру. В 4(8,9%) образованиях по данным МСКТ имелись участки некроза и кровоизлияний, в 2(4,4%) – кальцинаты. В 10(22,2%) случаев образования плотно прилегали к соседним органам и в 6(13,3%) имели плотную капсулу. Кортикостеромы характеризовались плотностью от  $24,3 \pm 10,1$  до  $35,4 \pm 11,4$  НУ.

В третьей подглаве описаны сравнительно редкие, но наиболее сложные в плане диагностики опухоли надпочечников – *альдостеромы*. Трудность диагностики альдостером заключается в том, что клинически они практически трудно отличимы от эссенциальной ГБ. Также, их клинически трудно дифференцировать от ряда симптоматических АГ, таких как нефрогенная АГ, некоторые формы сосудистой АГ или постоянной и смешанной форм феохромоцитомы. Среди обследованных пациентов с образованиями надпочечников больных с альдостеромой было 16(5,7%). При этом, женщин было 11(68,8%), мужчин 5(31,2%). Возраст пациентов колебался от 20 до 65 лет, средний возраст составил  $42,4 \pm 12,4$  лет. Большинство пациентов (68,8%) также приходилось на молодой трудоспособный возраст, тогда как на средний и пожилой возраст -18,8% и 12,4% соответственно. Альдостеромы почти в 3 раза чаще наблюдались у лиц женского пола.

Обращает на себя внимание тот факт, что почти у трети пациентов (31,2%) длительность заболевания была до 1 года, тогда как у остальной части (68,8%) равнялась 1-5 годам. Медиана длительности АГ в среднем составила  $4,1 \pm 9,0$  лет. Это также в определенной степени отражает трудность диагностики альдостеромы. Подтверждением этому является то, что 31,3% пациентов ранее лечились у кардиолога, еще 31,3% - у невропатолога, 18,8% - у терапевта, 6,2% - у уролога. Лишь 1(6,2%) пациент из 16 первично обратился за медицинской помощью к эндокринологу.

Ведущим клиническим проявлением у всех больных с альдостеромой в 100% случаев являлась АГ. У 75% пациентов течение АГ носило постоянный

характер, у 2(12,5%) – смешанный характер, еще у 2(12,5%) пациентов наблюдалась постоянная злокачественная АГ, которая сопровождалась изменениями на глазном дне и была резистентной к проводимой терапии.

Среди пациентов с АПА, гипокалиемия – признак, ранее считавшийся обязательным для ПГА, была выявлена лишь в 31,2% случаев, а гипернатриемия в - 37,5%, что еще раз служит подтверждением тому, что гипокалиемия не является обязательным диагностическим критерием при гиперальдостеронизме, а наличие нормального уровня калия крови не позволяет исключать диагноз ПГА.

Анализ функциональной активности почек показал, что у пациентов с АПА и контрольной группы с АГ уровень СКФ был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе без АГ. Однако, в группе с АПА он был достоверно ниже, чем в обеих группах сравнения ( $p < 0,0001$ ). Эти результаты еще раз подтверждают мнение о непосредственном повреждающем влиянии собственно альдостерона, помимо АГ, на почки.

Исследование гормонального профиля выявило, что средний уровень концентрации альдостерона плазмы у пациентов с альдостеромой равнялся  $273,9 \pm 92,9$  пг/мл, что с максимальной достоверностью отличался от групп контроля как с АГ, так и без АГ. АРП была снижена у всех больных с альдостеромой и в среднем составила  $0,65 \pm 0,32$  нг/мл/ч. Этот показатель был в 2 раза ниже по сравнению с таковым в обеих группах контроля. При определении АРС у всех 16(100%) больных его цифры превышали значение 30 и равнялись  $47,2 \pm 18,8$ , что максимально значимо превышало аналогичный показатель в группах сравнения как без АГ, так и с АГ ( $p < 0,0001$ ).

Необходимо отметить, что у пациентов с альдостеромами, так же, как, и у пациентов с кортикостеромами, преобладала левосторонняя локализация опухоли. Так у 11(68,8%) больных с альдостеромой опухоль локализовалась в левом надпочечнике, у 5(31,2%) - в правом ( $\chi^2 = 3,13$ ;  $p = 0,08$ ).

На МСКТ АПА выглядели как небольшие овальные или округлые образования с четкими ровными контурами, в большинстве случаев с гомогенной структурой. Размеры АПА варьировали от 0,9 до 3,4 см и в среднем составили  $1,81 \pm 0,8$  см. Из 16 пациентов только у 2 размеры образования были  $\geq 3$  см. В результате изучения денситометрических характеристик АПА установлено, что средняя нативная плотность альдостером составила  $43,5 \pm 3,6$  НУ. Отмечено, что плотность АПА на фоне введения контрастного вещества в артериальную фазу сканирования повышается до  $69,2 \pm 12,6$  НУ, при отсроченном сканировании плотностные показатели были равны  $49,3 \pm 4,0$  НУ. В отличие от феохромоцитом и кортикостером при альдостеромах отмечалось быстрое «вымывание» контрастного вещества из опухоли.

И, наконец, четвертая подглава представлена андрогенсекретирующими образованиями надпочечников – **андростеромами**. Андростеромы были диагностированы у 9(3,2%) больных: 3(33,3%) мужчин и 6(66,7%) – женщин в возрасте от 1,7 лет до 34 лет. Как и в остальных группах образований надпочечников, наблюдалось преобладание женщин, в 2 раза. Однако соотношение отдельных возрастных подгрупп существенно отличалось. В

этой группе пациентов возрос удельный вес детей (55,6%) по сравнению с взрослыми до 44 лет (44,4%).

Среди пациентов с андростеромой (n=9) у 2(22,2%) больных наблюдалась АГ 1 степени. В одном случае АГ носило постоянный характер, в другом отмечалось периодическое повышение АД. Длительность существования АГ составила в среднем  $1,5 \pm 0,71$  лет и была значимо ниже, чем в контрольной группе с АГ ( $p < 0,05$ ). Причем, ни у одного из детей не было зарегистрировано повышение АД. Проведенный анализ клинических проявлений андростером у детей и взрослых, выявил некоторые различия, несмотря на сходную этиопатогенетическую основу. Так, проведенный анализ свидетельствует о наличии ряда симптомов у детей, не встречающихся у взрослого контингента. Напротив, соматические расстройства у взрослых были выражены в большей степени, чем у детей.

Андростеромы встречались почти с одинаковой частотой как справа, так и слева. По данным МСКТ надпочечников размеры андростером варьировали от 2,8 до 8,4 см и в среднем составили  $4,87 \pm 1,79$  см. Среди них образования до 3-х см составили 2(22,2%), от 3 до 6 см – 4(44,4%) и  $\geq 6$  см – 3(33,4%). На МСКТ образования в преобладающем большинстве случаев имели округлую форму, четкие ровные контуры и однородную структуру. В результате изучения денситометрических характеристик образований установлено, что нативная плотность андростером варьировала в пределах 25НУ - 60НУ и в среднем составила  $42,8 \pm 10,2$ НУ.

Четвертая глава диссертации посвящена **«Злокачественным образованиям надпочечников»**, которые составили 16(5,7%) пациентов, из них 5(1,8%) - с манифестным АКР и 11(3,9%) - с метастатическими опухолями надпочечников. Средний возраст пациентов со злокачественными опухолями надпочечников составил  $50,7 \pm 14,5$  лет. При этом средний возраст пациентов с манифестным АКР –  $49,0 \pm 20,9$  лет, средний возраст пациентов с метастатическими опухолями надпочечников –  $51,5 \pm 11,8$  лет.

Злокачественные опухоли надпочечников почти с одинаковой частотой встречались во всех возрастных группах среди взрослого населения, кроме старческого. Наиболее часто злокачественные опухоли встречались у пациентов среднего возраста (45-59 лет) - 43,8%. Следует отметить, что в отличие от остальных исследованных групп с образованиями надпочечников, в данной группе преобладали лица мужского пола (75%), тогда как женщины составили только 1/4 часть.

Среди обследованных больных, четверть пациентов отмечали повышение АД. У одного пациента течение АГ носило постоянный характер, еще у одного – смешанный, то есть на фоне постоянной гипертонии периодически возникали кризы с повышением АД более 200 мм.рт.ст. И, наконец, двое пациентов отмечали периодическое повышение АД на фоне нормального АД. Причем, у двоих пациентов регистрировали АГ 1 степени и еще у двоих - АГ 2 степени.

Анализ показателей углеводного обмена пациентов со злокачественными образованиями надпочечников не выявил статистически значимых различий в группах по уровню глюкозы натощак ( $4,88 \pm 1,25$  ммоль/л).



Учитывая противоречивость данных литературы касательно гормональной активности злокачественных образований надпочечников, подобный анализ проведен у данных пациентов. При этом установлено, что средние уровни концентрации альдостерона плазмы, АРП и кортизола у пациентов со злокачественными опухолями надпочечников и контрольной группы как с АГ, так и без АГ были в нормативных пределах и значимо не различались. Однако, средние уровни АКТГ были значимо ниже у пациентов со злокачественными образованиями надпочечников, чем в группах с и без АГ. При анализе уровня ДГЭАС у больных со злокачественными опухолями надпочечников установлена статистически значимая разница по сравнению с группами контроля как с АГ, так и без АГ, при этом средние значения ДГЭАС у больных основной группы равнялись  $368,8 \pm 131,8$  мкг/100 мл.

Размеры злокачественных опухолей надпочечников на МСКТ колебались от 2,4 до 11,5 см (в среднем  $7,34 \pm 3,32$  см), при этом размеры манифестного АКР составили от 5 до 11,5 см (в среднем  $8,48 \pm 2,69$  см), тогда как метастатические поражения надпочечников были от 2,4 до 10,7 (в среднем  $6,82 \pm 3,56$  см). Следует выделить, что среди метастатических поражений надпочечников встречались образования достаточно небольшого размера до 2,5 см, тогда как минимальный размер АКР составил 5,0 см. В половине случаев злокачественные образования надпочечников имели неправильную форму, в 25% случаев – округлую и еще в 25% - овальную формы. Помимо этого, для них были характерны неровные бугристые контуры (68,8%), неоднородная структура (62,6%) и наличие участков некроза, кровоизлияний и кальцинатов (56,4%). При этом в 10 (66,6%) наблюдениях образования характеризовались тесным прилеганием к соседним органам, а в 9 (25,3%) – прорастанием в близлежащие органы. Увеличение региональных лимфатических узлов наблюдалось во всех случаях.

Плотность злокачественных образований при нативном исследовании колебалась от 9 до 56 НУ, в среднем  $38,9 \pm 11,6$  НУ. Отмечено, что плотность опухолей на фоне введения контрастного вещества в артериальную фазу сканирования повышалась до  $90,9 \pm 8,6$  НУ, при отсроченном сканировании плотностные показатели были равны  $67,0 \pm 4,6$  НУ. Средние показатели APW и RPW в данной группе составили  $51,7 \pm 13,6\%$  и  $26,0 \pm 5,0\%$  соответственно. APW  $\leq 60\%$  и RPW  $\leq 40\%$  встречались соответственно у 8 (88,9%) и 9 (100%) пациентов.

Пятая глава диссертации посвящена **«Инциденталомам надпочечника»**. Среди пациентов с образованиями надпочечников группу инциденталом составили 145 (51,4%) больных. Из них 40,7% (59 больных) составили мужчины и 59,3% (86 больных) – женщины. Средний возраст пациентов составил  $44,0 \pm 14,8$  лет. Часть пациентов 64 (44,1%) получили хирургическое лечение. Остальные 81 (55,9%) – проходят регулярное обследование и находятся на динамическом наблюдении.

Независимо от пола, преобладающее большинство случаев инциденталом надпочечника (48,3%) приходилось на молодой возраст 18-44 года. В целом, не было отмечено тенденции к увеличению инциденталом надпочечника с возрастом.

У значительной части 73 (50,3%;  $\chi^2=50,7$ ;  $p<0,0001$ ) пациентов была левосторонняя локализация образования, у 55 (37,9%) – правосторонняя и двустороннее поражение надпочечников отмечалось у 17 (11,3%) больных.

Анализ 145 наблюдений показал, что 71,7% больных с инциденталомой надпочечника имели АГ различной степени выраженности. При этом у большей части пациентов (44–30,3%) с инциденталомой надпочечника, сопровождающейся АГ, характер повышения АД являлся периодическим, у 30(20,7%) - течение АГ носило постоянный характер, у 19(13,1%) – смешанный характер, еще у 11(7,6%) пациентов наблюдалась постоянная злокачественная АГ. Причем, у 71(49,0%) пациента регистрировали АГ 1 степени, 22(15,2%) пациента имели АГ 2 степени и, наконец, у 11(7,6%) - зарегистрирована АГ 3 степени.

Примечательным являлся тот факт, что 96(66,2%) пациентов с инциденталомой надпочечника имели ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, что существенно больше, чем в группах сравнения (без АГ - 8,3% и с АГ – 18,2%). Причем 52(35,8%) из них имели избыточную массу тела, а 44(30,4%) – ожирение различной степени. При этом ИМТ для всех пациентов данной группы составил  $27,3 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup>, что было достоверно выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой контроля без АГ.

Нарушение углеводного обмена наблюдалось у 41(28,3%) пациента с инциденталомой надпочечника. Из них у 21(14,5%) наблюдался СД, еще 11(7,6%) больных имели нарушение гликемии натощак и у 9 (6,2%) пациентов наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе.

Независимо от наличия или отсутствия АГ, необходимо исключение субклинической гиперсекреции катехоламинов, кортизола, андрогенов, а при наличии АГ - еще и гиперальдостеронизма. Из 145 пациентов с инциденталомой надпочечника 28(19,3%) были диагностированы как функционально-активные, тогда как остальные 117(80,7%) были функционально-неактивными. Функционально-активные образования были представлены в 17(11,7%) наблюдениях субклиническим синдромом Кушинга, в 3(2,1%) – кортикостеромами, в 6(4,1%) – альдостеромами и в 2(1,4%) – феохромоцитомой. Из 117 наблюдений функционально-неактивных образований аденомы коркового слоя составили 88(60,7%) случаев, кисты - 9(6,2%), немые феохромоцитомы - 7(4,8%), липомы и миелолипомы по 3 наблюдения (по 2,1%), АКР и метастазы по 2 наблюдения (по 1,4%), гематома, нейрофиброма и псевдонадпочечниковые образования (дивертикул желудка) по 1 наблюдению (по 0,7%).

Сравнительный качественный анализ клинических проявлений у пациентов с инциденталомой надпочечника в зависимости от функциональной активности, выявил, что функционально-активные образования чаще встречались у пациентов до 45 лет, тогда как нефункциональные чаще наблюдались у пациентов  $\geq 45$  лет ( $\chi^2=4,13$ ;  $p=0,04$ ).

Средние уровни метанефрина, норметанефрина, альдостерона и кортизола были достоверно выше в группе больных с функционально-активными образованиями, тогда как АКТГ в данной группе пациентов был достоверно ниже, чем в группе сравнения.

Среди инциденталом чаще встречались пациенты с образованиями надпочечников до 3-х см 84(57,9%), тогда как пациенты с размером образования  $\geq 6$  см составили 14(9,7%). Исследование КТ-показателей в зависимости от функциональной активности образования установило, что опухоли размером до 3-х см достоверно чаще выявлялись среди пациентов с нефункциональными

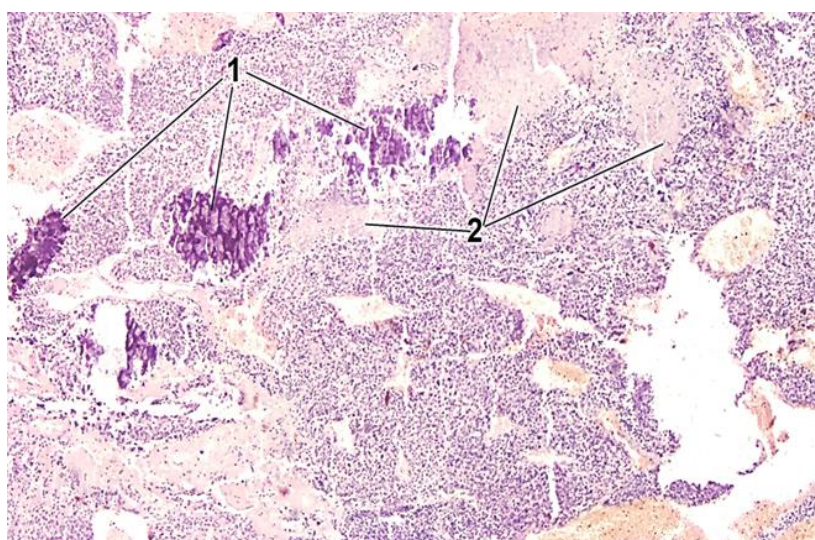
образованиями ( $\chi^2=5,94$ ;  $p=0,01$ ), тогда как опухоли размером от 3 до 6 см и  $\geq 6$  см чаще выявлялись у больных с функционально-активными образованиями надпочечников. Корреляционный анализ выявил наличие прямой корреляционной связи между размером образования и нативной плотностью ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,03$ ), а также между размером образования и плотностью в венозную ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,0005$ ) и отсроченную ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,0002$ ) фазы. При этом наблюдалась обратная корреляция между размером образования и APW, и RPW ( $r = -0,54$ ;  $p = 0,002$  и  $r = -0,56$ ;  $p = 0,001$  соответственно).

В шестой главе изучены «**Иммуногистохимические аспекты опухолей надпочечников**». С целью изучения диагностических и прогностических признаков образований надпочечников иммуногистохимическим методом изучили индекс пролиферативной активности Ki-67, экспрессию  $\beta$ -катенина и p53 у 25 пациентов с опухолями надпочечников и анализировали взаимосвязь профилей экспрессии Ki-67, p53 и  $\beta$ -катенина с гистопатологическими особенностями опухоли и исходами (табл. 2, рис.1, рис.2).

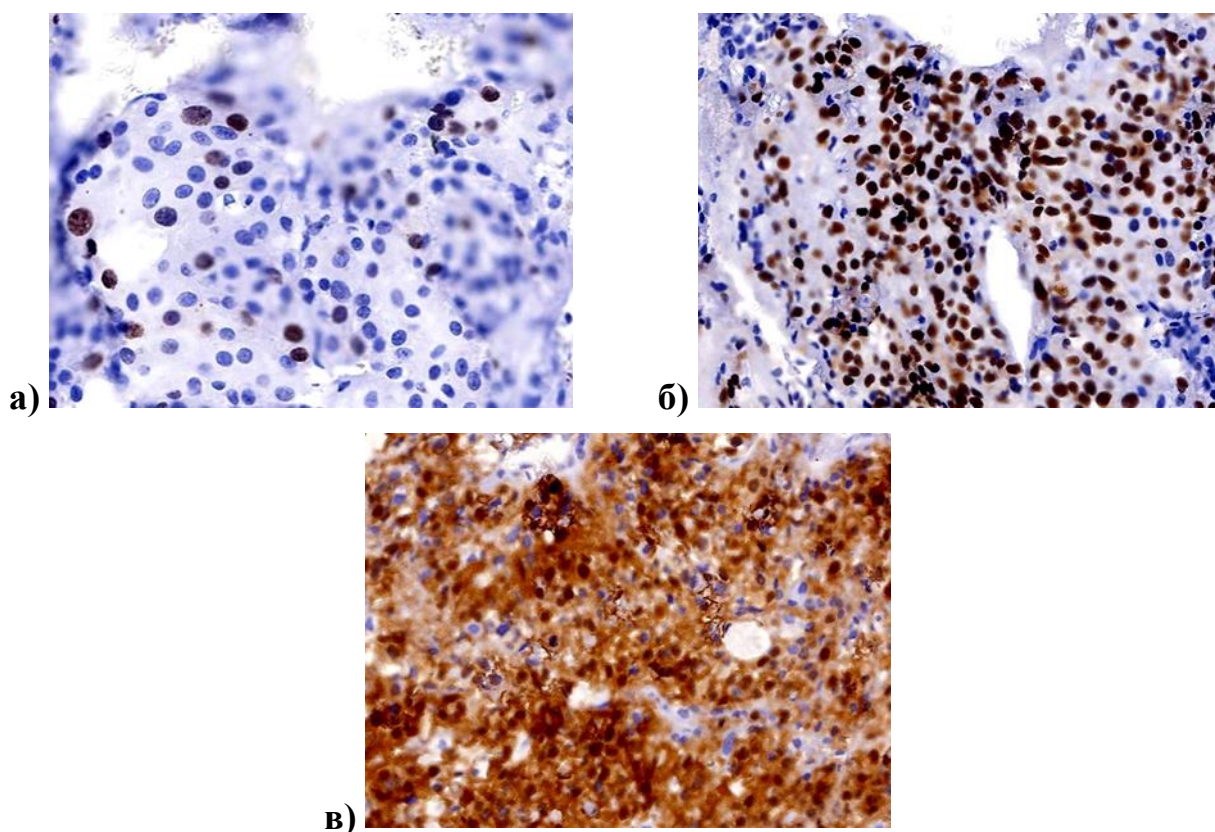
**Таблица 2**

**Система Н. van Slooten et al. (1985) для дифференцировки доброкачественных и злокачественных адренокортикальных опухолей (Больная С., 6 лет)**

№	Гистологические признаки	Баллы (максимальные)	Баллы (результат)
1	Обширные регрессивные изменения (некроз, кровоизлияния, фиброз, кальцификация)	5,7	5,7
2	Потеря нормальной структуры	1,6	1,6
3	Ядерная атипия (умеренная/выраженная)	2,1	2,1
4	Ядерная гиперхромия (умеренная/выраженная)	2,6	2,6
5	Неправильные ядрышки	4,1	4,1
6	Митотическая активность (>2 в 10 полях зрения при большом увеличении)	9	
7	Сосудистая или капсульная инвазия	3,3	3,3
8	Итог	28,4	19,4



**Рис. 1. Больная С., 6 лет. Карцинома коры надпочечника. Обозначение: 1- петрифицированные очаги; 2 – участки некрозов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x20**



**Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание: сочетание высокой экспрессии Ki-67, p53 и  $\beta$ -катенина у пациентки С., 6 лет. а) высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 (20%); б) выраженная экспрессия p53 - 73%; в) высокая экспрессия  $\beta$ -катенина 40% (наблюдается многофокальная ядерная позитивность)**

Исходя из результатов, установлено, что точность стратификации злокачественных опухолей надпочечников можно повысить иммуногистохимическим исследованием с определением Ki-67, p53 и  $\beta$ -катенина, которые наиболее часто экспрессируются в адренокортикальных карциномах, но их независимая прогностическая ценность является низкой. Индекс пролиферации Ki-67, повышенная экспрессия p53 и  $\beta$ -катенина могут участвовать в этиологии и механизме развития злокачественных адренокортикальных опухолей как у взрослых, так и у детей. Иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии Ki-67, p53 и  $\beta$ -катенина представляет собой лучший подход в прогнозировании АКР. Сочетание высокого индекса пролиферации Ki-67 вместе с выраженной экспрессией p53 и  $\beta$ -катенина говорит о важной роли их в неопластическом процессе опухолей надпочечника и служит дополнительным инструментом для патогистолога в дифференциальной диагностике между доброкачественной и злокачественной адренокортикальной опухолью.

Седьмая глава посвящена «Разработке индикаторов ранней диагностики образований надпочечников». С целью обеспечения целенаправленной начальной оценки и попытки сведения к минимуму числа ненужных анализов и лечения, было предпринято собственное исследование для выявления определенных индикаторов ранней диагностики образований

надпочечников, основанное на изучении клинико-биохимических, гормональных, визуализационных, инструментальных методов исследования.

Чтобы определить факторы, имеющие определяющее значение для оценки состояния пациента и диагностики (или прогнозирования наличия) скрытой гормональной активности, была составлена прогностическая матрица для индивидуального прогнозирования инциденталом надпочечника. Прогностическая матрица разработана методом Байеса (метод нормирования интенсивных показателей) в модификации Е.Н. Шигана.

Для осуществления возможности прогнозирования на первом этапе было выбрано 45 факторов, из которых 17 - оказались статистически значимыми с показателем прогностического коэффициента (R) более 1,5.

Установлено, что развитие инциденталом более чем на 80% детерминировано такими факторами как: АГ 2 -3 ст., длительность АГ  $\geq 5$  лет, постоянное течение АД, нарушение углеводного обмена, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и уровень ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л. С обусловленностью от 67 до 80% развитие инциденталом связано с уровнем триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, женским полом, уровнем кортизола  $\geq 601,4$  нмоль/л, возраст до 45 лет и нарушением минеральной плотности костной ткани. С высокой вероятностью (51-66%) развитие заболевания предопределено: уровнем альдостерона  $\geq 169,0$  пг/мл, уровнем САД  $\geq 130$  мм.рт.ст., наследственностью по АГ, излишним потреблением соли, курением и наличием опухолевых образований у родственников.

Для определения диагностической значимости, выявленных факторов использовали метод ROC-анализа (Receiver Operating Characteristics), определением площади под кривой ROC AUC (Area Under ROC).

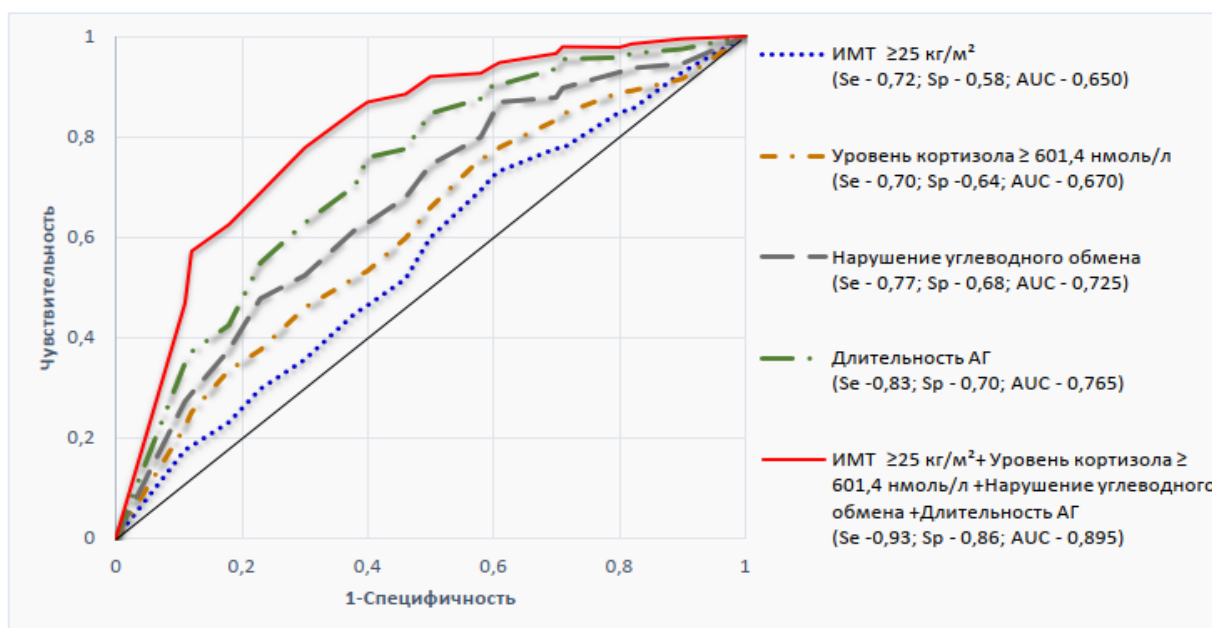
Прогностическую значимость модели оценивали по следующей градации:

Прогностическая ценность	Градация AUC
Отличная	0,9-1,0
Очень хорошая	0,8-0,9
Хорошая	0,7-0,8
Средняя	0,6-0,7
Неудовлетворительная	0,5-0,6

Согласно градации, хорошую прогностическую ценность имели длительность АГ  $\geq 5$  лет (AUC=0,760), постоянное течение АД (AUC=0,760), АГ 2-3 ст. (AUC=0,730), нарушение углеводного обмена (AUC=0,725). Все остальные факторы имели среднюю прогностическую ценность (в пределах 0,60-0,70).

Следующим этапом исследований было определение сочетания факторов, имеющих наибольшую прогностическую ценность для диагностики инциденталом. Установлено, что это сочетание состояло из таких факторов как: ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>+ уровень кортизола  $\geq 601,4$  нмоль/л + нарушение углеводного обмена +длительность АГ (Se -0,93; Sp - 0,86; AUC -

0,895). На основании, полученных данных построен график ROC-кривой (рис.3).



**Рис.3. ROC-кривая диагностической ценности значимых факторов риска инциденталом**

На сегодняшний день радиологическая и лабораторная диагностика феохромоцитом не представляет трудности, однако проблема ранней диагностики скрытно протекающих феохромоцитом до сих пор остается нерешенной.

Для осуществления возможности прогнозирования феохромоцитом на первом этапе было выбрано 45 факторов, из которых 18 факторов оказались статистически значимыми с показателем прогностического коэффициента (R) более 1,5

На следующем этапе определена этиологическая доля (EF) каждого фактора и степень обусловленности заболевания с каждым из факторов.

Установлено, что в блок почти полная обусловленность заболевания вошли такие факторы как: возраст до 45 лет, женский пол, уровень метанефрина  $\geq 61,6$  пг/мл и смешанным течением АД. Очень высокая обусловленность заболевания связана с наличием опухолевых образований у родственников, с уровнем САД  $\geq 130$  мм.рт.ст., АД 2-3 ст., уровнем норметанефрина  $\geq 69,6$  пг/мл, нарушением углеводного обмена и показателем холестерина  $\geq 5,2$  ммоль/л.

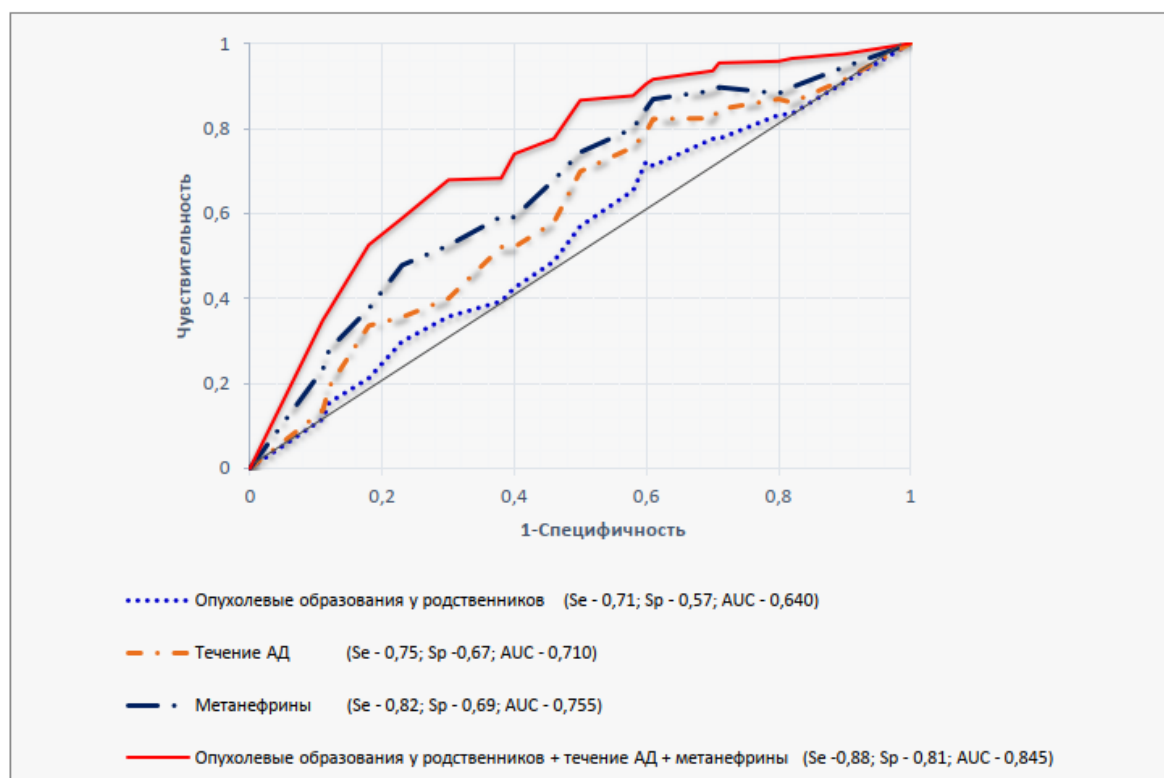
Высокая вероятность развития феохромоцитом обусловлена уровнем триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, длительностью АД  $\geq 5$  лет, показателем ДАД  $\geq 85$  мм.рт.ст., наследственностью по АД, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и уровнем ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л.

Блок средняя степень связи риска развития феохромоцитом был представлен двумя факторами уровнем ЛПНП  $\geq 3,5$  ммоль/л и низкой физической активностью.

Согласно градации, только два фактора имели сильную взаимосвязь с развитием феохромоцитом (уровень метанефринов  $\geq 61,6$  пг/мл: Se - 0,82; Sp - 0,69; AUC - 0,755; и течение АД: Se - 0,75; Sp - 0,67; AUC - 0,710). Все остальные факторы имели среднюю прогностическую ценность (в пределах 0,60-0,70).

Далее нами изучена модель прогноза при сочетании всех факторов. Установлено, наиболее значимыми для ранней диагностики феохромоцитом является сочетание таких показателей как: наличие опухолевых образований у родственников + течение АД (смешанное) + уровень метанефринов  $\geq 61,6$  пг/мл (Se - 0,88; Sp - 0,81; AUC - 0,845).

На основании, полученных данных построен график ROC-кривой для наиболее значимых факторов для феохромоцитом (рис.4).



**Рис.4. ROC-кривая диагностической ценности значимых факторов риска феохромоцитом**

Таким образом, ранняя диагностика образований надпочечников играет значительную роль в определении своевременной и правильной тактики лечения данных пациентов. Персонализированный подход к прогнозированию образований надпочечников даст возможность врачам на ранних этапах выявлять эндокринную гипертонию надпочечникового генеза или выявлять скрытую гормональную активность при уже выявленных инциденталоммах надпочечника, проводить мониторинг течения патологии, вести динамичное наблюдение за пациентами групп высокого риска.

На основании проведенных нами исследований оптимизирован алгоритм определения клинической вероятности гормональной активности образований надпочечников и их ведение с учетом разработанных

референсных значений гормонов и значимых факторов риска, а также с определением иммуногистохимических маркеров Ki-67, p53 и β-катенина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы «Разработка и внедрение новых стратегий в диагностике образований надпочечников и оценка факторов прогноза» на соискание ученой степени доктора медицинских наук (DSc) могут быть сделаны следующие выводы:

1. Согласно базе данных, структура образований надпочечников состояла из феохромоцитом – 18,1%, кортикостером – 15,9%, альдостеронпродуцирующих аденом – 5,7%, андростером – 3,2%, злокачественных новообразований – 5,7% (из них 1,7% – манифестный адренокортикальный рак и 3,9% – метастатические опухоли надпочечников) и инциденталомы надпочечника – 51,4%, с явным преобладанием женщин (3:1) при гормонально-активных образованиях надпочечников и мужчин (3:1) – при злокачественных. Установлено, что феохромоцитомы, кортикостеромы, альдостеромы и инциденталомы надпочечника преобладали в возрасте 18-44 года (59,9%), в группе ≥45 лет – 36,8%, в то время как андростеромы были чаще у детей до 18 лет – 55,6% по сравнению со взрослыми до 44 лет (44,4%); злокачественные новообразования – у пациентов среднего возраста (45-59 лет) – 43,8%.

2. Преобладание правосторонней локализации образования выявлено у пациентов с феохромоцитомой (62,7%;  $\chi^2=5,65$ ;  $p=0,02$ ), тогда как среди пациентов с кортикостеромой (62,2%;  $\chi^2=4,44$ ;  $p=0,04$ ), альдостеронпродуцирующей аденомой (68,8%;  $\chi^2=3,13$ ;  $p=0,08$ ), инциденталомой надпочечника (50,3%;  $\chi^2=50,7$ ;  $p<0,0001$ ) преобладала левосторонняя локализация опухоли; андростеромы встречались одинаково как справа, так и слева, а злокачественные образования характеризовались двухсторонним поражением (63,6%).

3. Установлено, что АГ была ведущим симптомом манифеста надпочечниковых образований (68,7%) и характер ее течения отличался в зависимости от типа образования: при феохромоцитомах в 60,8% ( $\chi^2=30,4$ ;  $p<0,0001$ ) имела смешанный характер, кортикостеромах – постепенное развитие с пропорциональным повышением систолического и диастолического АД. У 75% пациентов с альдостеронпродуцирующей аденомой АГ носила постоянный характер, в 12,5% – смешанный и еще в 12,5% наблюдалась постоянная злокачественная АГ. У 30,3% больных с инциденталомой надпочечника имело место периодическое повышение АД, у 20,7% – АГ была постоянного характера, у 13,1% – смешанного и у 7,6% наблюдалась постоянная злокачественная АГ.

4. Установлены особенности структурно-функциональных изменений миокарда при опухолях надпочечников, характеризовавшиеся значимым увеличением размеров и объемов левого желудочка (КДР, КДО;  $p<0,0001$ ), а также увеличением ОТС при снижении ИМЛЖ ( $p<0,0001$ ), указывающие на



концентрическую гипертрофию левого желудочка, являющейся важным предиктором повышенного риска развития хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых катастроф.

5. Важным дифференцирующим МСКТ-критерием диагностики образований надпочечников является скорость абсолютного и относительного «вымывания» контрастного вещества из опухоли; при феохромоцитоме наблюдалась задержка контраста во все фазы контрастирования и установлена обратная корреляция между метанефрином, норметанефрином и RPW ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = -0,57$ ,  $p = 0,00001$  соответственно); кортикостеромах - быстрое накопление контраста с медленным его «вымыванием»; альдостеромах - быстрое «вымывание» контраста из опухоли, хотя APW  $\leq 60\%$  и RPW  $\leq 40\%$  встречались в 20% случаев. При злокачественных опухолях плотность образования в артериальную фазу постконтрастного сканирования повышалась до  $90,9 \pm 8,6$  HU, при этом APW  $\leq 60\%$  и RPW  $\leq 40\%$  встречались у 88,9% и 100% пациентов соответственно.

6. Установлено, что индекс пролиферации Ki-67, повышенная экспрессия p53 и  $\beta$ -катенина являются патогенетическими детерминантами злокачественных адренкортикальных опухолей как у взрослых, так и у детей. Сочетание высокого индекса пролиферации Ki-67 вместе с выраженной экспрессией p53 и  $\beta$ -катенина говорит о важной роли их в неопластическом процессе опухолей надпочечника и служит дополнительным инструментом для патогистолога в дифференциальной диагностике между доброкачественной и злокачественной адренкортикальной опухолью, и важным прогностическим критерием исхода болезни.

7. Разработаны референсные значения гормонов при образованиях надпочечников с выделением «серых зон»; сформирована когорта больных с инциденталомиями надпочечников, имеющих высокий риск развития феохромоцитомы (8,7%), субклинического синдрома Кушинга (19,3%), альдостеромы (2,1%). Установлено, что сочетанное течение ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, уровня кортизола  $\geq 601,4$  нмоль/л, нарушения углеводного обмена, длительности АГ  $\geq 5$  лет указывает на наличие субклинического синдрома Кушинга; сочетание смешанного течения АД, уровня метанефринов  $\geq 61,6$  пг/мл и наличие опухолевых образований у родственников является определяющим в отношении немой феохромоцитомы и диктует проведение соответствующего диагностического поиска.

8. Создана прогностическая матрица факторов риска для инциденталомии надпочечника, с определением этиологической доли и степени обусловленности методом Байеса в модификации Е.Н.Шигана. Установлено, что развитие инциденталомии надпочечника более чем на 80% детерминировано АГ 2-3 ст. ( $R=8,15$ ;  $EF=87,73\%$ ), длительностью АГ  $\geq 5$  лет ( $R=7,32$ ;  $EF=86,34\%$ ), постоянным течением АД ( $R=7,09$ ;  $EF=85,90\%$ ), нарушением углеводного обмена ( $R=6,45$ ;  $EF=84,50\%$ ), ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> ( $R=5,81$ ;  $EF=82,79\%$ ) и уровень ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л ( $R=5,43$ ;  $EF=81,58\%$ ). С обусловленностью от 67 до 80%: с уровнем ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л ( $R=4,66$ ;

EF=78,54%), женским полом (R=4,42; EF=77,38%), уровнем кортизола  $\geq 601,4$  нмоль/л (R=3,97; EF=74,81%), возраст до 45 лет (R=3,51; EF=71,51%) и нарушением минеральной плотности костной ткани (R=3,32; EF=69,88%). С высокой вероятностью (51-66%): уровнем альдостерона  $\geq 169,0$  пг/мл (R=2,92; EF=65,75%), уровнем САД  $\geq 130$  мм.рт.ст. (R=2,85; EF=64,91%), наследственностью по АГ (R=2,74; EF=63,50%), излишним потреблением соли (R=2,67; EF=62,55%), курением (R=2,37; EF=57,81%) и наличием опухолевых образований у родственников (R=2,15; EF=53,49%).

9. Выявлены диапазоны риска развития гормональной активности у больных с неактивными образованиями надпочечников, а также оценена их прогностическая значимость с использованием современных методов статистического прогнозирования и моделирования как ROC-анализ с определением площади под кривой ROC AUC.

**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 ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOV**

**ALIMOUKHAMEDOVA GULRUKH AIBEKOVNA**

**DESIGN AND IMPLEMENTATION OF NEW STRATEGIES IN  
DIAGNOSTICS OF ADRENAL NEOPLASMS AND ASSESSMENT OF  
PROGNOSIS FACTORS**

**14.00.03 – Endocrinology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF SCIENCES (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2021**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Science (DSc) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2018.2.DSc/Tib301**

Doctoral dissertation was carried out in Republican specialized scientific and practical medical center for endocrinology named after academician Y.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).

<b>Scientific consultant:</b>	<b>Khalimova Zamira Yusufovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Najmutdinova Dilorom Kamardinovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor <b>Kurbanov Ravshanbek Davletovich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician <b>Khashimov Shukhrat Khurshidovich</b> Doctor of Medical Sciences
<b>Leading organization:</b>	<b>North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)</b>

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).

The abstract of dissertation was distributed on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021.  
(Registry record No. \_\_\_\_ dated « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021)

**A.G. Gadaev**  
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**  
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**S.I. Ismailov**  
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the research** was a complex study of clinical, hormonal, visual, and immune histochemical aspects of adrenal neoplasms and development of early diagnostic indicators.

**The object of the research.** The object of the study were 282 patients with various adrenal neoplasms, who had in- and out-patient therapy in the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Endocrinology within 2000-2018.

**Scientific novelty of the study** was as follows:

new data of the prevalence of adrenal neoplasms were obtained for the first time; we also determined gender and age-related peculiarities of adrenal tumors, dependent on the type and nature of the neoplasm, observed among young people (18-44 years old) with a greater prevalence of hormonal active tumors in women (3:1), and malignant ones among men (3:1);

reference values for hormones in cases of adrenal tumors were defined with definition of “gray areas”; we defined a cohort of patients with adrenal incidentalomas with a high risk of pheochromocytoma development (8.7%), SKS (19.3%), and aldosteroma (2.1%);

we proved the critical role of AP progression, metanephrines and tumors history among the relatives in the development of pheochromocytoma and importance of combinations of high BMI, hypercortisolemia, disorders in carbohydrate exchange, and term of AH  $\geq 5$  years for corticosteroma;

it was determined, that pathogenic determinant of malignant adrenal tumors both in adults, and in children was a combination of the high proliferation index Ki-67, p53 and  $\beta$ -katenin, indicating their significant role in neoplastic process in adrenals;

we optimized the algorithm of diagnostics and management of adrenal incidentaloma taking into account defined reference values of hormones and significant risk factors for the definition of clinical probability of hormonal activity in tumors and definition of immune histochemical markers Ki-67, p53, and  $\beta$ -katenin.

**Implementation of the research results.** On the basis of the obtained scientific results of the complex study of clinical, hormonal, visual, and immune histochemical aspects of adrenal neoplasms:

implementation of Algorithm of diagnostics and management of adrenal incidentaloma guideline (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/256 dated 22th December, 2020), promotion the choice of optimal strategy in the management of patients with adrenal incidentaloma, differentiated therapy and follow-up of the patients;

therapeutic-diagnostic algorithm for pheochromocytoma guideline (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/256 dated 22th December, 2020), allowing implementation of modern diagnostic and therapeutic methods for patients with pheochromocytoma in the RUz;

scientific results of clinical-biochemical, hormonal, visual, and immune histochemical characteristics of adrenal neoplasms were implemented into practice of Navoi, Bukhara, Andijan, and Samarkand endocrinology dispensary (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/89 dated 4th May, 2021).

Implemented results will provide early diagnostics of adrenal tumors, choice of optimal therapy, by these means promoting decrease of the risk of invalidation and mortality due to complications, improvement of patients' life quality, and diminishing of economical expenses on further treatment of the pathology.

**Structure and volume of the thesis:** Dissertation consists of introduction, seven chapters, conclusion, summary, references and appendix. The volume of the thesis is 283 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М. Результаты динамического наблюдения и хирургического лечения больных с адренальными инциденталомами // Журнал теоретической и клинической медицины, - Тошкент, 2012. - №6. - С. 121-126 (14.00.00; №3)
2. Алимухамедова Г.А. Состояние гормонального и метаболического статуса у больных с инциденталомами надпочечников // Журнал теоретической и клинической медицины, - Тошкент, 2013. - №4. - С. 86-91 (14.00.00; №3)
3. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z. Yu. Metabolic disorders in patients with adrenal incidentalomas // European Sciences Review. Scientific journal, - Austria, 2016. - №7-8. July-August - P. 40-43 (14.00.00; №19)
4. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Адренокортикальная опухоль в педиатрической практике: представление клинического случая // Педиатрия илмий - амалий журнал, - Тошкент, 2018. - №2. - С. 24-27 (14.00.00; №16)
5. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Роль визуализационных методов исследования в диагностике образований надпочечников // Журнал теоретической и клинической медицины, - Тошкент, 2018. - № 3. - С. 41-45 (14.00.00; №3)
6. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Клинические аспекты феохромоцитом // Журнал теоретической и клинической медицины, - Тошкент, 2018. - № 5. - С. 133-136 (14.00.00; №3)
7. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Частота встречаемости и факторы риска образований надпочечников в различных возрастных группах // Журнал теоретической и клинической медицины, - Тошкент, 2019. - № 3. - С. 127-131 (14.00.00; №3)
8. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Частота встречаемости образований надпочечников у детей и подростков // Вестник Ташкентской медицинской академии, специальный выпуск, посвященный научно-практической конференции, - Тошкент, 2019. - С. 13-16 (14.00.00; №13)
9. Alimoukhamedova G.A., and Khalimova Z.Yu. The adrenal masses and their association with arterial hypertension // European journal of pharmaceutical and medical research, India, 2019. - 6(11). - P. 468-471 www.ejpmr.com (импакт-фактор 6,222; (12) Index Copernicus; (14) Research Bible; (43) Universal Impact Factor)
10. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Clinical-age characterization of pheochromocytomas in the gender aspect // American Journal of Medicine and Medical Sciences, - USA, 2019. - 9(10). - P. 384-388 (14.00.00; №2)

11. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Adrenal tumors in pediatric practice // International journal of pharmaceutical research, India, 2019. - Vol. 11, Issue 4, Oct-Dec. - P. 861-866 (14.00.00; (3) Scopus)

12. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Кортикостерома: клинико-возрастные аспекты // Вестник Ташкентской медицинской академии, - Тошкент, - 2020. - №2. - С. 100-105 (14.00.00; №13)

13. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Альдостеронпродуцирующие аденомы надпочечника: особенности клинического течения // Журнал биомедицины и практики, - Тошкент, - 2020. - №4, выпуск 5. - С. 342-350 (14.00.00; №24)

14. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Манифестная характеристика образований надпочечников по данным обращаемости по Республике Узбекистан // Re-health journal, - Андижон, 2020. - № 3-1, выпуск 4. - С. 107-111 (eLIBRARY.RU)

### **II бўлим (II часть; II part)**

15. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. База данных «Буйрак усти беги ўсмалари бўлган беморларга оид маълумотлар базаси» Муаллифлик гувоҳномаси № ВГУ 00357 (21. 02. 2018)

16. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Metabolic Disorders in patients with Adrenal Incidentalomas // Abstract book, 15th Meeting of the European Neuroendocrine Association, - ENEA, 12-15 September, 2012, Vienna, Austria - Vol. 5, P - 083

17. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Results of Prospective Observation of Patients with Adrenal Incidentalomas in the Republic of Uzbekistan // Abstract book, 15th Meeting of the European Neuroendocrine Association, - ENEA, 12-15 September, 2012, Vienna, Austria - Vol. 5, P - 084

18. Алимухамедова Г.А. Особенности клинического течения случайно выявленных образований надпочечников // Международный эндокринологический журнал, - Украина, - 2014. - №2(58). - С. 47-52

19. Халимова З.Ю., Наримова Г.Д., Алимухамедова Г.А. Особенности нарушений костного метаболизма при синдроме Кушинга // Российский нейрохирургический журнал, - Санкт-Петербург, - 2014. - Том VI. - С. 392-394

20. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Компьютерно-томографическая характеристика образований надпочечников // Международный эндокринологический журнал, - Украина, - 2015. - №6(70). - С. 57-61

21. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Особенности клинического течения нейроэндокринных опухолей симпатoadренальной системы // Терапевтический вестник Узбекистана, - Тошкент, 2015. - №3. - С. 141-142

22. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. A Familial case of pheochromocytoma cases of pheochromocytomas // Abstract book, 17th Congress of the European Neuroendocrine Association, - ENEA, October, 2016, Milan - V89. P01-34



23. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Regularities of clinical and postoperative courses of pheochromocytomas // Abstrakt book, 17th Congress of the European Neuroendocrine Association, - ENEA, October, 2016, Milan - V88. P01-33

24. Урманова Ю.М., Халимова З.Ю., Наримова Г.Д., Алимухамедова Г.А. Частота встречаемости и особенности субклинического синдрома Кушинга у женщин с синдромом поликистозных яичников // Международный эндокринологический журнал, - Украина, - 2017. - №3 (том 13). – С. 55-60

25. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Arterial hypertension in pheochromocytoma // Abstraktbook, 18th Congress of the European Neuroendocrine Association, - ENEA, October, 2018, Wroclaw, Poland, P.14

26. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Clinical-epidemiological peculiarities of pheochromocytomas // Abstraktbook, 18th Congress of the European Neuroendocrine Association, - ENEA, October, 2018, Wroclaw, Poland, P.15

27. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. «Алгоритм диагностики и ведения инциденталомы надпочечника» Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 40 с.

28. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. «Лечебно-диагностический алгоритм при феохромоцитоме» Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. - 41 с.

29. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Peculiarities of clinical progression of aldosterone producing adrenal adenoma // 22nd European Congress of Endocrinology, 5-9 September 2020, ECE 2020, Endocrine Abstracts Vol 70, EP 537

30. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Clinical aging manifestations of cortisol secreting adrenal adenoma //22nd European Congress of Endocrinology, 5-9 September 2020, ECE 2020, Endocrine Abstracts Vol 70, AEP 1017

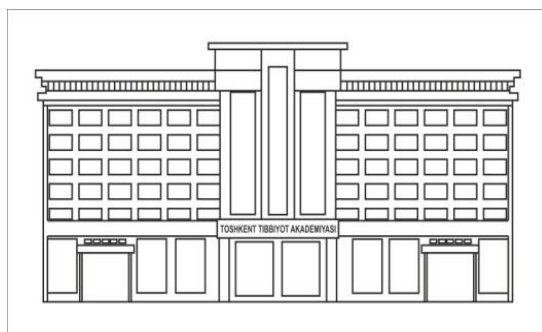
31. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Prevalence of adrenal tumors in various age groups // 22nd European Congress of Endocrinology, 5-9 September 2020, ECE 2020, Endocrine Abstracts Vol 70, EP 534

32. Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. Manifestation characteristics of adrenal tumors according to application records in the republic of Uzbekistan // 22nd European Congress of Endocrinology, 5-9 September 2020, ECE 2020, Endocrine Abstracts Vol 70, EP 538

33. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Частота встречаемости различных опухолей надпочечников в возрастном аспекте // XVI-международная конференция «Дистанционное образование в медицине» Сборник материалов, 19-20 февраля 2021г., г.Ташкент, с.130-131.

34. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Клинические особенности альдостеронпродуцирующих аденом надпочечника // XVI-международная конференция «Дистанционное образование в медицине» Сборник материалов, 19-20 февраля 2021г., г.Ташкент, с.132-133.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 02 июля 2021 года  
Объем – 3,8 уч. изд. л. Тираж – 70. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1080-2021. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru