

**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**

САФАРОВА ШОҲСАНАМ МАШАРИПОВНА

**АКРОМЕГАЛИЯДА ТАЯНЧ-ҲАРАКАТЛАНИШ ТИЗИМИ
АСОРАТЛАРИ, ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИНГ
ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ ВА ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЁТФАНЛАРИБЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафадоктори(PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Сафарова Шохсанам Машариповна

Акромегалияда таянч-ҳаракатланиш тизими асоратлари, эрта
ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари ва
жиҳатлари.....

3

Сафарова Шохсанам Машариповна

Опорно-двигательные осложнения акромегалии, ранняя
диагностика и современные аспекты
лечения.....

22

Safarova Shokhsanam Masharipovna

Musculoskeletal complications of acromegaly, early diagnosis and
current aspects of treatment.....

42

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных научных работ

List of published scientific works

45

**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**

САФАРОВА ШОҲСАНАМ МАШАРИПОВНА

**АКРОМЕГАЛИЯДА ТАЯНЧ-ҲАРАКАТЛАНИШ ТИЗИМИ
АСОРАТЛАРИ, ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИНГ
ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ ВА ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЁТФАНЛАРИБЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори(PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Tib741рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Халимова ЗамираЮсуфовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шагазатова Барно Хабибуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хамроев Фарход Шарафович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертацияси химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02рақамли Илмий кенгашининг «_____»_____2021й. 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).

Диссертацияси биланТошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан руйхатга олинган). (Манзил: 100109, г. Тошкент, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878)150-78-25).

Диссертация автореферати2021йил «_____»_____куни тарқатилди
(2021йил «_____»_____даги_____рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгашраиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А.Набиева

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

С.И. Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Акромегалия сурункали эндокринопатиялардан бири бўлиб, унинг асосида гипофиз ўсмаси ўсиш гормони ва инсулинга ўхшаш ўсиш омили-1 гиперсекрецияси ётади. Инсон ўсиш гормони ва унинг қўзғатувчи таъсирининг асосий медиатори инсулинга ўхшаш ўсиш омили муҳим ўрин тутди. Маълумки, катта ёшли инсонларда ўсиш гормони етишмовчилиги суяк оғирлигини йўқотилиши ва остеопороз ривожланишида муҳим аҳамиятга эга бўлса ҳам, унинг гиперсекрециясини суяк тўқимаси ҳолатига таъсири ноаниқлигича қолмоқда. Бундан ташқари, акромегалия билан оғриган беморларда суяк минерал зичлигини ортиши уларни синиш хавфини кўпайтириши билан боғлиқлик масаласи етарлича ўрганилмаган. Акромегалияда суяк-мушак тизимида ўзгаришларнинг кўп учрашига қарамадан, у билан оғриган барча беморларда артропатияларнинг объектив ҳамда субъектив белгилари ривожланади ва улар тўғрисидаги маълумотлар мунозарали бўлиб қолмоқда. Уни эрта ташхислаш ва даволаш ёрдамида қайтмас асоратларни олдини олиш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш каби муаммолар долзарб бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда акромегалияда суяк-мушак тизимидаги асоратларни ташхислаш ва даволаш масалалари, жумладан, уларнинг беморлар ҳаёт сифатини пасайтирувчи, ҳаракатланишини чегараловчи асосий омил эканлигини қатор хорижий мутахассислар ўз тадқиқотлари натижаларига кўра қайд этишган. Бу борада акромегалияда таянч-ҳаракат тизими зарарланиши ва улар натижасида асоратларнинг ривожланиши касаллик кечишини оғирлаштириши; шу билан бирга беморлар жинсига, ёшига ва ҳаёт сифатига ҳамда гиперсоматотропинемия давомийлигига боғлиқ равишда суяк-мушак тизимидаги асоратларни даволаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган илмий изланишлар олиб борилмоқда. Таянч-ҳаракат тизимидаги патологик, қайтариб бўлмас асоратлар кўламнинг кенгайиши касаллик фаоллигига, қўлланилган даво усулларига ва айниқса ўлим ҳолатларини келтириб чиқарувчи сабабларни аниқлаш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, акромегалия билан касалланиш, унинг таянч-ҳаракат тизимига таъсири бўйича хасталикнинг ривожланиш омиллари ҳамда улар асоратларининг кўп учраши, касалликни эрта аниқлаш, даволаш ва профилактика қилиш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»¹ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида турли

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида Фармони»

эндокрин тизими билан боғлиқ касалликларни, ташхислаш ва даволашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 19-апрелдаги ПФ-4295 сон «2019-2021 йилларда республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш миллий дастурини тасдиқлаш тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сон фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Акромегалия бу нейроэндокрин патология бўлиб, жуда кам учрайдиган, орфан касалликлар гуруҳига киради. Шу сабабли бу борада клиник, эпидемиологик тадқиқотларни олиб бориш баъзи қийинчиликларни туғдирса ҳам ҳозирги кунга келиб акромегалияда суяк-мушак тизимидаги асоратларни ўрганишга қаратилган қатор илмий изланишлар мавжуд: Бельгия (Daly AF., 2006)), Финляндия (Raappana A., 2010), Словакия (Zdenko Killindger., 2012), Бразилия (Miguel Madeira Leonardo., 2013), Италия (Gherardo Maziotti., 2013), Италия (Gherardo Maziotti., 2015 (Брешиа (Италия) университети суяк метаболизми ва остеопороз бўйича ишчи гуруҳ), Исландия (Agustsson TT., 2015) тадқиқотчилари томонидан олиб борилган изланишлар дунё мамлакатларида акромегалияни тарқалиш даражасини аниқлашга имкон беради. Турли давлатларда акромегалия мавжуд беморларнинг миллий регистрлари шакллантирилган, улар эса сўнгги ўн йилликда самарали ва муваффақиятли қўлланилиб келинмоқда. Хусусан, бу каби регистрлар республикамизда ҳам мавжуд бўлиб, Ўзбекистонда акромегалия асоратларини ўз вақтида аниқлаш, даволаш натижаларини ва асоратларини самарали мониторингини ўтказиш борасида электрон маълумотлар базаси яратилган (Холикова А.О., Халимова З.Ю., 2007, 2019). Шунингдек, Россияда (Молитвословова Н.И., 2011), Испанияда (Mestron A., 2004), Бельгияда (Vex M., 2007), Кореяда (Kwon O., 2013) ҳам шундай маълумотлар мавжуд.

Акромегалияда суяк-мушак асоратларини объектив аниқлаш мақсад бўлган яхлит ва пухта ўйланган ёндашишни аниқлаш нейроэндокринологиянинг бирламчи вазифаларидан саналади. Дунёда акромегалиянинг асоратли шакллари, уларнинг учраш даражаси, ташхислаш ва даволаш масалаларига бағишланган тадқиқотлар унчалик кўп бўлмасда,

унинг назорати борасида бир қанча илмий ишлар амалга оширилган. Бирок аксарият ҳолларда акромегалия асоратларининг ривожланиши, уларнинг предикторларини ва оқибатларини аниқлашга назарий ёндашувлармавжуд. Юқоридагиларни эътиборга олган ҳолда, умумлашган, илмий ва далилларга асосланган натижаларга эришиш ҳамда қайд этилган муаммоларнинг ечимини топиш давр талаби ҳисобланади. Соғлиқни сақлаш соҳаси ходимлари эса ушбу ёндашувлардан беморларни даволаш усулларини самарасини баҳолаш, узоқ ва яқин асоратлари ҳамда кейинги босқичда даволашни давом эттириш тактикасини белгилашда энг самарали восита сифатида қўллашлари тақозо этилади.

Ўзбекистонда нейроэндокрин, жумладан гипофиз, буйрак усти беzi ўсмаларини эрта аниқлаш ва юқори технологик даволаш усулларини тадбиқ қилиш борасида (Халимова З.Ю., 2000, 2017, 2018; Урманова Ю.М., 2015); гипофиз аденомаси жарроҳлиги (Махкамов К.Э., 2009, 2014); соматотропиномалар (Холикова А.О., 2007г), кортикотропиномалар (Наримова Г.Д., 2018), гипофиз нофаол аденомалари (Холова Д.Ш., 2018), соматотропиномалар клиник-эпидемиологик мезонлари (Холикова А.О., 2019), соматотропиномалар нур терапияси (Иссаева С.С., 2019) каби қатор тадқиқотлар амалга оширилган. Бироқ, шуни таъкидлаш жоизки, акромегалиянинг суяк-бўғим асоратлари, уларнинг ривожланиш генези, ҳамда суяк тўқимасининг минерал зичлиги ва суяк метаболизми маркерларини ўрганиш зарурияти мавжуд.

Шундай қилиб, акромегалиянинг таянч-ҳаракат тизимидаги асоратларнинг (ТҲА) учраш даражаси, клиник манзарасининг ўзига хослиги, улар ривожланишига таъсир этувчи эҳтимолий омилларни ўрганиш, мавжуд ташхислаш ва даволаш усулларини баҳолаш, касаллик оқибатига таъсир этувчи ҳолатларни эрта ташхислаш ва даволашни оптимал алгоритмини ишлаб чиқишга ёрдам беради. Қайд этилган масалалар ечими ушбу тадқиқотни ўтказиш учун асос бўлди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги. Диссертация иши Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий тадқиқот ишлар режасига мувофиқ № ПЗ – 20170928355 «Нейроэндокрин тизим ўсмаларини дифференциал даволаш ва эрта ташхислашни юқори технологик усулларини ишлаб чиқиш» (2018-2020 йй)грант лойихаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: акромегалиянинг таянч-ҳаракат тизими асоратлари мавжуд беморларда суяк метаболизминини бошқарилишида ўсиш гормони ва инсулинга ўхшаш ўсиш омили-1 аҳамиятини баҳолаш ва уларни эрта ташхислаш ҳамда даволашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

акромегалия билан касалланган беморларда антропометрик кўрсаткичлар, тананинг композицион таркибига боғлиқ ҳолда таянч-ҳаракат тизими асоратлари семиотикасини аниқлаш;

таянч-ҳаракат тизими асоратларининг хусусиятлари ва учраш даражасини беморлар ёши, жинси, касаллик фаоллиги ва давомийлигига боғлиқ ҳолда тавсифлаш;

беморларнинг гонад статуси ва асосий кўрсаткичларини эътиборга олган ҳолда суяк тўқимасининг минерал зичлиги ва суяк метаболизми ҳолатини аниқлаш;

акромегалияда таянч-ҳаракат тизими асоратларини даволашда остеопорозга қарши (антиостеопоротик) воситаларнинг самарадорлигини таҳлил қилиш;

акромегалияда таянч-ҳаракат тизими асоратларини эрта ташхислаш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида 2000-2020 йиллар оралиғида академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказига мурожаат қилган 120 та бемор танлаб олинган.

Тадқиқот предмети сифатида акромегалия таянч-ҳаракат тизими асоратларини ташхислаш, даволаш мақсадида ўсиш гормони, инсулинга ўхшаш ўсиш омили -1 ва суяк метаболизми маркерлари даражасини баҳолаш учун қон томиридан олинган веноз қон намуналари олинган.

Тадқиқот усуллари. Диссертацияда клиник, биокимёвий (бета кросслапс, остеокальцин, кальций), гормонал текширувлар (ЎГ-ўсиш гормони, (ИЎЎО-1-инсулинга ўхшаш ўсиш омили-1, ЛГ-лютеотроп гормон, ФСГ-фолликул стимулловчи гормон, тестостерон, эстрадиол), функционал синамалар, ҳамда инструментал, нейровизуал (МРТ/КТ, денситометрия), рентгенологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк марта акромегалия билан касалланган беморларда таянч-ҳаракат тизими асоратлари семиотикаси антропометрик кўрсаткичлар ўсиши ва тана композицион таркибининг ўзгариши билан ўзаро боғлиқлиги исботланган;

илк марта акромегалия асоратларининг учраши жинс ва ёшга боғлиқ хусусиятлари асоратлар турига қараб, асосан ўрта ёшларда, остеоартроз аёлларда (61.1%), суяк синишлари эса эркакларда учрашининг устунлиги аниқланган (26.7%);

акромегалияда бета-кросслапс ва остеокальцин миқдорини юқорилиги умуртка поғонаси суяк минерал зичлиги ҳамда денситометрия кўрсаткичлари орасидаги коррелятив боғлиқлик аниқланган;

илк марта суяк ремоделланиш кўрсаткичлари бета-кросслапс ва остеокальцин миқдорининг ўзгариши билан акромегалиянинг фаоллигининг ортиши ҳамда гонадал статус пасайиши орасида узвий боғлиқлик аниқланган;

таянч-ҳаракат тизими асоратларини комплекс даволашда асосий терапияга қўшимча равишда антиостеопоротик даво қўлланилиши касалликда самарали натижа бериши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

касаллик оқибати ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш учун таянч-ҳаракат тизими асоратлари мавжуд беморларда суяк тўқимаси метаболизмини фармакологик коррекцияси тавсия этилган;

акромегалияда таянч-ҳаракат тизими асоратлари мавжуд беморларда суяк тўқимасининг минерал зичлиги ҳолатини баҳолашда умумий ва панорам рентгенография устунликлари тавсия қилинган;

таянч-ҳаракат тизими асоратларини эрта ташхислаш мезонлари сифатида акромегалия фаоллигини аниқлаш ва даволаш самарасини баҳолаш учун кўшимча маркер сифатида тана вазни ва унинг индекси тавсия этилган;

касаллик оқибатини яхшилашга ва беморларни йўналтиришга қаратилган таянч-ҳаракат тизими асоратларини эрта ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Илмий натижаларнинг 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 таянч-ҳаракат тизими асоратлари мавжуд акромегалия билан оғриган беморларда уларнинг ёши, жинси, гиперсоматотропинемия давомийлиги ҳамда касаллик фаоллик даражасига боғлиқ ҳолда суяк-бўғим омиллари аниқланган бўлиб, бу таянч-ҳаракат тизими асоратларини эрта ташхислаш ва даволаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти акромегалиянинг таянч-ҳаракат тизими асоратлари мавжуд беморларни узоқ вақт назоратини олиб бориш, уларни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга асосланади, бу эса унинг асоратланган шаклларини камайтириш ва сарф-ҳаражатларни иқтисод қилиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Акромегалия ва унинг асоратлари мониторинги, даволаш, ташхислашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Акромегалияда таянч-ҳаракат тизими асоратларини ташхислаш, даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Акромегалияда таянч-ҳаракат тизими асоратлари бор беморларни ташхислаш, даволаш ва олиб бориш алгоритми» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 30 ноябрдаги 8н-р/530-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома акромегалия мавжуд беморларни замонавий ташхислаш ва даволаш усуллари ёритилган ҳамда амалда тадбиқ қилиш имконини берган;

Таянч-ҳаракат тизими асоратлари мавжуд акромегалия аниқланган беморларни ташхислаш, даволаш алгоритми бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш тизими, жумладан, Самарқанд ва Жиззах вилоят эндокринология диспансерлари амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 3 апрелдаги 8н-з/67-сонли маълумотномаси). Илмий тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши акромегалия аниқланган беморлар саломатлик ҳолатини мониторинг қилишга, таянч-ҳаракатланиш тизими асоратларини эрта аниқлашга ва натижада ногиронлик ҳамда ўлим хавфини камайтириш имкониятини яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий конференциялар доирасида, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика конференциясида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 4 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика журналларида ва 1 таси хорижий журналда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисм, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 118 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, мақсад ва вазифалар аниқ шакллантирилган, тадқиқот объекти ва предметига тавсиф берилган, ЎЗР Фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, илмий янгилиги аниқланган ҳамда амалий натижалари кўрсатилган, иш натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш, мавзу бўйича чоп этилган мақолалар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи **“Адабиётлар шарҳи”** бобида адабиётлар шарҳи тақдим этилган бўлиб, унда акромегалиянинг ТҲА этиопатогенези масалалари батафсил ёритилган бўлиб, улар асосида ўсиш гормони ва ИҶҶО-1 ортиқча секрецияси ётиши баён қилинган. Акромегалия билан касалланган беморларда суяк минерал зичлиги ҳолати ҳамда суяк метаболизми маркери ўрганилган. Сўнгги келишилган консенсус тавсияларига кўра замонавий ташхислаш ва даволаш усуллари келтирилган. Умуман олганда, биринчи бобда касалликнинг олдини олиш, даволаш усуллари афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилиниб, ўз ечимини топиш керак бўлган муаммоларга ёндашув мезонлари белгиланган.

Диссертациянинг иккинчи **“Текширув материаллари ва усуллари”** бобида асосий материаллар ва тадқиқот усуллари баён қилинган. Тадқиқот объекти сифатида 2000-2020 йилларда РИЭИАТМга мурожаат этган, акромегалияни ташхислаш ва даволаш бўйича Халқаро консенсус

тавсиялари асосида аниқланган акромегалия ташхиси билан 120 та бемор танланди. Уларнинг барчаси кўриқдан ўтказилди, жумладан 90 та бемор бевосита РИЭИАТМда шифохона шароитида даволанган. Ҳар бир бемор дастлабки мурожаат вақтида мукамал текширилди ва 3,6, 12 ой ва кейинчалик ҳар йили кузатувда бўлди. Беморларнинг ҳар бирига акромегалия ТҲА беморларни аниқлаш ва мониторинг олиб бориш картаси тўлдирилди.

Белгиланган вазифаларга мос ҳолда тадқиқотлар олиб бориш учун беморлар қуйидаги гуруҳларга ажратилди: жинс бўйича (эркаклар – 43(35,83%) , аёллар –77(64,17%); ёш бўйича (1 гр.–16-29 ёш, 2гр.– 30-44 ёш, 3гр.– 45-59 ёш, 4гр.–60-74 ёш); касаллик давомийлиги бўйича (1гр.–1-9 ёш, 2гр.–10-19 ёш, 3гр.–20 ва ундан кўп); касаллик фаоллик даражаси бўйича (фаол – 62(51,7%); нофаол– 58(48,3%)); даволаш усули бўйича (1гр. – медикаментоз 32(26,7%), 2гр.–нуртерапия 32(26,7%), 3гр. – хирургик19(15,8%), аралаш(хир.+мед.)11(9,2%), аралаш(хир.+нур.) 19(15,8%)).

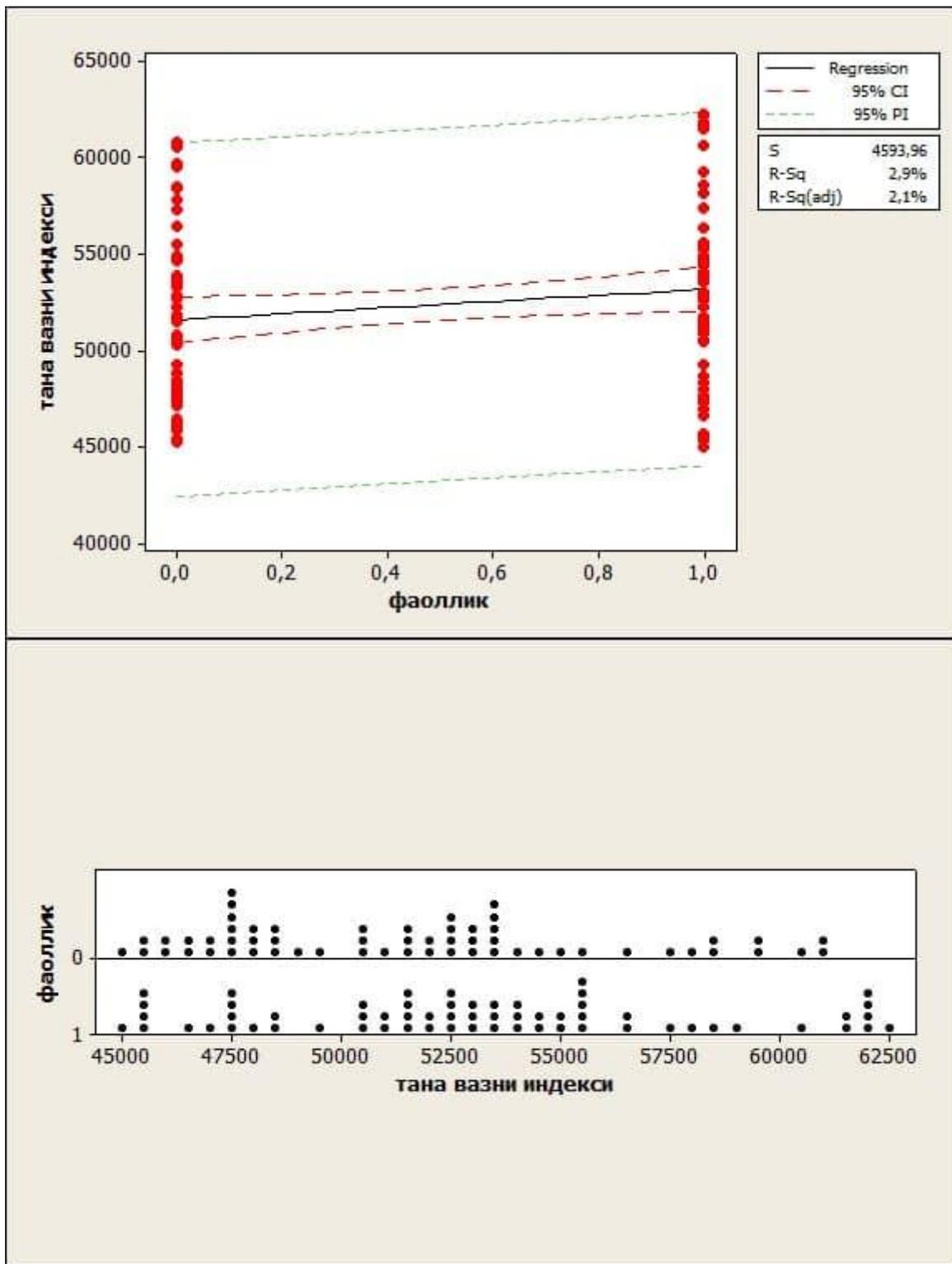
Олинган натижалар MicrosoftExcel ва STATISTICA-6 компьютер дастурлари ёрдамида статистик қайта ишланди. Миқдорий кўрсаткичлар ишончлилик даражаси ($n>12$) Вильконсон усули бўйича, кичик танловларни аниқлаш учун ($n<12$) Фишер рандомизация мезонлари нопараметрик усулда, сифатий қийматлар учун Фишер-Ирвин аниқ мезонлари қўлланилди. Фарқлар ўртасидаги статистик ишончлилик даражаси $P<0,05$ да, Спирмен нопараметрик усули бўйича корреляцион таҳлил ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг учинчи – «**Акромегалиянинг таянч-ҳаракат тизими асоратлари**» бобида мазкур касалликнинг таянч-ҳаракат тизимидаги асоратларининг ривожланиш хусусиятлари баён қилинган. Акромегалиянинг ТҲА тавсифи ва кўп учраши беморлар жинси, ёши, касаллик давомийлиги ва фаоллиги кесимида тавсифланган. Олинган натижаларга кўра акромегалиянинг ТҲА мавжуд беморларда остеопороз (78,3%) аниқланиб, шундан эркак (69,8%) ва аёлларда (66,2%) деярли бир хил учраш даражаси аниқланди. Айни вақтда таянч-ҳаракат тизимининг баъзи асоратлари бўйича гендер фарқлар кузатилди. Бунда, эркакларда суяк синишлари устунлик қилган бўлса (10,8% ва5,2%, $p<0,001$), аёлларда эса кўпроқ остеопороз (61,1% ва солиштирув 48,8%, $p<0,05$) қайд этилди.

ТҲА тузилиши касаллик давомийлиги бўйича таҳлилини кўрсатишича, дастлабки 10 йилда остеопения ва остеоартритлар устунлик қилди. ЎГ узок муддатли гиперсекрецияси ТҲА чуқурлашишига ва остеоартрозлар учраши ортишига олиб келди (93,2% –10-19 йил, $p<0,001$ ва 100% – 20 ва ундан кўп йил, $p<0,001$). Остеопороз 95,5% –10-19 йил, $p<0,001$ ва 96,3% –20 ва ундан кўп йил, $p<0,001$. Бунда суяк синишларининг энг юқори даражаси10-19 йиллик касаллик давомийлигига тўғри келди ва бу ушбу гуруҳда касалликнинг фаол шакллари мавжуд беморлар кўплиги билан асосланади (43,5% қарши 29%, $p<0,05$). Уларда суяк синишлари кўпроқ кузатилди (14,5%, қарши 6,9%, $p<0,05$).

Касалликнинг фаол босқичи мавжуд беморларда юқори даражадаги акромегалиянинг ТҲА шакли ва у бўлмаган ҳолларда остеоартрит мос равишда 32,3% ва 0,01% ($p < 0,001$), остеоартрит 70,9% ва 43,1%, ($p < 0,001$), остеопороз 85,5% ва 50,0% ($p < 0,01$), суяк синишлари 14,5% ва 6,9%, ($p < 0,05$) учраса ҳам, беморларнинг деярли ярмида остеопороз (50%) ва остеоартрит (43,1%) кузатилди. Бунда, ТҲА оғирлиги гиперсоматотропинемия давомийлигига боғлиқ бўлиб, ТҲА ва остеоартрит касаллиги 10-19 йил кечганда 93,2% – ($p < 0,001$) ва унинг давомийлиги 20 ва ундан кўп йил давом этганда ($p < 0,001$) ва 10-19 йил кечганда остеопороз 95,5% ($p < 0,001$) ва 20 ва ундан кўп кечганда 96,3% га ($p < 0,001$) учраши ортишига сабаб бўлди. Касаллик давомийлиги 10-19 йил бўлган беморлар гуруҳида суяк синиш ҳолатларининг энг кўп учраши аниқланди. Бу касалликнинг фаол шакли мавжуд бўлган беморларда мос равишда 43,5% 29% ($p < 0,05$) кўпроқ қайд этилди (мос равишда 14,5%, ва 6,9%).

Айрим тадқиқотларда акромегалияга чалинган беморларда тана вазни ортиқча бўлиши кўрсатилган. Шунинг эътиборига олиб тадқиқотимизнинг кейинги босқичида кузатувимиздаги беморларни тана вазни индексини (ТВИ) ўргандик. Олинган натижалар акромегалия мавжуд беморларда ТВИ назорат гуруҳига нисбатан юқори эканлигини кўрсатди (мос равишда $30,7 \pm 4,9$ кг/м² ва $27,8 \pm 1,6$ кг/м², $p = 0,01$) ва уларда тана ёғ массасида статистик сезиларли фарқ аниқланмади. Кўрсаткич мос равишда $34482,7 \pm 4457,3$ гр $34281,6 \pm 3508,65$ гр га тенг бўлди ($p = 0,678$). Олинган натижалар мазкур тоифа беморларда ТВИ семизлик даражаси кўрсаткичи эмас, балки ЎГ тана вазни ортишига сабаб бўлишини кўрсатади. Акромегалиянинг фаол тури мавжуд беморларда тана вазни индекси назорат гуруҳи кўрсаткичларидан юқорилиги билан бир қаторда (мос равишда 53158 ± 4780 гр ва 51582 ± 4386 гр, $p = 0,04$) ёғ тўқимаси массаси касалликнинг нофаол шаклида устунлик қилди (31500 ± 4120 гр ва 33732 ± 4071 гр, $p = 0,003$). Касаллик фаоллик даражаси ва тана вазни индекси ўртасида бевосита корреляцион боғлиқлик кузатилди ($R = 0,430$) (1-расм).



1-расм. Касаллик фаоллик даражаси ва тана вазни индекси ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.

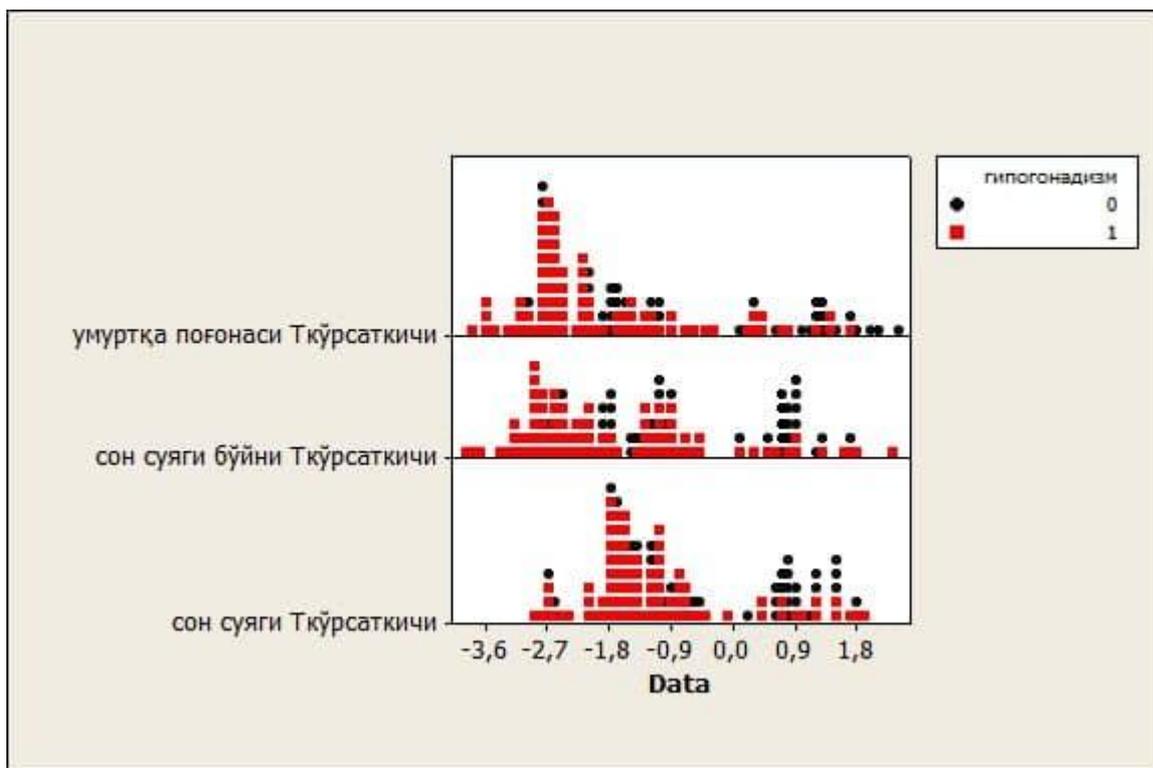
Диссертациянинг 4 боби “Акромегалияда ЎГ гиперсекрециясини тана таркиби ва суяк тўқимаси минерал зичлигига таъсири” ни ўрганишга бағишланган. Ушбу бобда биз суяк тўқимасининг минерал зичлиги (СМЗ) га таъсир қилувчи эҳтимолий омиллар яъни: беморлар жинси, ёши, касаллик фаоллиги, давомийлиги ва уларнинг гонад статусини ўргандик.

Акромегалия билан оғриган беморларда СМЗда гендер фарқларни ўрганиш натижасида аниқланишича, аёлларда СМЗ бузилиши 18-44 ёшда умуртқа поғонаси остеопорози кўринишида намоён бўлса (-1,1 SD), эркакларда эса бузилиш аниқланмади. Пременопауза давридаги аёлларда (45-59 ёш) сон суяги бўйин қисми остеопорози (-2,5 SD, $p < 0,001$), сон суяги остеопенияси (-1,5 SD, $p < 0,001$) ва умуртқа поғонаси остеопенияси (-2,1 SD, $p < 0,001$) аниқланди. Аёллар ёшининг улғайиб бориши билан суяк структурасининг бузилиши умуртқа поғонаси (-2,7 SD, $p < 0,001$) ва сон суяги остеопорози (-2,6 SD, $p < 0,001$) кўринишида намоён бўлди. Айни вақтда 45-59 ёшдаги эркакларда СМЗ бузилиши умуртқа поғонаси (-2,8 SD, $p < 0,01$) ва сон суяги остеопорози (-2,8 SD, $p < 0,05$), сон суяги остеопенияси (-1,2 SD, $p < 0,05$) кўринишида қайд этилди. Бунда 60 ёшдан сўнг умуртқа поғонаси остеопорози (-2,85 SD, $p < 0,01$) ва сон суяги остеопенияси (-1,4 SD, $p < 0,05$) аниқланди. Сон суяги бўйин қисми ва сон суяги ҳамда эркак жинси ўртасида мос равишда мусбат корреляцион боғлиқлик, ($R = -0,35$, $p < 0,01$ ва $R = -0,34$, $p < 0,01$) аниқланди. Беморлар ёши ва умуртқа поғонаси СМЗ ($R = -0,56$, $p < 0,01$), сон суяги бўйин қисми ($R = -0,50$, $p < 0,01$), сон суяги ($R = -0,56$, $p < 0,01$) ўртасида эса манфий корреляцион боғлиқлик кузатилди.

Беморларда суякларнинг ёшга боғлиқ ўзгаришларига мос равишда касаллик давомийлиги ҳам ортиб боришида ўГ гиперсекрециясининг суяк асоратлари кўшилиб борди. Касаллик давомийлиги 10-19 йил бўлган беморларда умуртқа поғонаси остеопорози -2,6 SD, ($p < 0,001$), сон суяги -1,55 SD, ($p < 0,001$) ва сон суяги остеопенияси -2,3 SD ($p < 0,001$) аниқланган бўлса, касаллик давомийлиги 20 йилдан кўп бўлганларда суяк тўқимасидаги ўзгаришлар умуртқа поғонаси -2,6 SD, ($p < 0,001$) ва сон суяги остеопорози -2,6 SD ($p < 0,001$) ҳамда сон суяги остеопенияси -1,7 SD, ($p < 0,001$) учраш даражаси ҳам кўпайиши қайд этилди. Касаллик давомийлиги ва умуртқа поғонаси СМЗ ($R = -0,61$, $p < 0,01$), сон суяги бўйин қисми ($R = -0,59$, $p < 0,01$), сон суяги остеопорози ($R = -0,54$, $p < 0,01$) ўртасида манфий корреляцион боғланиш аниқланди.

Гонадаларнинг СМЗга таъсирини эътиборга олган ҳолда биз ўз олдимизга ушбу кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлашни мақсад қилиб қўйдик. Жинсий гормонлар миқдори бўйича беморлар 2: гипогонадизм ва эугонадизм гуруҳларга ажратилди ва уларнинг эркак ҳамда аёллар ўртасида таҳлили ўрганилди.

Гипогонадизм ва умуртқа поғонаси СМЗ $R = -0,46$, ($p < 0,01$), сон суяги бўйин қисми $R = -0,41$ ($p < 0,01$), сон суяги $R = -0,37$, ($p < 0,01$) ўртасида манфий корреляцион боғлиқлик аниқланди (2-расм).



2-расм. Гипогонадизм ва СМЗ; умуртқа поғонаси; сон суяги бўйин қисми; сон суяги ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.

Эркакларда сон суяги бўйин қисми соҳасида остеопения-1,8 SD, (p<0,01), аёлларда – остеопороз -2,5 SD(p<0,001) аниқланди. Гипогонадизм ва умуртқа поғонаси СМЗ R=- 0,46(p<0,01), сон суяги бўйин қисми R= - 0,41(p<0,01), сон суяги R= -0,37(p<0,01) ўртасида манфий корреляцион боғланиш қайд этилди. L1-L4 умуртқа соҳасида СМЗ текширувида касаллик фаол шаклидаги гипогонадизм бўлган беморларда унинг нофаол шаклига нисбатан остеопороз ҳолати кўпроқ кузатилиши аниқланди (мос равишда- 2,55 SD ва -1,6 SD, p<0,05). Худди шундай, касаллик фаоллиги ва сон суяги бўйин қисми СМЗ ўртасида ҳам манфий корреляцион боғлиқлик (R= -0,25, p<0,05) қайд этилди.

Остеобластик фаоллик маркери остеокальцин ва резорбция маркери остеокластлар фаоллиги бета-кросслапс фаоллигини ўрганишда аёлларда суяк метаболизмида бузилишлар кузатилди. Аёлларда бета-кросслапс миқдори эркакларга нисбатан мос равишда 1,53 нг/мл ва 0,87 нг/мл, p=0,009 ва назорат гуруҳида 1,53 нг/мл ва 0,815 нг/мл, (p=0,04) бўлиб аёлларда остеокальцин миқдорини эркакларга нисбатан пасайиши аниқланди (эркакларда: 39,9±17,2 нг/мл назорат гуруҳида 45,7±15,1 нг/мл (p=0,04), 39,9±17,2 нг/мл қарши 43,3±13 нг/мл, p=0,05).

Олдимизга қўйилган мақсадга эришиш учун касалликни турли давомийлигига эга акромегалия билан оғриган беморларда суяк метаболизми маркерлари ўрганилди. Касаллик давомийлиги 10-19 ҳамда 20 ва ундан кўп йил бўлган беморларда назорат гуруҳи ва касаллик давомийлиги 10 йилгача бўлган беморларга нисбатан бета-кросслапс миқдорини ортиши аниқланди (1,61±0,8 нг/мл, p<0,001 ва 1,68±0,4 нг/мл, p<0,001). Бунда

касалликнинг дастлабки 10 йилида остеокальцин миқдори назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ўзгаришларга учрамади (мос равишда $41,7 \pm 17,8$ нг/мл ва $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p=0,91$), 10-19 йиллик муддатда эса остеокальцин ошиб борди (мос равишда $46,4 \pm 23,4$ нг/мл ва $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p=0,001$) ва 20 ундан кўп давомийликка эга беморларда назорат гуруҳга нисбатан пасайиб борди (мос равишда $39,6 \pm 7,74$ нг/мл ва $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p=0,001$). Бу ҳолат суяк ҳосил бўлишини пасайиши ва остеопороз ривожланишидан далолат беради.

Суяк метаболизми жараёнларига касаллик давомийлигининг таъсири ўрганилганда, 10-19 йил ва ундан кўп муддатга эга беморларда бета-кросслапс миқдорини (мос ҳолда $1,61 \pm 0,8$ нг/мл, $p < 0,001$ ва $1,68 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,001$) ва остеокальцин миқдорини ($46,4 \pm 23,4$ нг/мл ва $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p=0,001$) статистик ишонарли тарзда ортиши кузатилсада, 20 йилдан сўнг остеокальцин миқдори назорат гуруҳга нисбатан пасайиши аниқланди (мос равишда $39,6 \pm 7,74$ нг/мл ва $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p=0,001$). Бу эса суяк ҳосил бўлиш жараёнларининг сусайиши ва остеопороз ривожланишидан далолат беради. Суяк ремоделланишида ҳам ёшга боғлиқ ўзгаришлар кузатилди, бунда у беморлар ёшини ортиб бориши бета-кросслапс ортиши (эркаклар - $1,56$ нг/мл, $p=0,05$; аёллар - $2,04$ нг/мл, $p=0,038$) ва остеокальцин миқдори пасайиши шаклида намоён бўлди.

Бундан ташқари, касаллик фаоллик даражасининг ҳам суяк ремоделланишига таъсири аниқланди ва акромегалиянинг фаол шакли мавжуд беморларда назорат гуруҳига нисбатан бета-кросслапснинг юқори даражалари қайд этилди (мос равишда $1,5$ нг/мл, ва $0,8$ нг/мл, $p=0,001$) ва касалликнинг нофаол шаклида ҳам шундай манзара кузатилди ($1,5$ нг/мл назорат $0,7$ нг/мл, $p=0,001$). Умуртқа поғонаси СМЗни бета-кросслапс миқдори билан юқори манфий корреляцион боғлиқлик мавжудлиги исботланди ($R = -0,45$, $p < 0,01$), остеокальцин миқдори эса сон суяги Z-критерийси ($R = 0,312$, $p < 0,001$), сон суяги бўйни ($R = 0,314$, $p < 0,001$), умуртқа поғонаси ($R = 0,307$, $p < 0,05$) ҳамда сон суягининг T-критерийси ($R = 0,203$, $p = 0,02$), сон суяги бўйни ($R = 0,296$, $p = 0,003$) ва умуртқа поғонаси ($R = 0,314$, $p < 0,001$) билан ҳам корреляцион боғлиқлик аниқланди.

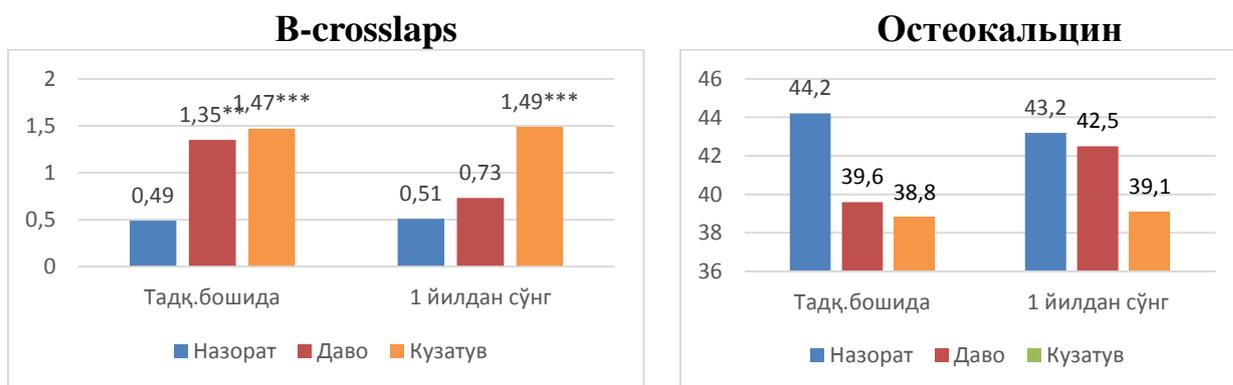
Тизимли башоратлаш математик-статистик таҳлиллар ёрдамида прогнозловчи жадвалларни солиштириш орқали остеопения ва остеопороз ривожланиш хавфини аниқлаш мумкин. Остеопения ривожланишининг нисбий хавф даражаси кўрсаткичларини баҳолашни кўрсатишича, етакчи омиллар сифатида радикулопатия ($HX=3,17$), иккинчи ўринда – медикаментоз терапия (дофамин агонистлари билан) ($HX=2,63$), учинчи – гипогонадизм ($HX=2,62$), тўртинчи – карпал канал синдроми ($HX=2,03$), бешинчи – бемор ёши ($HX=1,93$), олтинчи – нур терапиясини ($HX=1,88$) кўрсатиш мумкин. Остеопороз ривожланишида эса етакчи омил гипогонадизм ($HX=13,44$) ҳисобланади. Иккинчи ўринда касаллик давомийлиги ($HX=12,37$), учинчи – остеоартрозлар ($HX=5,62$), тўртинчи – остеоартритлар ($HX=2,51$), бешинчи – беморлар ёши ($HX=2,80$), олтинчи – нур терапияси ($HX=2,66$), еттинчи ўринда – медикаментоз терапия ($HX=2,63$) туради.

Шундай қилиб, акромегалияда СМЗ бузилиши хавфи мавжуд беморларни ташхислашда қуйидаги симптомларга ахамият қаратиш керак: остеоартроз (НХ=5,62), остеоартрит (НХ=2,51), радикулопатия (НХ=3,17), карпал канал синдроми (НХ=2,03), тирнокларни ўзгариши (НХ=2,0), чакка пастки жағ бўғими касалликлари (НХ=1,81), прогнатизм(НХ=1,71), белдаги оғриқ (НХ=1,75), дистал фалангалар кенгайиши (НХ=1,64), проксимал миопатия (НХ=1,57), бир неча бўғимларда оғриқ (НХ=1,52). Эрта ташхислаш мезони сифатида VI қовурға бўйича кўкрак айланаси (НХ=3,83), елкагача бўй узунлиги (НХ=2,14), белгача бўй узунлиги (НХ=1,57) қўлланилиши мумкин. Кўрсатилган бўсаға кўрсаткичлар – остеопения ривожланиш хавф гуруҳини аниқлашга хизмат қилади.

Диссертациянинг бешинчи боби «**Акромегалиянинг таянч-ҳаракат асоратларини даволашда антиостеопоротик преператларни қўллаш самарадорлигини баҳолаш**».

Ушбу боб акромегалиянинг ТҲА асоратларини даволашда антиостеопоротик препаратлар самарадорлигини ўрганишга бағишланган. Ушбу тадқиқотларни ўтказиш учун акромегалия билан касалланган 40 та бемор ажратиб олинди. Уларда касалликнинг нофаол шакли аниқланган бўлиб, шундан 12 (30%) эркак ва 28 (70%) аёллар эди. Тадқиқотларни ўтказиш мақсадида беморлар қуйидаги гуруҳларга ажратилди: 1 гуруҳ – Алendra (алендрон кислота) препаратини 70 мг дозада хафтасига 1 марта, 1 йил давомида қабул қилган акромегалиянинг нофаол шакли мавжуд беморлар (20 бемор улардан 6-эркак, 12-аёл); 2 гуруҳ – антиостеопоротик даволаш муолажаси олмаган нофаол акромегалияли беморлар(20 бемор улардан 6-эркак, 12-аёл); 3 гуруҳ – назорат (15 соғлом шахслар), уларда зарурият бўйича Д гиповитаминозни ва гипокальцемиyani бартараф этиш учун 1000 мг дан кальций препаратлари, Д3 витамини кунига 2000 МЕ дозада буюрилди.

Даволаш негизида суяк метаболизми омилларининг ўзгариши ўрганилди (3 расм).



3-расм. Текширилган беморларда даволаш негизида суяк метаболизми кўрсаткичларининг ўзгариши

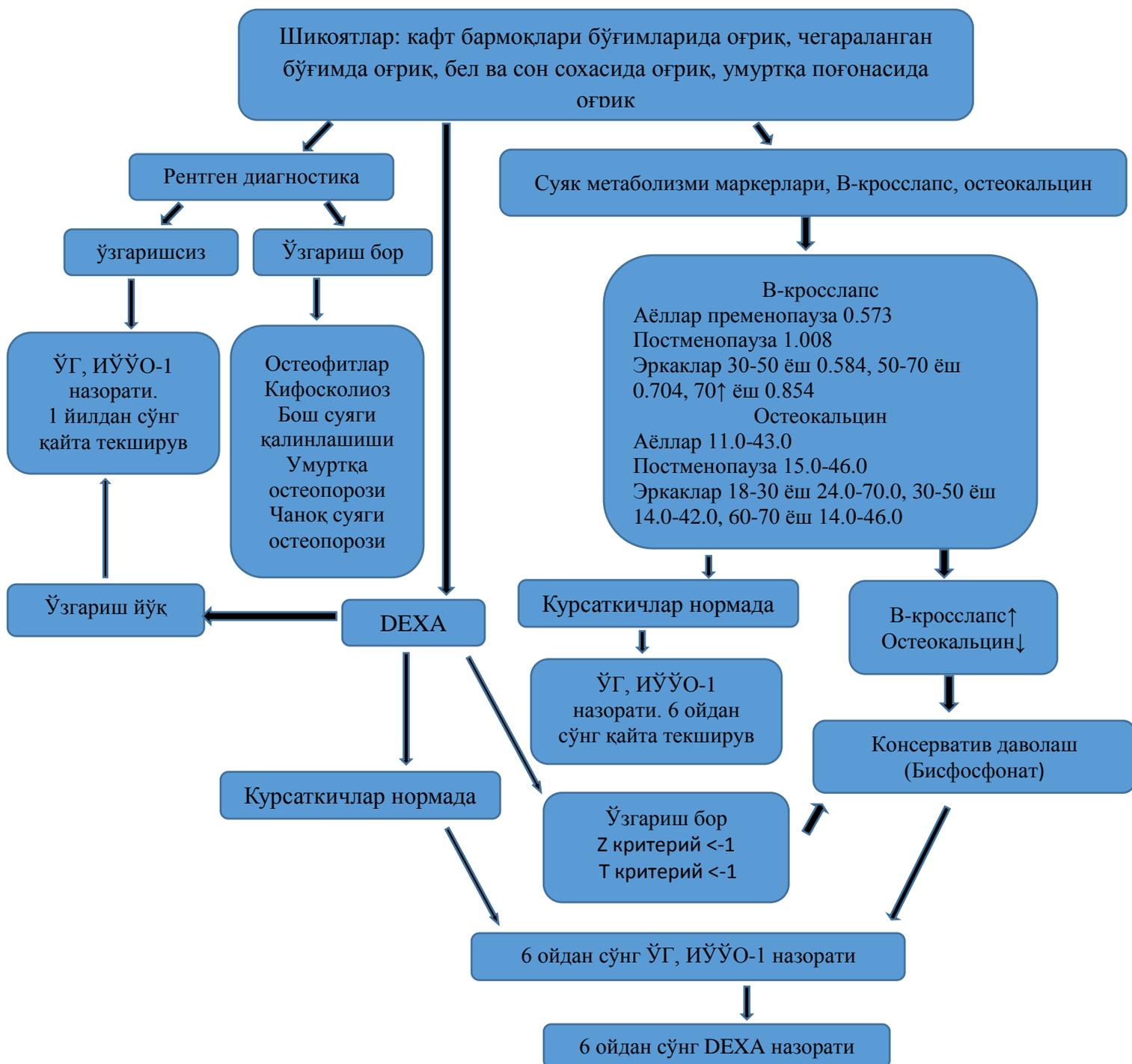
Натижалардан кўриниб турганидек, ҳар икки гуруҳда текширувлар бошида назорат гуруҳга нисбатан бета-кросслапс миқдорини юқори даражаси

аниқланди (1гр. – 1,35 нг/мл, $p < 0,01$, 2 гр. – 1,47 нг/мл, $p < 0,001$). Алendra препарати билан 1 йил давомида даволашда 1 гуруҳда бета-кросслапс миқдори пасайди ва ўртача 0,73 нг/мл ($p < 0,01$)ни ташкил қилди. Айни вақтда 2 гуруҳ беморларида эса бета-кросслапс миқдори деярли ўзгаришсиз қолди (даволашгача 1,47 нг/мл; 1 йилдан сўнг – 1,49 нг/мл). Остеокальциннинг дастлабки натижалари хар икки гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан паст бўлиб, улар ўртасида деярли фарқ кузатилмади (1 гр. – 39,6 нг/мл, $p < 0,05$; 2 гр. – 38,8 нг/мл, $p < 0,05$). Алendra препарати қабул қилган беморларда 1 йилдан сўнг остеокальцин (42,5 нг/мл, $p < 0,05$) миқдорини алendra кислота қабул қилмаган беморлар гуруҳига (39,1 нг/мл) нисбатан ишонарли тарзда ошиши аниқланди.

Тадқиқотларимизнинг кейинги босқичида СМЗ миқдорлари баҳоланди. Олинган натижаларнинг кўрсатишича, акромегалия мавжуд хар икки гуруҳ беморларда тадқиқотлар бошида СМЗ назорат гуруҳига нисбатан ўзгаришлар аниқланди. Бунда, СМЗ ўзгариши сон суяги остеопенияси кўринишида (1гр.– 1,5 SD, $P < 0,05$; 2гр –1,4SD, $P < 0,01$) ҳамда умуртқа поғонаси (1гр.–2,6SD, $P < 0,001$; 2гр –2,5SD, $P < 0,001$) ва сон суяги бўйин қисми остеопорози (1гр.– 2,7SD, $P < 0,001$; 2гр. – 2,8SD, $P < 0,001$) кўринишида намоён бўлди. Алendra препарати қабул қилган беморларда СМЗ кўрсаткичлари яхшилана борди. Умуртқа поғонаси (1гр.–1,2 SD; 2гр –2,1SD, $P < 0,05$), сон суяги (1гр.–1,0 SD; 2гр. –1,5SD), сон суяги бўйин қисми (1гр.–1,0 SD; 2гр –1,9SD, $P < 0,05$) СМЗ солиштирув гуруҳига нисбатан ишонарли равишда яхшиланиши тасдиқланди.

Шундай қилиб, ЎГ гиперсекрециясида специфик даволаш негизида алendra препаратини қўлланилиши умуртқа поғонаси СМЗ (1гр.–1,2 SD; 2гр –2,1SD, $P < 0,05$), сон суяги (1гр.–1,0 SD; 2гр –1,5SD), сон суяги бўйин қисми (1гр.–1,0 SD; 2гр –1,9SD, $P < 0,05$) СМЗ кўрсаткичларининг яхшиланиши аниқланди. Бунда, β -crosslaps (0,73 нг/мл. $p < 0,01$) миқдорини камайиши ва остеокальцин (42,5 нг/мл, $p < 0,05$) алendra кислота қабул қилмаган (39,1 нг/мл) гуруҳига нисбатан ортиши кўринишида суяк ремоделланишининг яхшиланиши кузатилди. “Стулдан кўтарилиш”, “туриш ҳамда юриш” ва “мувозанат вақти” синамасининг ортиши каби функционал синамаларни бажариш қобилияти яхшиланиши кузатилди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида биз томондан акромегалиянинг таянч-харакат тизими асоратлари мавжуд беморларни даволаш алгоритми ишлаб чиқилди (4-чизма).



4-расм. Акромегалиянинг таянч-харакат тизими асоратлари мавжуд беморларни кузатиш ва даволаш алгоритми

ХУЛОСА

«Акромегалияда таянч-ҳаракат тизими асоратлари, эрта ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари ва жиҳатлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидагича хулосалар тақдим этилди:

1. Акромегалиянинг юқори даражада таянч-ҳаракат тизими асоратлари остеоартрит (32,3%), остеоартроз (70,9%), остеопороз (85,5%), умуртқанинг компрессион синишлари 14,5%, остеопения (28%), тизза бўғимлари ҳаракатини чегараланиши (70,8%) ва полиартралгиялар (66,7%) билан тавсифланиб, улар гиперсоматотропинемия давомийлиги ҳамда беморлар ёши ортиши, эркакларда кўпроқ кузатилиши билан характерланади.

2. Акромегалиянинг таянч-ҳаракат асоратлари тузилмасида гендер ва ёшга боғлиқ фарқлар аниқланиб, унда эркакларда суяк синишлари кўпроқ аниқланди. Бунда кўрсаткичлар мос равишда 10,8% ва 5,2%, $p < 0,001$, аёлларда остеоартроз 61,1% ва 48,8%, $p < 0,05$; навқирон ёшдагиларда остеопения (35,3% ва 12,9%, $p < 0,001$) ва остеоартрит эса ўрта ёшларда 49% ва 11,1%, $p < 0,001$ кузатилди. Беморлар ёши ортиши билан оғир асоратлар сони ҳам ортиб борди: остеопороз (60-74 ёшда –100%, 77,8% – 45-59 ёшда, $p < 0,05$ ва 27,4% – 18-44 ёшда, $p < 0,01$), остеоартроз (60-74 ёшда –100%, 72,2% – 45-59 ёшда, $p < 0,05$ ва 29,4% – 18-44 ёшда, $p < 0,001$) ва суяк синишлари (60-74 ёшда –26,7%, 7,4% – 45-59 ёшлиларда, $p < 0,01$ ва 9,8% – 18-44 ёшда, $p < 0,05$).

3. Таянч-ҳаракат асоратлари гиперсоматотропинемия давомийлигига боғлиқ бўлиб, у асорат чуқурлашишига ва остеоартроз учрашининг ортишига (93,2% – касаллик давомийлиги 10-19 йил бўлганда $p < 0,001$ ва 100% 20 йилдан кўп давомийликда, $p < 0,001$) ва остеопорозга (95,5%, $p < 0,001$ ва 96,3%, $p < 0,001$) олиб келди. Касаллик давомийлиги 10-19 йил бўлган беморларда суяк синишлари юқори фоизларда учради, бу эса ушбу гуруҳда акромегалиянинг фаол шакли мавжуд беморлар кўплиги билан боғлиқ бўлиб (43,5% солиштириш 29%, $p < 0,05$), уларда кўпинча ушбу синишлар қайд этилди (14,5%, солиштириш 6,9%).

4. Суяк ремоделланиши кўрсаткичларини ўрганишда, уларни жараён фаоллиги, гонадал статусга боғлиқлигини кўрсатди ва назорат гуруҳга нисбатан бета-кросслапс миқдорини (1,5 нг/мл – 0,8 нг/мл, $p = 0,001$) ва нофаол акромегалия мавжуд беморлар кўрсаткичлари (1,5 нг/мл солиштириш 0,7 нг/мл, $p = 0,001$) юқори миқдори билан ажралиб турди. Касаллик давомийлиги суяк метаболизмига таъсири аниқланиб, унда бета-кросслапс ($1,68 \pm 0,8$ нг/мл, солиштириш $0,81 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,001$) ва остеокальцин ($46,4 \pm 23,4$ нг/мл солиштириш $42,3 \pm 13$ нг/мл, $p = 0,05$) миқдори ортиб бориши қайд этилди. Улар 20 йилдан сўнг назорат кўрсаткичлари даражасигача пасайиб борди (остеокальцин: $39,6 \pm 7,74$ нг/мл солиштириш $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p = 0,001$), бу эса суяк хосил бўлиш жараёнини пасайиши ва остеопороз ривожланишига имкон беради. Суяк ремоделланиши кўрсаткичларининг ёш жиҳатдан ўзгаришлари аниқланди, бунда ёш катталаниши билан бета-

кросслапс миқдори ҳам ошиши (эркаклар-1,56нг/мл, $p=0,05$; аёллар-2,04нг/мл, $p=0,038$) ва остеокальцин миқдори пасайиши кузатилди.

5. Акромегалия билан касалланган беморларда алендра препаратининг қўлланилиши умуртқа поғонаси бел қисми ($-2,5 \pm 0,01$ SD солиштириш $2,1 \pm 0,02$ SD, $p < 0,001$) ва сон суяги бўйин қисми суяк тўқимаси минерал зичлигининг ортишига ($-2,1 \pm 0,02$ SD солиштириш $-2,05 \pm 0,03$ SD $p < 0,001$) олиб келади.

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

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

САФАРОВА ШОХСАНАМ МАШАРИПОВНА

**«ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ,
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ»**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.1.PhD/Tib741.

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

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

Научный руководитель: **Халимова Замира Юсуфовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шагазатова Барно Хабибуллаевна**
доктор медицинских наук, профессор

Хамроев Фарход Шарафович
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников**

Защита 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: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 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 диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Акромегалия является одной из хронических эндокринопатий, в основе которой лежит гиперсекреция опухолью гипофиза гормона роста и, соответственно, инсулиноподобного фактора роста 1. Гормон роста человека и основной медиатор эффектов его стимуляции инсулиноподобный фактор роста-1 играют важную роль в регуляции метаболизма костной ткани. Известно, что хотя недостаточность ГР у взрослых и вносит свой вклад в такое явление, как потеря костной массы и развитие остеопороза, однако влияние избытка ГР на состояние костной ткани все еще остаётся неясным. Кроме того, неясным остаётся и то, связано ли наблюдаемое у больных акромегалией повышение минеральной плотности кости с увеличением риска переломов. Несмотря на достаточно высокую частоту костно-мышечных проявлений при акромегалии и на то, что почти у всех больных акромегалией развиваются объективные или субъективные признаки артропатии, данные о них остаются спорными. Ранняя диагностика и правильно выбранное лечение, как залог предотвращения развития необратимых осложнений и улучшения качества жизни больных, страдающих этими заболеваниями, остаются приоритетной задачей, требующей своей реализации.

Вопросы диагностики и лечения костно-суставных осложнений при акромегалии, в том числе, и частота подверженности людей данному заболеванию в глобальном масштабе, достаточно широко представлены в работах ряда зарубежных специалистов. Вместе с тем, увеличение комплекса патологических, необратимых осложнений в опорно-двигательной системе, несомненно, оказывают безусловное влияние на активность больных, способы лечения, и, что особенно важно, на летальность. Здесь первоочередной задачей выступает выявление и изучение частоты костно-суставных осложнений и влияющие на их развитие факторы риска, ранняя диагностика и разработка эффективных методов лечения. Все же следует особо отметить, что сегодня нет фундаментальных трудов, которые бы могли в совокупности отразить вопросы наблюдения и изучения костно-суставных осложнений в увязке с половой принадлежностью, возрастными особенностями и качеством жизни, а также продолжительностью гиперсоматотропинемии.

В нашей стране проводится широкомасштабная работа по развитию медицинской сферы, заболеваемости акромегалией, ее влиянию на опорно-двигательный аппарат, факторы развития заболевания и частоту их осложнений, раннему выявлению, лечению и профилактике заболевания. Поставлены такие задачи, как «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний путем создания патронажной службы, поддержки

здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»². Данные задачи позволяют снизить уровень инвалидности и смертности, возникающих в результате осложнений заболевания, за счет совершенствования использования современных технологий в диагностике и лечении различных заболеваний, связанных с эндокринной системой, среди населения.

Настоящее диссертационное научное исследование направлено на решение задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4295 «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению республики на 2019–2021 годы» от 19 апреля 2019 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20.06.2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

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

Степень изученности проблемы. Акромегалия нейроэндокринная патология, которая относится к редким, орфанным заболеваниям, в связи с чем проведение клинических, эпидемиологических исследований создает некоторые трудности, но тем не менее на сегодняшний день имеются ряд проведенных работ относящихся к пациентам с костно-суставными осложнениями акромегалии: в Бельгии (DalyAF., 2006)), Финляндии (RaappanaA,2010), Словакии (ZdenkoKillindger., 2012), Бразилии (MiguelMadeiraLeonardo., 2013), Италии (GherardoMaziotti., 2013), Италии (GherardoMaziotti., 2015(рабочая группа по Остеопорозу и Костному метаболизму при университете г.Брешиа, Италия)), Исландии (AgustssonТТ,2015), позволяющих определить распространенность акромегалии в мире. Различными странами сформированы национальные регистры пациентов акромегалией, эти регистры весьма успешно и эффективно поддерживаются в течение последних десяти лет. В частности подобные регистры имеются и в Узбекистане(Холикова А.О., Халимова З.Ю., 2007г.), в России (Молитвослова Н.И., 2011), Испании (MestronA,2004), Бельгии (ВехМ,2007), Корею (KwonO,2013), создана электронная база данных пациентов с акромегалией с учетом своевременного

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

выявления осложнений, эффективного мониторинга лечения и исходов болезни в Узбекистане (Холикова А.О., Халимова З.Ю., 2019г.).

Перед нейроэндокринологией первоочередной задачей стоит выстраивание целостного и продуманного подхода, конечной целью которого является объективное выявление частоты возникновения костно-суставных осложнений акромегалии. Исследований посвященных осложненным формам акромегалии, их частоте, диагностике и лечению в мире не так уж и много. Хотя и существует некое видение контроля над данным заболеванием, однако вопросы развития осложнений акромегалии, их предикторов, а также исходов весьма далеки от прикладного характера. Учитывая изложенное, всеобъемлющее, научно аргументированное и обоснованное рассмотрение и решение указанных аспектов является требованием времени, работники сферы здравоохранения должны использовать данный подход в качестве наилучшего инструмента при оценке методов лечения и установления их эффективности при выстраивании ближайших и отдаленных прогнозов у больных.

В Узбекистане проводились ряд исследований, которые были посвящены ранней диагностике и внедрению высокотехнологичного лечения нейроэндокринных опухолей, в частности гипофиза, надпочечников (Халимова З.Ю., 2000, 2017, 2018; Урманова Ю.М., 2015); по хирургии аденом гипофиза (Махкамов К.Э., 2009, 2014); по эпидемиологии соматотропином (Холикова А.О., 2007г), кортикотропином (Наримова Г.Д., 2018г.), неактивных аденом гипофиза (Холова Д.Ш., 2018г.), по клинико-эпидемиологическим аспектам соматотропином (Холикова А.О., 2019 г.), по лучевой терапии соматотропином (Иссаева С.С., 2019 г.). Но тем не менее, следует отметить, проведение исследовательских работ по изучению частоты костно-суставных осложнений акромегалии, генезу их развития, а также состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и маркеров костного метаболизма является востребованным.

Таким образом, изучение частоты опорно-двигательных осложнений акромегалии, особенностей их клинических проявлений, изучение возможных факторов, влияющих на их развитие, оценка существующих методов диагностики и лечения, изучение факторов влияющих на исход заболевания, помогут разработать оптимальный алгоритм ранней диагностики и лечения опорно-двигательных осложнений акромегалии. Все указанное выше послужило причиной для проведения настоящего исследования.

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 РСНПМЦ Эндокринологии, а также осуществлении исследований по проекту гранта «Разработка высокотехнологичных методов ранней диагностики и дифференцированной терапии опухолей нейроэндокринной системы» (№ ПЗ - 20170928355) (2018-2020гг).

Цель исследования: Оценка роли влияния гормона роста и ИФР I в регуляции процессов костного метаболизма (ремоделирования) у больных с опорно-двигательными осложнениями (ОДО) акромегалии и разработка алгоритма их ранней диагностики и лечения.

Задачи исследования: исследовать семиотику опорно-двигательных осложнений у больных акромегалией в зависимости от антропометрических показателей, композиционного состава тела;

характеризовать частоту и особенности опорно-двигательных осложнений в зависимости от пола, возраста больных, давности и активности заболевания;

изучить состояние минеральной плотности ткани и маркеров костного метаболизма с учетом гонадного статуса и основных показателей;

анализировать эффективность антиостеопоротических препаратов в лечении опорно-двигательных осложнений акромегалии;

разработать алгоритм ранней диагностики и лечения опорно-двигательных осложнений акромегалии.

Объект исследования. Объектом исследования явились 120 больных с акромегалией с подтвержденной акромегалией, диагностированной на основании рекомендаций Международного консенсусного соглашения по диагностике и лечению акромегалии, которые обращались в РСНПМЦЭ за период с 2000 по 2020гг и вошли в регистр больных акромегалией по РУз.

Предмет исследования: образцы венозной крови, взятые из вены для диагностики костно-суставных осложнений акромегалии, для оценки уровня гормона роста, инсулиноподобного фактора роста -1 и маркеров костного метаболизма в терапевтических целях.

Методы исследований. В диссертации применены клинические, биохимические (бета кросслапс, остеокальцин, кальций), гормональные исследования (ГР-гормон роста, ИФР-1- инсулиноподобный фактор роста-1, ЛГ-лютеотропный гормон, ФСГ-фолликулостимулирующий гормон, тестостерон, эстрадиол), функциональные тесты, а также инструментальные, нейровизуализационные (МРТ/КТ, денситометрия), рентгенологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые охарактеризована семиотика опорно-двигательных осложнений у больных акромегалией и доказана их взаимосвязь с антропометрическими показателями и композиционным составом тела;

установлена взаимосвязь развития опорно-двигательных осложнений с полом и возрастом, с превалированием остеоартроза у женщин (61,1%); переломов у мужчин (26,7%) в среднем возрасте;

выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнями бета кросслапс, остеокальцином и минеральной плотностью кости позвоночника;

установлено наличие тесной взаимосвязи между бета кросслапсом, остеокальцином и активностью акромегалии и гонадальным статусом;

установлена высокая эффективность комбинированной терапии антиостеопоротическими препаратами и специфической медикаментозной терапией при комплексном лечении акромегалии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Для улучшения исходов заболевания и качества жизни рекомендована фармакологическая коррекция метаболизма костной ткани у больных с опорно-двигательными осложнениями.

- Рекомендованы преимущества обзорной и панорамной рентгенографии в оценке состояния МПКТ у больных с опорно-двигательными осложнениями акромегалии.

- Рекомендованы критерии ранней диагностики опорно-двигательных осложнений как ИМТ, тощая масса тела являющиеся дополнительными маркерами активности акромегалии и оценки эффективности проводимой терапии.

- Разработан алгоритм ранней диагностики и лечения опорно-двигательных осложнений акромегалии определяющий маршрутизацию пациентов и способствующий улучшению исходов заболевания.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством отобранных пациентов с результатами функциональных тестов, клинико-биохимических, гормональных, инструментальных, нейроофтальмологических, визуализационных, иммуногистохимических и статистических методов исследования; точность полученных результатов статистических методов исследования обеспечены использованием современных статистических методов таких как множественный коэффициент корреляции R, значения t критерия Стьюдента, критерий Фишера, пакет математической статистики SPSS, стандартная ошибка оценки и коэффициент детерминации и проведении сравнительного анализа международных и региональных исследований. Полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость полученных результатов.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что выявлены гендерные и возрастные особенности акромегалии у больных с опорно-двигательными осложнениями, частота и особенности течения костно-суставных осложнений акромегалии с учетом пола, возраста, длительности гиперсоматотропинемии, а также активности заболевания, выявлены костно-суставные факторы, которые являются показателями активности заболевания, выявлена связь показателей костного

ремоделирования с возрастом, с активностью процесса, давностью заболевания, гонадальным статусом, разработан алгоритм ранней диагностики и лечения ОДО акромегалии.

Практическая значимость полученных результатов работы заключается в возможности использования полученных результатов исследования для ведения длительного мониторинга состояния больных с опорно-двигательными осложнениями акромегалии, своевременного выявления и лечения костно-суставных осложнений заболевания, способствовать улучшению качества жизни и ее продолжительности у пациентов с акромегалией. Разработанный алгоритм ранней диагностики и лечения опорно-двигательных осложнений акромегалии позволит своевременно правильно поставить диагноз на ранних этапах заболевания, что в свою очередь приведет к уменьшению осложненных форм заболевания и экономии затрат на пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов регистра по совершенствованию эпидемиологии, своевременной диагностики, лечения, мониторинга акромегалии и ее осложнений по Республике Узбекистан:

внедрены методические рекомендации «Алгоритм диагностики, лечения и ведения больных акромегалией с опорно-двигательными осложнениями» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/530 от 30.11.2020г.), позволяющие внедрению современных методов диагностики и лечения больных акромегалией по РУз;

результаты исследования по алгоритму диагностики, лечения и ведения больных акромегалией с опорно-двигательными осложнениями внедрены в практику здравоохранения, в частности, в отделение Нейроэндокринологии РСНПМЦЭ им. акад. Я.Х.Туракулова, клиническую практику ОЭД Самаркандской и Джизакской областей (заклучение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/67 от 03.04.2021г.).

Внедрение научных результатов исследования позволило мониторировать состояние здоровья больных акромегалией, своевременно выявлять костно-суставные осложнения акромегалии и тем самым снизить риск инвалидизации и смертности.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них: 4 журнальных статей, из которых 3 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов кандидатских диссертаций.

Структура и объем диссертации: Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность выполненного исследования, его цель и задачи, характеризуются объект и предмет диссертации, 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 результатов исследования, приводятся сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации – **«Обзор литературы»** подробно освещены вопросы этиопатогенеза опорно-двигательных осложнений акромегалии, в основе которого лежит хроническая избыточная секреция гормона роста и ИФР-1. Изучены состояния минеральной плотности кости у больных акромегалией, а также маркеры костного метаболизма. Согласно последним консенсусным рекомендациям приведены современные методы диагностики и лечения. В целом в первой главе проведен анализ современных работ в сравнительном аспекте с различными авторами, исходя из поставленных задач, наряду с этим были использованы результаты многоцентровых исследований, консенсусных руководств по данной проблеме.

Во второй главе диссертации – **«Материалы и методы исследования»** дана подробная характеристика обследованным больным и примененным методам исследования. Так, объектом исследования явились 120 больных с акромегалией с подтвержденной акромегалией, диагностированной на основании рекомендаций Международного консенсусного соглашения по диагностике и лечению акромегалии (170), которые обращались в РСНПМЦЭ за период с 2000 по 2020гг и вошли в регистр больных акромегалией по РУз. Все 120 больных были осмотрены, 90 больных в том числе, получили стационарное лечение в условиях клиники РСНПМЦ Эндокринологии. Каждый пациент был осмотрен в момент первого обращения и регулярно отслеживался в 3, 6, 12 месяцев и в последующем ежегодно. На каждого из них была заполнена карта выявления и мониторинга больных с ОДО акромегалии.

Для проведения исследований, согласно поставленным задачам больные разделены на группы: по полу (муж- 43(35,83%) , жен- 77(64,17%); возрасту (1 гр.- 16-29 лет, 2гр.- 30-44 лет, 3гр.- 45-59 лет, 4гр.- 60-74 лет); по давности (1гр.-1-9 лет, 2гр.-10-19 лет, 3гр.-20 и более); по активности заболевания (активная - 62(51,7%); неактивная - 58(48,3%)); по методам лечения (1гр. - медикаментозная 32(26,7%) , 2гр.- лучевая 32(26,7%), 3гр. –хирургическая19(15,8%), комбин.(хир.+мед.)11(9,2%), комбин.(хир.+луч.) 19(15,8%)).

Статистический анализ. Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA-6.

Достоверность различий количественных показателей ($n > 12$) определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для определения достоверности малых выборок ($n < 12$) использовался непараметрический критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$, корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена.

В третьей главе диссертационного исследования – **«Особенности развития опорно-двигательных осложнений акромегалии»** – освещены особенности развития опорно-двигательных осложнений акромегалии. Представлена клиническая характеристика и частота ОДО акромегалии в зависимости от пола, возраста больных, давности и активности заболевания. Согласно полученным данным в структуре ОДО акромегалии у обследованных нами больных превалировал остеопороз (78,3%) с одинаковой частотой у мужчин (69,8%) и женщин (66,2%). В то же время имелись гендерные различия некоторых осложнений КСС. Так, если у мужчин превалировали переломы (10,8% против 5,2%, $p < 0,001$), то у женщин чаще встречались остеоартрозы (61,1% против 48,8%, $p < 0,05$).

Изучение структуры ОДО в зависимости от давности заболевания показало превалировали остеоартритов и остеопении в первые 10 лет. Длительная хроническая гиперсекреция ГР приводила к усугублению ОДО и росту частоты остеоартрозов (93,2% -с длительностью 10-19 лет, $p < 0,001$ и 100%- с длительностью 20 и более лет, $p < 0,001$) и остеопороза (95,5% -с длительностью 10-19 лет, $p < 0,001$ и 96,3%- с длительностью 20 и более лет, $p < 0,001$). При этом самая высокая частота переломов встречалась у пациентов с длительностью заболевания 10 – 19 лет, что связано с превалированием пациентов с активной стадией заболевания в данной группе (43,5% против 29%, $p < 0,05$), у которых чаще регистрировались эти переломы (14,5%, против 6,9%, $p < 0,05$).

У больных в активной стадии заболевания наблюдается высокая частота ОДО акромегалии в виде остеоартритов (32,3% против 0,01%, $p < 0,001$), остеоартрозов (70,9% против 43,1%, $p < 0,001$), остеопороза (85,5% против 50,0%, $p < 0,01$), и переломов (14,5% против 6,9%, $p < 0,05$) и несмотря на стихание активности почти у половины больных сохраняются остеопороз (50%) и остеоартрозы (43,1%). При этом, тяжесть ОДО зависела и от длительности гиперсоматотропинемии, которая приводила к усугублению ОДО и росту частоты остеоартрозов (93,2% -с длительностью 10-19 лет, $p < 0,001$ и 100%- с длительностью 20 и более лет, $p < 0,001$) и остеопороза (95,5% -с длительностью 10-19 лет, $p < 0,001$ и 96,3%- с длительностью 20 и более лет, $p < 0,001$). Самая высокая частота переломов встречалась у пациентов с длительностью заболевания 10 – 19 лет, что связано с превалированием в этой группе пациентов с активной стадией заболевания в

данной группе (43,5% против 29%, $p < 0,05$), у которых чаще регистрировались эти переломы (14,5%, против 6,9%).

Следующим этапом наших исследований было изучение состава тела, так как согласно некоторым исследованиям акромегалия ассоциирована с более высокой тощей массой тела в сравнении с контрольной группой [72; с. 207–214, 106; с. 175–181]. Как показали результаты, у больных акромегалией значение ИМТ выше, чем у лиц в контрольной группе ($30,7 \pm 4,9$ кг/м² против $27,8 \pm 1,6$ кг/м², $p = 0,01$), которая связана с увеличением тощей массы тела ($53256,2 \pm 5668,64$ гр против $43615,3 \pm 1947,4$ гр, $p = 0,001$). При этом, различия в жировой массе были статистически незначимы: $34482,7 \pm 4457,3$ гр против $34281,6 \pm 3508,65$ гр ($p = 0,678$). Эти данные свидетельствуют о том, что ИМТ у больных данной категории не может быть показателем степени ожирения и ГР оказывает стимулирующее влияние на развитие тощей массы тела. у пациентов с активной акромегалией тощая масса тела преобладает от таковой у контролируемых больных (53158 ± 4780 гр против 51582 ± 4386 гр, $p = 0,04$), тогда как жировая масса преобладает в неактивной стадии болезни (31500 ± 4120 гр против 33732 ± 4071 гр, $p = 0,003$). Выявлена прямая корреляционная зависимость между активностью заболевания и массой тощей ткани ($R = 0,430$) (рис.1).

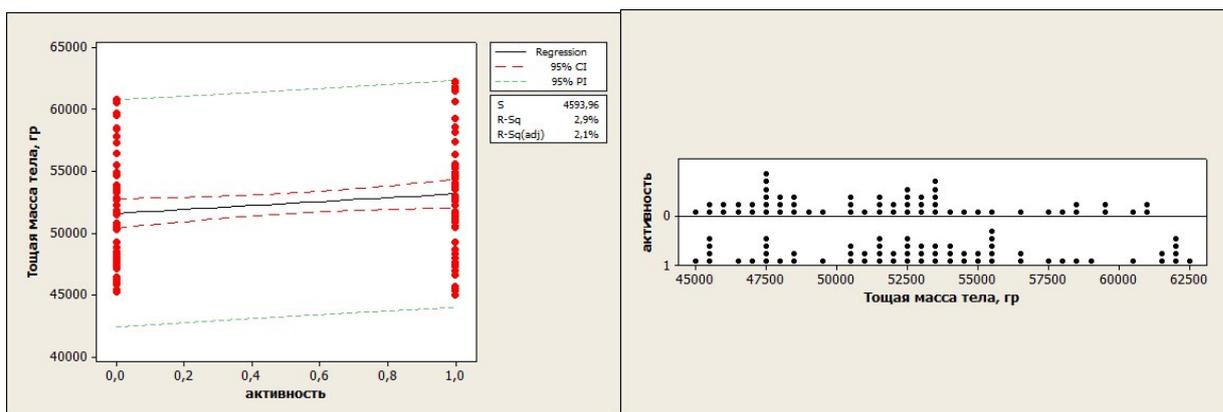


Рис.1. Корреляционная зависимость между активностью заболевания и массой тощей ткани.

Четвертая глава диссертации посвящена «**Влияние гиперсекреции ГР на минеральную плотность костной ткани и состав тела при акромегалии**». В данной главе мы изучили возможные факторы, влияющие на МПК: пол, возраст больных, активность и длительность заболевания, гонадный статус больных.

Результаты изучения гендерных различий в МПК больных акромегалией показал, что у женщин нарушения МПК начинаются уже в возрасте 18-44 лет в виде остеопении позвоночника (-1,1 SD) в отличие от мужчин, у которых нарушений МПК в этом возрасте не выявлены. Дальнейшие изменения МПК менее выражены чем у мужчин. Так, у женщин

в пременопаузе -45-59 лет развивается остеопороз шейки бедра (-2,5 SD, $p < 0,001$), остеопения бедра (-1,5 SD, $p < 0,001$) и позвоночника (-2,1 SD, $p < 0,001$). С увеличением возраста женщин усугубляются нарушения структуры костей в виде остеопороза позвоночника (-2,7 SD, $p < 0,001$) и шейки бедра (-2,6 SD, $p < 0,001$). В то же время, у мужчин с акромегалией в возрасте 45-59 лет развиваются выраженные нарушения МПК костей в виде остеопороза позвоночника (-2,8 SD, $p < 0,01$) и шейки бедра (-2,8 SD, $p < 0,05$), остеопении бедра (-1,2 SD, $p < 0,05$). При этом после 60 лет усугубляются проявления остеопороза позвоночника (-2,85 SD, $p < 0,01$) и остеопении бедра (-1,4 SD, $p < 0,05$). Выявлена положительная корреляция между мужским полом и МПК шейки бедра ($R = -0,35$, $p < 0,01$) и бедра ($R = -0,34$, $p < 0,01$). Нами установлена высокая отрицательная корреляционная зависимость между возрастом больных и МПК позвоночника ($R = -0,56$, $p < 0,01$), шейки бедра ($R = -0,50$, $p < 0,01$), бедра ($R = -0,56$, $p < 0,01$).

С ростом длительности заболевания к возрастным изменениям присоединяются костные осложнения гиперсекреции ГР. Так, у пациентов с длительностью заболевания 10-19 лет развивается остеопороз позвоночника (-2,6 SD, $p < 0,001$), остеопения бедра (-1,55 SD, $p < 0,001$) и шейки бедра (-2,3 SD, $p < 0,001$) и у пациентов с длительностью заболевания более 20 лет увеличиваются изменения в плотности костей в виде остеопороза позвоночника (-2,6 SD, $p < 0,001$) и шейки бедра (-2,6 SD, $p < 0,001$), а также остеопении бедра (-1,7 SD, $p < 0,001$). Установлена высокая отрицательная корреляционная связь между длительностью заболевания и МПК позвоночника ($R = -0,61$, $p < 0,01$), шейки бедра ($R = -0,59$, $p < 0,01$), бедра ($R = -0,54$, $p < 0,01$).

Учитывая влияния состояния гонад на МПК мы поставили целью изучить взаимосвязь между этими параметрами. По уровням половых гормонов мы разделили пациентов на две группы: с гипогонадизмом и эугонадизмом и провели отдельный анализ между мужчинами и женщинами.

Установлено наличие отрицательной корреляционной связи между развитием гипогонадизма и МПК позвоночника ($R = -0,46$, $p < 0,01$), шейки бедра ($R = -0,41$, $p < 0,01$), бедра ($R = -0,37$, $p < 0,01$) (рис.2).

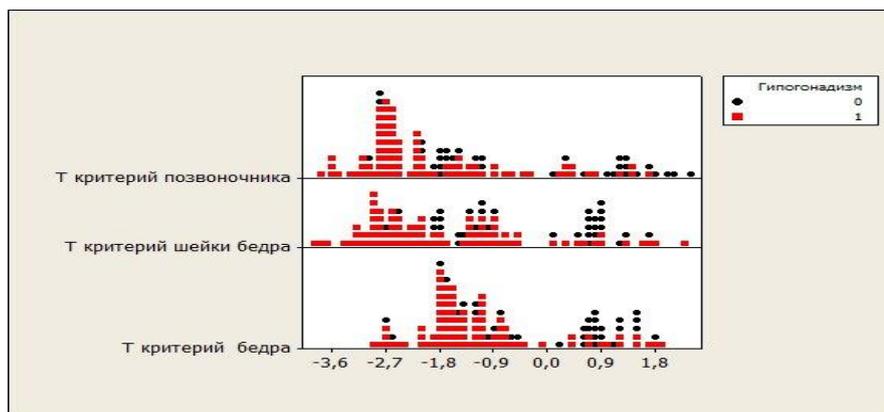


Рис.2. Корреляционная зависимость между гипогонадизмом и МПК: позвоночника ; шейки бедра; бедра.

В области шейки бедра у мужчин выявлена остеопения (-1,8 SD, $p < 0,01$), а у женщин – остеопороз (-2,5 SD, $p < 0,001$). Установлено наличие отрицательной корреляционной связи между развитием гипогонадизма и МПК позвоночника ($R = -0,46$, $p < 0,01$), шейки бедра ($R = -0,41$, $p < 0,01$), бедра ($R = -0,37$, $p < 0,01$). Исследование МПК позвоночника на уровне L1-L4 выявило развитие остеопороза у больных с гипогонадизмом в активной стадии заболевания по сравнению с пациентами с неактивной акромегалией (-2,55 SD против -1,6 SD, $p < 0,05$). Установлено наличие отрицательной корреляционной связи между МПК шейки бедра и активностью заболевания ($R = -0,25$, $p < 0,05$).

Далее мы изучили маркер остеобластной активности остеокальцин и маркер резорбции (активности остеокластов) – бета- кросслапс. При этом выявлены гендерные различия нарушения костного обмена у лиц женского пола. Так, у женщин отмечается повышение уровня бета- кросслапс по сравнению с мужчинами (1,53 нг/мл против 0,87 нг/мл, $p = 0,009$) и группой контроля (1,53 нг/мл против 0,815 нг/мл, $p = 0,04$) и снижение уровней остеокальцина у женщин (с мужчинами: $39,9 \pm 17,2$ нг/мл против $45,7 \pm 15,1$ нг/мл, $p = 0,04$; с контролем: $39,9 \pm 17,2$ нг/мл против $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p = 0,05$).

Согласно поставленным целям мы изучили изменения уровней маркеров костного обмена у больных акромегалией с различной давностью заболевания. У больных с давностью заболевания 10-19 лет и 20 и более лет по сравнению с пациентами с давностью заболевания до 10 лет и с контролем, отмечаются статистически значимое повышение уровня бета-кросслапс ($1,61 \pm 0,8$ нг/мл, $p < 0,001$ и $1,68 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,001$ соответственно). При этом уровни остеокальцина в первые 10 лет заболевания не имели достоверных различий с группой контроля ($41,7 \pm 17,8$ нг/мл против $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p = 0,91$), тогда как при давности заболевания 10-19 лет остеокальцин увеличивается ($46,4 \pm 23,4$ нг/мл против $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p = 0,001$), но уже через 20 лет идет снижение его уровней по сравнению с контролем ($39,6 \pm 7,74$

нг/мл против $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p=0,001$), что также способствует снижению процессов костеобразования и развития остеопороза.

Установлено влияние давности заболевания на процессы костного обмена, так у больных с давностью заболевания 10-19 лет и более лет отмечаются статистически значимое повышение уровня бета- кросслапс ($1,61 \pm 0,8$ нг/мл, $p < 0,001$ и $1,68 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,001$ соответственно) и остеокальцина ($46,4 \pm 23,4$ нг/мл против $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p=0,001$), хотя уровни последнего через 20 лет снижаются по сравнению с контролем (остеокальцин: $39,6 \pm 7,74$ нг/мл против $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p=0,001$), что также способствует снижению процессов костеобразования и развития остеопороза. Выявлены возрастные изменения показателей костного ремоделирования, при этом с увеличением возраста идет повышение уровня бета- кросслапс (муж.- $1,56$ нг/мл, $p=0,05$; жен.- $2,04$ нг/мл, $p=0,038$) и снижение уровня остеокальцина.

Установлено влияние активности заболевания на процессы ремоделирования, при этом у больных акромегалией в активной стадии заболевания отмечаются достоверно высокие уровни бета- кросслапс по сравнению с группой контроля ($1,5$ нг/мл против $0,8$ нг/мл, $p=0,001$) и показателями больных с неактивной акромегалией ($1,5$ нг/мл против $0,7$ нг/мл, $p=0,001$). Доказано, что уровни бета- кросслапс имели высокую отрицательную корреляцию с МПК позвоночника ($R = -0,45$, $p < 0,01$), уровни остеокальцина имели положительную корреляцию с Z – критерий бедра ($R = 0,312$, $p < 0,001$), шейки бедра ($R = 0,314$, $p < 0,001$), позвоночника ($R = 0,307$, $p < 0,05$), а также T критерием бедра ($R = 0,203$, $p=0,02$), шейки бедра ($R = 0,296$, $p=0,003$) и позвоночника ($R = 0,314$, $p < 0,001$).

С помощью математико-статистических анализов, таких как системное прогнозирование, можно путем сопоставления прогностических таблиц мы определили степень риска возникновения остеопении и остеопороза. Оценка показателей относительного риска развития остеопении показала, что ведущим фактором являются радикулопатии (ОР=3,17), на втором месте – медикаментозная терапия (агонистами дофамина) (ОР=2,63), на третьем – гипогонадизм (ОР=2,62), на четвертом – синдром карпального канала (ОР=2,03), на пятом – возраст (ОР=1,93), на шестом – лучевая терапия (ОР=1,88). При этом, ведущим фактором в возникновении остеопороза является гипогонадизм (ОР=13,44). На втором месте стоит длительность заболевания (ОР=12,37), на третьем - остеоартрозы (ОР=5,62), на четвертом - остеоартриты (ОР=2,51), на пятом – возраст пациентов (ОР=2,80), на шестом – лучевая терапия (ОР=2,66), на седьмом – медикаментозная терапия (ОР=2,63). Таким образом, диагностический поиск пациентов, имеющих риск развития нарушений МПК, должен быть направлен на выявление пациентов с такими симптомами как остеоартрозы (ОР=5,62), остеоартриты (ОР=2,51), радикулопатии (ОР=3,17), синдром карпального канала (ОР=2,03), нарушение ногтей (ОР=2,0), заболевания ВНЧ сустава

(OR=1,81), прогнатизм (OR=1,71), боли в спине (OR=1,75), расширение дистальных фалангов (OR=1,64), проксимальная миопатия (OR=1,57), боли в нескольких суставах (OR=1,52). В качестве ранней диагностики могут быть использованы окружность грудной клетки по VI ребру (OR=3,83), рост до плеча (OR=2,14), рост до талии (OR=1,57). Увеличение указанных пороговых значений – основание для определения пациента в группу риска развития остеопении.

Пятая глава диссертации посвящена «**Анализ эффективности применения антиостеопоротических препаратов в лечении опорно-двигательных осложнений акромегалии**».

Данная глава посвящена изучению эффективности применения антиостеопоротических препаратов в лечении ОДО акромегалии. Для проведения данного исследования были отобраны 40 пациентов с акромегалией, у которых была установлена неактивная стадия болезни, из них 12 (30%) мужчин и 28 (70%) женщин. Для проведения исследования пациенты были разделены на следующие группы: 1 группа – пациенты с неактивной акромегалией (20 больных: 6- муж., 12- жен.), получающие препарат Алendra (алендроновая кислота) в дозе 70 мг 1 раз в неделю в течении 1 года; 2 группа – пациенты с неактивной акромегалией, не получающие антиостеопоротическое лечение (20 больных: 6- муж., 12- жен.); 3 группа – контроль- здоровые лица (15 больных), у которых при необходимости проводилась коррекция гиповитаминоза Д и гипокальциемии препаратами кальция по 1000 мг, витамин Д3 по 2000 МЕ в сутки.

Нами изучены изменения факторов метаболизма костей на фоне лечения (рис. 3).

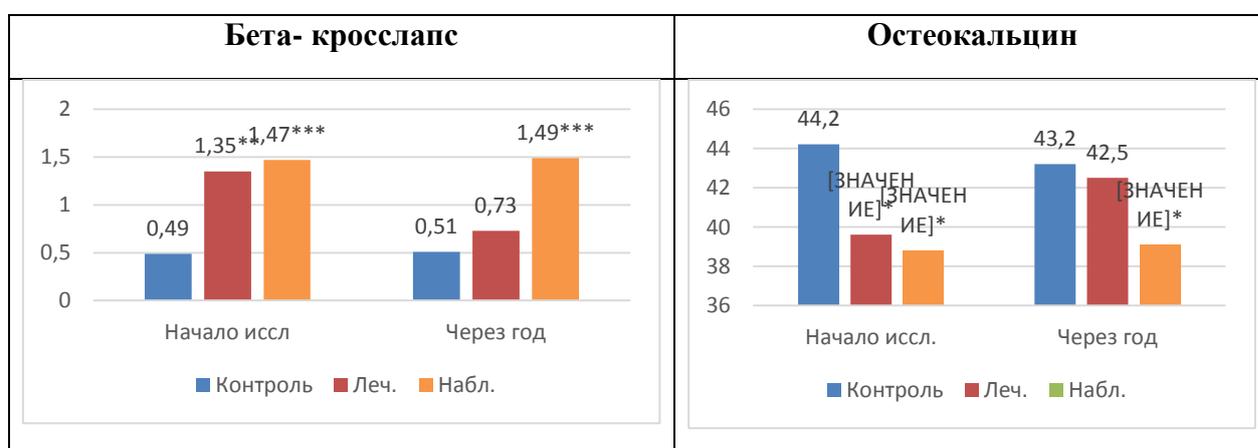


Рис.3. Динамика уровня на фоне лечения в исследуемых группах.

Как показали результаты, в начале исследования в обеих группах больных акромегалией отмечались высокие уровни бета-кросслапс по

отношению к контролю (1 гр. -1,35 нг/мл, $p < 0,01$, 2 гр. - 1,47 нг/мл, $p < 0,001$). На фоне лечения препаратом Алендра в течении 1 года в 1 группе уровни бета-кросслапс достоверно снизились и составили 0,73 нг/мл ($p < 0,01$). Тогда как у пациентов во 2 группе, не получавших антиостеопоротические препараты, уровни бета-кросслапс почти не изменились (до наблюдения 1,47 нг/мл; через год – 1,49 нг/мл). На момент первого обследования в обеих группах уровни остеокальцина были ниже, чем в группе контроля, без существенной разницы между ними (1 гр. – 39,6 нг/мл, $p < 0,05$; 2 гр. - 38,8 нг/мл, $p < 0,05$). При повторном обследовании через год у пациентов, получавших препарат Алендронат отмечается достоверное увеличение остеокальцина (42,5 нг/мл, $p < 0,05$), по сравнению с группой не получавших лечение алендроновой кислотой (39,1 нг/мл).

Далее мы провели сравнительную оценку уровней МПК. Как показали результаты исследований, у пациентов акромегалией в обеих группах групп перед началом испытаний отмечались нарушения МПК, по сравнению с контролем. При этом нарушения МПК были в виде остеопении бедра (1 гр. -1,5 SD, $P < 0,05$; 2 гр -1,4 SD, $P < 0,01$), а также остеопороза позвоночника (1 гр. -2,6 SD, $P < 0,001$; 2 гр -2,5 SD, $P < 0,001$) и шейки бедра (1 гр. -2,7 SD, $P < 0,001$; 2 гр -2,8 SD, $P < 0,001$). Через год наблюдения в группе больных, получавших препарат Алендра отмечается улучшения МПК. По результатам исследований мы наблюдаем достоверное улучшение показателей МПК позвоночника (1 гр. -1,2 SD; 2 гр -2,1 SD, $P < 0,05$), бедра (1 гр. -1,0 SD; 2 гр -1,5 SD), шейки бедра (1 гр. -1,0 SD; 2 гр -1,9 SD, $P < 0,05$) у пациентов получавших препарат алендра, по сравнению с группой наблюдения.

Таким образом, применение препарата алендра, на фоне специфической терапии гиперсекреции ГР, способствует улучшению показателей МПК позвоночника (1 гр. -1,2 SD; 2 гр -2,1 SD, $P < 0,05$), бедра (1 гр. -1,0 SD; 2 гр -1,5 SD), шейки бедра (1 гр. -1,0 SD; 2 гр -1,9 SD, $P < 0,05$). При этом, отмечается улучшение показателей костного ремоделирования, в виде снижения уровня бета-кросслапс (0,73 нг/мл. $p < 0,01$) и увеличения остеокальцина (42,5 нг/мл, $p < 0,05$), по сравнению с группой не получавших лечение алендроновой кислотой (39,1 нг/мл). Отмечается улучшение способности выполнять функциональные тесты, что выражается в уменьшении времени на выполнение тестов «подъём со стула», «встать и идти» и увеличение времени теста «на равновесие».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации Сафаровой Ш.М. «Опорно-двигательные осложнения акромегалии, ранняя диагностика и современные аспекты лечения» на соискание ученой степени доктора философии могут быть сделаны следующие выводы:

ВЫВОДЫ

1. Опорно-двигательные осложнения акромегалии характеризовались высокой частотой остеоартритов(32,3%), остеоартрозов(70,9%), остеопороза (85,5%) с компрессионными переломами позвонков в 14,5%, остеопении (28%) с ограничением подвижности коленных суставов (70,8%) и полиартралгиями (66,7%) и преобладанием их у лиц мужского пола, достоверно увеличивающиеся с возрастом и продолжительности гиперсоматотропинемии. У 85% ИМТ превышал или был больше 25 кг/м², что было связано с увеличением массы тощей ткани у больных в активной стадией акромегалии по сравнению с контролем ($53256,2 \pm 5668,64$ гр против $43615,3 \pm 1947,4$ гр, $p=0,001$).
2. В структуре опорно-двигательных осложнений акромегалии имелись гендерные и возрастные различия с достоверным превалированием переломов у лиц мужского пола (10,8%vs5,2%, $p < 0,001$), остеоартрозов у женщин (61,1% vs 48,8%, $p < 0,05$); у лиц молодого возраста превалировали остеопении (35,3%vs12,9%, $p < 0,001$) и остеоартритов у лиц среднего возраста (49%vs11,1%, $p < 0,001$). С увеличением возраста развиваются тяжелые осложнения: остеопороз (в возрасте 60-74 лет -100%, против 77,8% - в 45-59 лет, $p < 0,05$ и 27,4% - в 18-44 лет. $p < 0,01$), остеоартрозы (в возрасте 60-74 лет -100%, против 72,2% - в 45-59 лет, $p < 0,05$ и 29,4% - в 18-44 лет. $p < 0,001$) и переломы (в возрасте 60-74 лет -26,7%, против 7,4% - в 45-59 лет, $p < 0,01$ и 9,8% - в 18-44 лет, $p < 0,05$).
3. Тяжесть опорно-двигательных осложнений акромегалии зависела и от длительности гиперсоматотропинемии, приводящей к усугублению опорно-двигательных осложнений и росту частоты остеоартрозов (93,2% -с длительностью 10-19 лет, $p < 0,001$ и 100%- с длительностью более 20 лет, $p < 0,001$) и остеопороза (95,5%, $p < 0,001$ и 96,3%, $p < 0,001$, соответственно). Установлена высокая частота переломов (14,5%, против 6,9%) у пациентов с длительностью заболевания 10 – 19 лет, связанная превалированием в этой группе пациентов активной акромегалии.(43,5% против 29%, $p < 0,05$).
4. Выявлена взаимосвязь между показателем костного ремоделирования и активностью процесса, гонадальным статусом, которая характеризовалась достоверно высокими уровнями бета-кросслапс по сравнению с группой контроля и неактивной акромегалией (1,5 нг/мл против 0,8 нг/мл, $p=0,001$, и 0,7нг/мл, $p=0,001$ соответственно).

Установлено влияние давности заболевания на процессы костного обмена со статистически значимыми повышениями уровня бета-кросслапс ($1,68 \pm 0,8$ нг/мл, против $0,81 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,001$) и остеокальцина ($46,4 \pm 23,4$ нг/мл против $42,3 \pm 13$ нг/мл, $p = 0,05$), хотя уровни последнего через 20 лет снижаются по сравнению с контролем (остеокальцин: $39,6 \pm 7,74$ нг/мл против $43,3 \pm 13$ нг/мл, $p = 0,001$), что также способствует снижению процессов костеобразования и развития остеопороза. Выявлены возрастные изменения показателей костного ремоделирования, при этом с увеличением возраста повышается уровень бета-кросслапс (муж.- $1,56$ нг/мл, $p = 0,05$; жен.- $2,04$ нг/мл, $p = 0,038$) и снижение уровня остеокальцина.

5. Применение препарата алендра у больных акромегалией способствует значимому увеличению МПК поясничного отдела позвоночника ($-2,5 \pm 0,01$ SD против $2,1 \pm 0,02$ SD, $p < 0,001$) и шейки бедра ($-2,1 \pm 0,02$ SD против $-2,05 \pm 0,03$ SD $p < 0,001$).

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

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED BY AKADEMIK
YA.KH.TURAKULOV**

14.00.03– Endocrinology

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR
OF PHILOSOPHY (PhD) ON SCIENCE IN MEDICINE**

Tashkent – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with number B2019.1.PhD/Tib741

The dissertation was prepared at Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Endocrinology.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Information educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Supervisor: **Khalimova Zamira Yusupovna**
Doctor of Medical Sciences

Official Opponents: **Shagzatova Barno Habibullaevna**
Doctor of Medical Sciences, prof.

Hamroev Farhod Sharafovich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

The defense of the dissertation will be held on «_____» _____ 2021 at _____ at the session of the Scientific Council DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 at The Tashkent medical academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Тел./факс: (+99878)150-78-14, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation is available at the Information Resource Centre of The Tashkent medical academy. (registered No. _____), (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25).

Abstract of the dissertation submitted on «_____» _____ 2021.
(Registry protocol № _____ of «_____» _____ 2021).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Science in Medicine, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Science in Medicine

S.I. Ismailov

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees,
Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study is to evaluate the role of the influence of GH / IGF I in the regulation of bone metabolism (remodeling) processes in patients with musculoskeletal complications(MSC) of acromegaly and the working-out an algorithm for their early diagnosis and treatment.

The object of the researchwere 120 patients with confirmed acromegaly, diagnosed on the basis of the recommendations of the International Consensus Agreement on the diagnosis and treatment of acromegaly, who monitored to the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after academician Ya.Kh. Turakulov for the period from 2000 to 2020 and entered the register of patients with acromegaly in the Republic of Uzbekistan.All 120 patients were examined, including 90 patients received inpatient treatment in the clinic of the RSSPMC Endocrinology

Scientific novelty of the research consists of the following:

for the first time, the semiotics of MSC in patients with acromegaly was characterized and their relationship with anthropometric indicators and body composition was proved;

the relationship of the development of musculoskeletal complications with gender and age was established, with the prevalence of osteoarthritis in women (61.1%); fractures in men (26.7%) in middle age;

revealed a correlation relationship between the levels of beta crosslaps, osteocalcin and mineral density of the spinal bone;

the presence of a close relationship between beta crosslapse, osteocalcin and acromegaly activity and gonadal status was established;

the high efficiency of combination therapy with anti-osteoporotic drugs and specific drug therapy in the complex treatment of acromegaly was established.

Implementation of the research results. Based on the results of the study, in order to improve early preventive measures, treatment and preservation of health in persons with acromegaly methodological recommendations have been created “Algorithm for diagnostics, treatment and management of patients with acromegaly with musculoskeletal complications” (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-r / 530 November 30, 2020), allowing the introduction of modern methods of diagnosis and treatment of patients with acromegaly in the Republic of Uzbekistan;

The results of studies on the algorithm for the diagnosis, treatment and management of patients with acromegaly with musculoskeletal complications were introduced into the practical activities of the endocrine service, in particular, the clinical practice of the Samarkand and Jizzakh Regional Endocrinological Departments (conclusion of the Ministry of Health 8n-dz/ 67 dated April 3, 2021)

The implementation of the scientific results of the study made it possible to monitor the health status of patients with acromegaly, timely detect

osteoarticular complications of acromegaly and thereby reduce the risk of disability and mortality.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, list of references and attachments. The volume of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Shohsanam Safarova, Zamira Khalimova, Adliya Kholikova, Saodat Ibragimova, Umida Mannarova, MalikaMirtuhtaeva, Umida Mirsaidova. Clinical-Epidemiological Peculiarities of the Acromegalic Osseous-Articular Complications in the Republic of Uzbekistan // American Journal of Medicine and Medical Sciences,-The USA, 2020. V 10, N 5 May-P/- 284-289(14/00/00;№2)
2. Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Холикова А.О. Клинические проявления опорно-двигательных осложнений //Журнал Биомедицина и Практика,-Тошкент,2020.№4.С.350-355(14.00.00;№24)
3. Сафарова Ш.М, Халимова З.Ю., Холикова А.О. Частота опорно-двигательных осложнений у больных акромегалией по Ферганской долине // Журнал Вестник Ташкентской медицинской академии,-Тошкент, 2020. №2. С.158-162(14.00.00; №13)
4. Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Холикова А.О. Гендерные и возрастные особенности опорно-двигательных осложнений акромегалии // Журнал Тиббиётда Янги Кун,-Бухоро,2020.№4(32). С. 380-385(14.00.00;№ 22)

II бўлим (II часть; II part)

5. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Иссаева С.С., Алиева Д.А. Development of complication of acromegaly, depending on the age of patients and duration of the disease 18th Congress of the European Neuroendocrine Association, Wroclaw, Poland, Abstraktbook, Enea 2018, October, P. 39.
6. Shokhsanam Safarova, Zamira Khalimova, Adliya Khalikova, Saodat Issaeva. Frequensy of musculoskeletal complications in patients with of acromegaly in the Ferghana Valley. Endocrine Abstracts22nd European Congress of Endocrinology 5-9 September 2020, European Society of Endocrinology, P. 544.
7. Shokhsanam Safarova, Zamira Khalimova, Adliya Khalikova, Saodat Issaeva. Clinical manifestations of musculoskeletal complications of acromegaly. Endocrine Abstracts22nd European Congress of Endocrinology 5-9 September 2020, European Society of Endocrinology, P. 575.
8. Сафарова Ш.М., Насырова Х.К. Частота костно-суставных осложнений у больных акромегалией в зависимости от пола. Материалы республиканской 25-междисциплинарной дистанционной онлайн конференции на тему «Научно-практические исследования в

- Узбекистане» Часть-18, Февраль 2021, Тошкент, С. 7-8.
9. Халимова З.Ю., Холикова А.О., Сафарова Ш.М., Иссаева С.С. Клинические проявления опорно-двигательных осложнений акромегалии. XVI-международная конференция на тему: «Дистанционное образование в медицине». Февраль 2021, Тошкент, С. 256-257.
 10. Халимова З.Ю., Холикова А.О., Сафарова Ш.М. «Алгоритм диагностики, лечения и ведения больных акромегалией с опорно-двигательными осложнениями»// Методические рекомендации. – Ташкент, 2020. – 28 С.