

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**МИРТУХТАЕВА МАЛИКА БАХТИЯРОВНА**

**ГИГАНТ ГИПОФИЗ АДЕНОМАЛАРИ, КЛИНИК-ДИАГНОСТИК  
ЖИХАТЛАРИ, ХАВФ ОМИЛЛАРИ ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ–2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Миртухтаева Малика Бахтияровна**

Гигант гипофиз аденомалари, клиник-диагностик  
жихатлари, хавф омиллари ва даволаш усуллари..... 3

**Миртухтаева Малика Бахтияровна**

Гигантские аденомы гипофиза, клинико-диагностические  
аспекты, факторы риска и вопросы лечения..... 25

**Mirtukhtaeva Malika Bahtiyarovna**

Giant pituitary adenomas, clinical and diagnostic aspects,  
risk factors and treatment issues..... 49

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 56

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**МИРТУХТАЕВА МАЛИКА БАХТИЯРОВНА**

**ГИГАНТ ГИПОФИЗ АДЕНОМАЛАРИ, КЛИНИК-ДИАГНОСТИК  
ЖИХАТЛАРИ, ХАВФ ОМИЛЛАРИ ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ–2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.4.PhD/Tib2210 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Урманова Юлдуз Махкамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Шагазатова Барно Хабибуллаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Насирова Хуршида Кудратуллаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 рақамли Илмий кенгашининг 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

Диссертация билан Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871)262-27-02).

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**З.Ю. Халимова**

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

**У.А. Мирсаидова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)

**Г.А. Алимухамедова**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Нофаол гипофиз аденомаларида (НГА) кеч аниқланиши, қайталаниш юқори хавфи ва беморларни юритиш тактикалари етарлича ишлаб чиқилмаганлиги билан боғлиқ ҳолда жиддий клиник муаммо ҳисобланади. Бу ўсмалар катта ўлчамларга етиб, бош миянинг атрофидаги тузилмаларини сиқиши ва нейроэндокрин бузилишларга олиб келиши мумкин. Ҳозирги маълумотларга кўра, гигант НГА жарроҳлик йўли билан олиб ташланганидан сўнг қайталанишлар ҳолати 30–40% ни ташкил этади [Caretto A, Lanzi R, 2017]. Қолдиқ ўсма тўқимасини кузатиш ва оптимал терапевтик стратегияларни белгилаш борасида ва жарроҳлик амалиётидан олдинги ва кейинги даврда кузатув стандартлар мавжуд эмаслиги ушбу муаммони янада чуқурроқ ўрганиш зарурлигини кўрсатади [Aflorei ED, Korbonits M., 2014].

Охирги эпидемиологик маълумотларга кўра, нофаол гипофиз аденомаси (НГА) учраши 100 000 аҳолига нисбатан 7–41,3 ҳолат, йиллик учраш ҳолати эса 100.000 /0,65–2,34 ҳолатни ташкил қилмоқда. [Balogun JA, Monsalves E, Juraschka K, и др.2015; Basolo F, Macerola E, Poma A.M.2023.]. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг эндокин ўсмалари таснифига кўра (ЖССТ, 2017), НГА саккизта тўқима турига ажратилади, бироқ гистопатологик хусусиятлар ва клиник кечиш ўртасида аниқ корреляция аниқланмаган [Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O., 2019].

Жаҳонда фаол бўлмаган гипофиз ўсмалари ривожланишининг молекуляр-генетик асосларини, агрессив кечишининг ривожланишига таъсир этувчи омилларни ўрганиш, соматостатин аналоги Сандостатин-Лар терапияси билан даволашга чидамли фаол бўлмаган гипофиз ўсмалари муқобил даволаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, фаол бўлмаган гипофиз ўсмалари қайта ўсма ўсиши хусусиятлари билан уюшганлиги, унинг инвазивлик даражаси, Ki-67, p53 ядро экспрессиясинининг нисбатининг ўзгариш муаммоларини, уларнинг информативлиги, шунингдек, иммуноцитохимик ва иммуногистохимик омилларнинг фаол бўлмаган гипофиз ўсмалари ривожланишидаги роли ва уларнинг прогностик омил сифатида самарадорлигини аниқлашга қаратилган тадқиқотлар алоҳида амалий аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистонда эндокринология хизматини такомиллаштириш, нейроэндокрин касалликларнинг диагностикаси ва даволаш усулларини яхшилаш бўйича кенг кўламли ислохотлар амалга оширилмоқда. Ушбу тадқиқот республиканинг тиббиёт ва фармакология соҳаларидаги илмий-техникавий устувор йўналишларига ҳамда давлат стратегик дастурларига мос келади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2022 йил 26 январдаги

ПҚ-102-сон «Эндокринология хизматини такомиллаштириш ва кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий 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 технологиялари ривожланишининг IV. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганганлик даражаси.** Гипофиз аденомалари барча бош мия ўсмаларининг 7,3–18% ни ташкил этади ва асосан меҳнатга лаёқатли ёшдаги шахсларда аниқланади [Файзуллаев Р.Б., 2009; Пацко Я.В., Гук А.Н., Плавский Н.В., 1986]. ЖССТ таснифига кўра, бешта агрессив гипофиз аденомаси тоифаси мавжуд бўлиб, улар қаторига нофаол кортикотроф ўсмалар ва плюригормонал Pit-1-позитив аденомалар киради [Basolo F, Macerola E, Roma AM, 2023]. Бироқ, шу кунгача аденомаларнинг инвазив ўсиши ва қайталанишини башорат қилиш имконини берадиган ишончли иммуногистохимик маркерлар аниқланмаган.

Ўзбекистонда НГАларнинг диагностика ва даволаш масалалари проф. Халимова З.Ю. томонидан ўрганилган, шунингдек, НГАда фертилик ва эндотелий дисфункцияси бўйича тадқиқотлар Насирова Х.К. ва Холова Д.Ш. томонидан амалга оширилган. Бироқ, шу пайтгача макро- ва гигант НГА бўлган беморларда жаррохлик амалиетидан кейинги гормонал ўзгаришларни даволаш алгоритми ишлаб чиқилмаган.

Юқоридагиларнинг барчаси ушбу тадқиқотга сабаб бўлди.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий ташкилотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Ушбу тадқиқот академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика Ихтисослаштирилган Илмий Амалий Эндокринология тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот режасига мувофиқ амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг мақсади.** гигант нофаол бўлган гипофиз аденомаларининг клиник ва диагностик хусусиятларини, уларнинг ўсиши ва қайталанишида хавф омилларининг ролини аниқлашдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

Гигант НГАларнинг турли йўналишларда ўсиши билан боғлиқ нейроэндокрин бузилишларни баҳолаш;

Гистологик хусусиятлар, МРТ маълумотлари ва бошқа агрессивлик маркерларининг инвазив ўсиш қобилиятига таъсирини аниқлаш;

Ki-67 ва p53 ядровий экспрессиясининг гигант НГА қайталанишини башорат қилишдаги аҳамиятини ўрганиш;

Гигант НГАли беморларни операциядан кейин юритишда Сандостатин-Лар терапиясининг самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2021–2023 йилларда акад. Ё.Х. Туракулов номидаги РСНПМЦЭ да даволанган 151 нафар гипофиз аденомаси (МКБ-10 D35.2) ташхиси қўйилган беморлар киритилган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида иммуногистохимик таҳлиллар учун гипофиз макропрепаратлари ҳамда гормонал ва биокимёвий тадқиқотлар учун қон зардоби ишлатилган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда: Клиник- биокимёвий, гормонал (қон зардоби), иммуногистохимик, магнит-резонанс томографияси (МРТ), статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

макро ва гигант нофаол гипофиз аденомаларининг клиник кўриниши ва нейровизуал хусусиятларини баҳолаш асосида Ki-67 ва p53 маркерлари ядровий экспрессиялари макро ва гигант нофаол гипофиз аденомаларининг такрорий ўсишини башорат қилиши исботланган;

Сандостатин-ЛАР гипофиз безининг олдинги бўлагининг ўсиш гормони секрециясини ингибирлашда узокроқ таъсир қилиш билан тавсифланганлиги туфайли, препаратнинг гигант нофаол гипофиз аденомаларини даволашда самарадорлиги илк марта исботланган;

гипоталамус-гипофиз-периферик ўқи ва гипофизни МРТ комплекс баҳолаш асосида гигант гипофиз аденомалари бўлган беморларнинг хусусиятларини тавсифлашга имкон берадиган касалликнинг клиник ва диагностик мезонлари ишлаб чиқилган;

гигант гипофиз аденомаларининг клиник кўринишининг хусусиятлари, асоратларнинг учраш тезлиги, спектри ва уларнинг асосий симптом комплексларини баҳолаш асосида агрессивликнинг клиник ва нейровизуал белгиларининг аҳамиятини таъкидлаш ва бошқарув алгоритмларини ишлаб чиқиш, ҳамда даволаш тактикасини танлаш ва касалликни башоратлаш имконини бериши асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

Гигант НГА диагностикасини клиник-неврологик, эндокринологик ва МРТ параметрлари асосида оптималлаштириш;

Инвазив ўсиш ва кайталаниш хавфини Ki-67 ва p53 экспрессияси ёрдамида аниқлаш;

Гигант НГАли беморлар учун операциядан кейинги медикаментоз даволаш юритиш схемаларини клиник амалиётга жорий этиш;

Гормонал, нейроэндокрин ва офтальмологик асоратларнинг диагностикаси ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** . Тадқиқот натижалари клиник ва лаборатор-инструментал маълумотлар, статистик таҳлил ва миллий ҳамда халқаро тадқиқотлар билан солиштириш орқали тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Ki-67 маркерининг, p53 нинг ядровий экспрессиясининг макро ва нофаол гипофиз аденомасининг инвазияси ва кайталанишини башорат қилиш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ушбу патологияси бўлган беморларда турли хил асоратларни (дисгормонал, нейроэндокрин, офтальмологик) ташхислаш ва даволаш алгоритмлари ишлаб чиқилганлиги, Соматостатин аналоги Сандостатин-Лар катта аҳамиятга эга эканлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Гигант гипофиз аденомалари, клиник-диагностик жихатлари, хавф омиллари ва даволаш усуллари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* биринчи марта макро ва гигант нофаол гипофиз аденомаларининг клиник жихати ва невровизуал хусусиятларини баҳолаш асосида Ki-67, p53 маркерлари ядровий экспрессларини макро ва гигант нофаол гипофиз аденомаларининг такрорий ўсишини башорат қилиши исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 декабрда 8 н-р /1531-сон билан тасдиқланган «Макро ва Гигант нофаол ўсмаларида Соматостатин аналоги ( Сандостатин – Лар ) қўлланилиши» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё филиали бўйича 03.07.2023 йилдаги 6-сон ҳамда Наманган вилоят эндокинология диспансери 03.07.2023 йилдаги 79-сон буйруқлари билан амалиётида жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги 07/46-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* беморни кузатиш динамикасида ўсма ўсишининг қайталанишини олдини олиш учун жарроҳликдан кейинги даврда беморларда Сандостатин Лар қўллаш самарадорлиги кўрсатилган. Олинган илмий натижаларни амалда татбиқ этиш тиббиёт муассасаларида профилактика хизмати сифатини яхшилайдиган даволанишни жорий этиш имконини берди. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган ўртача 12000000 сўм бюджет маблағлари беморни кузатиш динамикасида ўсма ўсишининг қайталанишини олдини олиш учун жарроҳликдан кейинги даврда беморларда Сандостатин Лар қўллаш самарадорлиги кўрсатиши ва профилактика хизмати сифатини яхшилайдиган даволаш усулини татбиқ этиш натижасида иқтисод қилинади;

*иккинчи илмий янгилик:* Сандостатин Ларнинг гигант нофаол гипофиз аденомаларини дори воситалари билан даволашда самарадорлиги илк марта самарадорлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 декабрда 8 н-р /1531-сон билан тасдиқланган «Макро ва Гигант нофаол ўсмаларида Соматостатин аналоги (Сандостатин – Лар) қўлланилиши» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё филиали бўйича 03.07.2023 йилдаги 6-сон ҳамда Наманган вилоят эндокинология диспансери 03.07.2023 йилдаги 79-сон буйруқлари билан амалиётида жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги 07/46-сон хулосаси).

*Ижтимоий самарадорлиги:* беморни кузатиш динамикасида ўсма ўсишининг қайталанишини олдини олиш учун жарроҳликдан кейинги даврда беморларда Сандостатин Лар қўллаш самарадорлиги кўрсатилган. Олинган илмий натижаларни амалда татбиқ этиш тиббиёт муассасаларида профилактика хизмати сифатини яхшилайдиган даволанишни жорий этиш имконини берди. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган ўртача 12000000 сўм бюджет маблағлари беморни кузатиш динамикасида ўсма ўсишининг қайталанишини олдини олиш учун жарроҳликдан кейинги даврда беморларда Сандостатин Лар қўллаш самарадорлиги кўрсатиши ва профилактика хизмати сифатини яхшилайдиган даволаш усулини тадбиқ этиш натижасида иқтисод қилинади;

*учинчи илмий янгилик:* биринчи марта Ўзбекистон Республикасида гигант гипофиз аденомаларининг бўлиши 2021-2023 йилларга мўлжалланган тавсияномалар маълумотларига кўра ўрганилиб, гипоталамус-гипофиз-периферик ўқи ва гипофиз МРТ комплекс баҳолаш асосида ушбу беморларнинг хусусиятларини тавсифлашга имкон берадиган касалликнинг клиник ва диагностик мезонлари ишлаб чиқилганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 декабрда 8 н-р /1531-сон билан тасдиқланган «Макро ва Гигант нофаол ўсмаларида Сомастотин аналоги (Сандостатин – Лар) қўлланилиши» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё филиали бўйича 03.07.2023 йилдаги 6-сон ҳамда Наманган вилоят эндокринология диспансери 03.07.2023 йилдаги 79-сон буйруқлари билан амалиётида жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги 07/46-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* беморни кузатиш динамикасида ўсма ўсишининг қайталанишини олдини олиш учун жарроҳликдан кейинги даврда беморларда Сандостатин Лар қўллаш самарадорлиги кўрсатилган. Олинган илмий натижаларни амалда татбиқ этиш тиббиёт муассасаларида профилактика хизмати сифатини яхшилайдиган даволанишни жорий этиш имконини берди. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган ўртача 12000000 сўм бюджет маблағлари беморни кузатиш динамикасида ўсма ўсишининг қайталанишини олдини олиш учун жарроҳликдан кейинги даврда беморларда Сандостатин Лар қўллаш самарадорлиги кўрсатиши ва профилактика хизмати сифатини яхшилайдиган даволаш усулини тадбиқ этиш натижасида иқтисод қилинади;

*тўртинчи илмий янгилик:* гигант гипофиз аденомаларининг клиник манзарасининг хусусиятлари, асоратларнинг учраш тезлиги, спектри ва уларнинг асосий симптом комплексларини баҳолаш асосида агрессивликнинг клиник ва нейровизуал белгиларининг аҳамиятини таъкидлаш ва бошқарув алгоритмларини ишлаб чиқиш, ҳамда даволаш тактикасини танлаш ва касалликни башоратлаш имконини бериши асосланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 декабрда 8 н-р /1531-сон билан тасдиқланган «Макро ва Гигант нофаол ўсмаларида Сомастотин

аналоги (Сандостатин – Лар) қўлланилиши» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё филиали бўйича 03.07.2023 йилдаги 6-сон ҳамда Наманган вилоят эндокинология диспансери 03.07.2023 йилдаги 79-сон буйруқлари билан амалиётида жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 октябрдаги 07/46-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* беморни кузатиш динамикасида ўсма ўсишининг қайталанишини олдини олиш учун жарроҳликдан кейинги даврда беморларда Сандостатин Лар қўллаш самарадорлиги кўрсатилган. Олинган илмий натижаларни амалда татбиқ этиш тиббиёт муассасаларида профилактика хизмати сифатини яхшилайдиган даволанишни жорий этиш имконини берди. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган ўртача 12000000 сўм бюджет маблағлари беморни кузатиш динамикасида ўсма ўсишининг қайталанишини олдини олиш учун жарроҳликдан кейинги даврда беморларда Сандостатин Лар қўллаш самарадорлиги кўрсатиши ва профилактика хизмати сифатини яхшилайдиган даволаш усулини тадбиқ этиш натижасида иқтисод қилинади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, адабиёт шарҳи, тадқиқот материаллари ва усуллари, 2 та боби тадқиқот натижалари ва уларни муҳокама қилиш, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 124 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертация ишининг **кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва аҳамияти асослаб берилган, унинг мақсади ва вазифалари шакллантирилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган. Ишнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Олинган натижаларнинг илмий янгилиги, амалий аҳамияти ва клиник амалиётга жорий этилиши таърифланган. Тадқиқот мавзусидаги нашрлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

I-БОБ **«Адабиёт шарҳи».** Ушбу бобда гигант ноафаол гипофиз аденомаларининг (НГА) тарқалиши, этиологияси, патогенези, клиник

кўринишлари, диагностика ва даволаш усуллари бўйича замонавий маълумотлар таҳлил қилинган. Боб тўртта кичик бобдан иборат:

Эпидемиологик хусусиятлар ва НАГ ривожланиш хавф омиллари.

Ўсиш ва инвазия механизмлари, молекуляр ва иммуногистохимик маркерларнинг (Ki-67, p53) роли.

Замонавий ташхис усуллари: нейровизуализация, гормонал ва иммуногистохимик таҳлиллар.

Даволаш усуллари: жарроҳлик ва дори воситалари асосидаги терапия.

Адабиётларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, макро ва гигант НАГ билан оғриган беморларнинг қайталаниш хавфи ва медикаментоз даволаш самарадорлиги каби жиҳатлар ҳали етарлича ўрганилмаган. Бу эса ушбу тадқиқотнинг долзарблигини янада тасдиқлайди.

## **II бобда «Тадқиқот материаллари ва усуллари».**

Тадқиқот 2021–2023 йилларда макро ва гигант НГА тарқалиши ҳақидаги проспектив (151 бемор) ва ретроспектив (121 бемор) маълумотларнинг таҳлиliga асосланган. Маълумотлар Тошкент шаҳридаги учта етакчи тиббиёт марказидан олинди:

Акад. Ё.Х. Туракулов номидаги Республикали махсус илмий-амалий эндокринология маркази

Нейрохирургия илмий маркази

Шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази

Жами беморлар сони: 272 киши.

Тадқиқотда академик Ё.Х. Туракулов номидаги ЎзРССВ РИИАТЭМ нинг нейроэндокринология бўлимида даволанган макро ва гигант НГА (эркаклар ва аёллар) билан касалланган 151 та бемор иштирок этди. Улар орасида 85 та эркак (56,3%) ва 66та аёл (43,7%) киритилган. Ўртача ёш эркаклар учун 48,12 ёшни, аёллар учун 46,15 ёшни ташкил этди. Касалликнинг давомийлиги 2 ойдан 5 йилгачани ташкил этди. Назорат гуруҳи тегишли жинс ва ёшдаги 20та беморлардан иборат эди.

Гипофиз аденомасининг хажмига кўра, проспектив беморлар (151 та бемор) 2 гуруҳга бўлинган:

1-гуруҳ-макро-НГА билан оғриган беморлар - 55 та;

2-гуруҳ-гигант НГА билан оғриган беморлар-96 та .

## ТАДҚИҚОТ ДИЗАЙНИ ВА УСУЛЛАРИ



**1-расм. Тадқиқот дизайни**

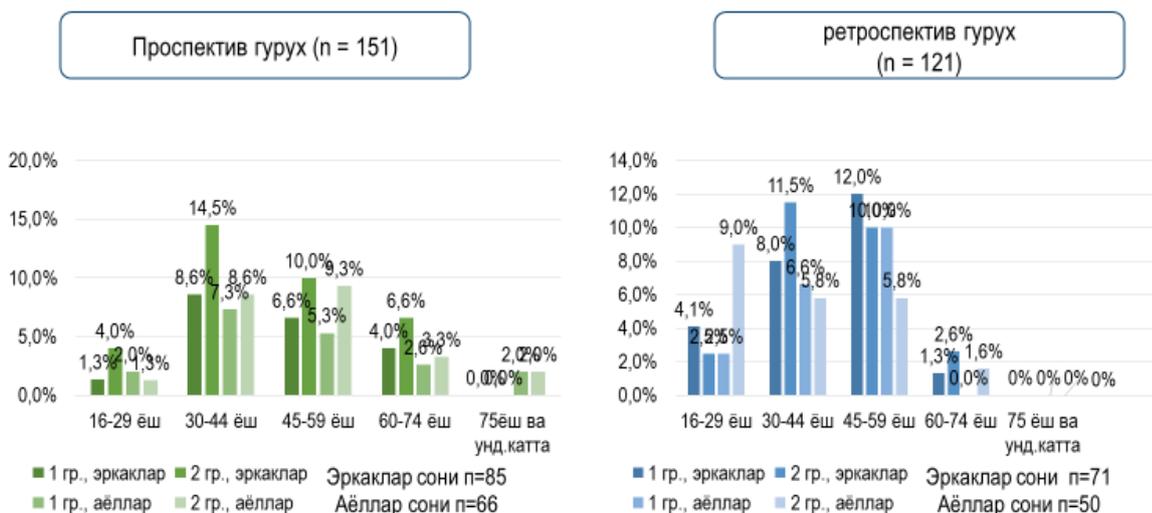
2-жадвалда беморларнинг жинси ва ёши бўйича тақсимланиши кўрсатилган (проспектив тадқиқот маълумотлари).

Худди шундай, гипофиз аденомасининг ҳажми жиҳатидан проспектив гуруҳ, ретроспектив беморлар (121 киши) ҳам 2 гуруҳга бўлинган:

1 - гуруҳ-макро-НГА билан оғриган беморлар - 52 та,

2-гуруҳ-гигант НГА билан оғриган беморлар, беморлар-69 та.

Жинси бўйича тақсимот: 71 эркак ва 50 аёл. Ушбу гуруҳ назорат сифатида ишлатилган.



**2-расм. Беморларнинг жинси ва ёши бўйича тақсимланиши (проспектив маълумотлар, n= 151) ва (ретроспектив гуруҳи, n= 121)**

Барча беморлар куйидаги комплекс текширувлардан ўтган:

Офтальмологик таҳлил: кўз туби текшируви, кўриш майдонини баҳолаш (хар 3 ойда).

Гормонал таҳлил: СТГ, ИФР-1, ЛГ, ФСГ, АКТГ, ТТГ, пролактин, эркин тироксин, кортизол миқдорини аниқлаш.

Иммуногистохимик таҳлил: жарроҳлик орқали олинган тўқималарда Кi-67 ва p53 экспрессиясини ўрганиш.

Жарроҳликдан олдинги прогноз баҳолаш: илк бор АКУ шкаласи (2022) тадқиқотга жорий этилди.

#### **Статистик ишлов бериш усуллари.**

Маълумотлар Microsoft Excel ва STATISTICA 6 дастурларида қайта ишланган:

Квантитатив кўрсаткичлар ( $n > 12$ ) – Вилкоксон критерийси.

Кам сонли танламалар ( $n < 12$ ) – Фишер критерийси.

Сифатли ўзгарувчилар – Фишер-Ирвин аниқ критерийси.

Корреляция таҳлили – Спирмен усули.

Статистик аҳамиятлилиги  $p < 0,05$  деб қабул қилинган.

#### **III боб. тадқиқотларимиз натижалари ва уларни муҳокама қилиш.**

**§3.1. Гигант гипофиз аденомаларининг нейроэндокрин, гормонал ва офтальмологик асоратларининг хусусиятлари (проспектив тадқиқот маълумотлари).** Гигант нофаол гипофиз аденомалари (НАГ) бўлган беморларда нейроэндокрин бузилишларнинг турли клиник кўринишлари кузатилди. Энг кўп учрайдиган эндокрин асоратлар қуйидагиларни ташкил этди:

- Функционал гиперпролактинемия – 34 та ҳолат (91 та бемордан 37,4%);
- Иккиламчи гипогонадизм – 23 та ҳолат (88 та бемордан 26,1%);
- Пангипопитуитаризм – 6 та ҳолат (70 та бемордан 8,6%);
- Изоляцияланган ўсиш гормони танқислиги (ДГР) – 11 та ҳолат (56 та бемордан 19,6%);
- Иккиламчи аменорея – 22 та ҳолат (29 нафар аёлдан 75,9%).

Офтальмологик асоратлар ичида битемпорал гемианопсия 45 та ҳолатда (49 нафар бемордан 91,8%) аниқланди.

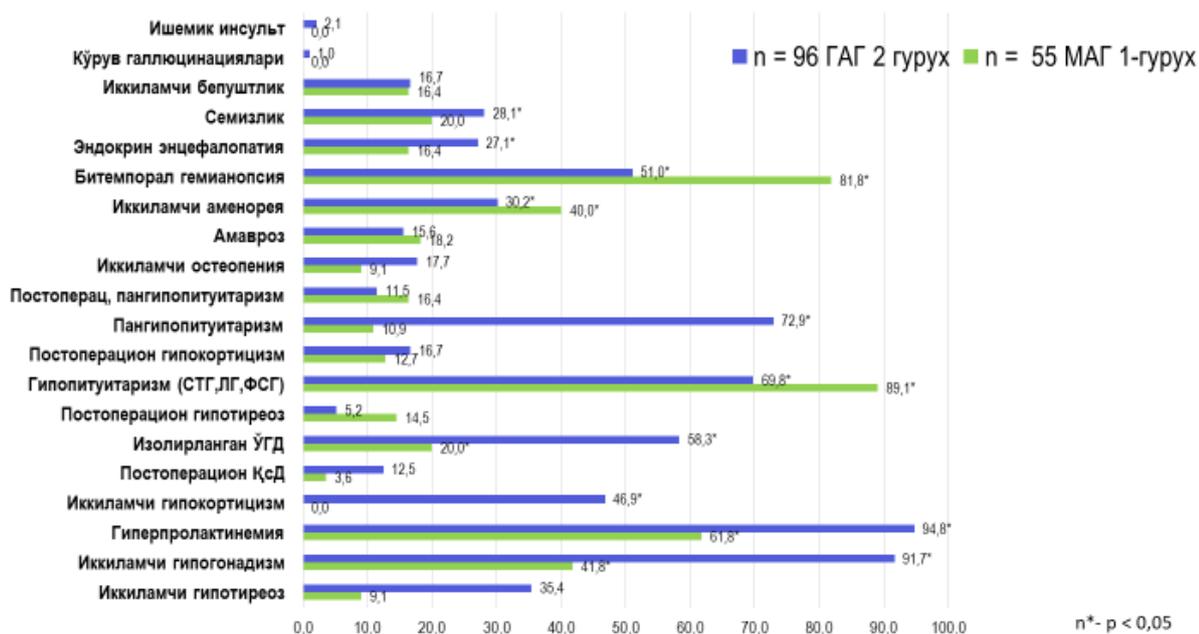
Камроқ учрайдиган асоратлар:

- Операциядан кейинги пангипопитуитаризм – 9 та ҳолат (11 та бемор);
- Иккиламчи остеопения – 5 та ҳолат (17 та бемор);
- Иккиламчи гипокортицизм – 45 нафар беморда қайд этилмади.

Неврологик бузилишлар энг кўп инвазив ўсишга эга беморларда кузатилди.

Мия тўқималарига шикаст етказувчи ўсмаларда:

- Диффуз мушак тонуси пасайиши – 0/4 ҳолат;
- Орал автоматизми симптомлари – 19/47 ҳолат;
- Ишемик инсульт – 2 ҳолат;
- Галлюцинациялар – 1 ҳолат.



**3-расм. 1 ва 2-гуруҳлардаги беморларда нейроэндокрин ўзгаришлар учраши**

Кузатувлар шуни кўрсатдики, 2-гуруҳдаги беморларда нейроэндокрин ва офтальмологик бузилишлар энг кучли кўринишда бўлиб, бу ўсма ҳажми билан бевосита боғлиқ.

**1-жадвал**

**1-гуруҳ беморларида плазма гормонларининг ўртача қиймати (n=55)**

Гормонлар	Ўртача қийматлар	P	Назорат	Нормал
ЛГ	1,58±0,4	<0,005	12,3±2,1	8.7 МЕ / л (6.0-12.0)
ФСГ	1,71±0,3	<0,005	8,2±0,3	6.1 МЕ/ л (1.0-8.0)
Пролактин	17,3±0,6	<0,005	5,3±0,5	5.7 нг / мл
эркин тестостерон	0,25±0,3	<0,005	29,2±9,5	8.69-54.69 нг/мл
АКТГ	42,5±3,5	>0,005	44,3±9,3	50 пг/мл гача
ИФР-1	523,6±7,4	>0,005	564,1±23,1	134-836 нг/мл
СТГ	0,77±0,01	<0,005	3,1±0,4	2-5 нг / мл
эркин тироксин	114,6±10,1	>0,005	112,9±13,6	60-160 нмол / л
Кортизол	643,3±12,6	>0,005	673,9±24,6	эрталаб нормал 260-720 нмол / л

Изоҳ: П-назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг аҳамияти

1-жадвалдаги маълумотлардан кўришиб турибдики, 1-гуруҳ беморларида ЛГ, ФСГ, СТГ даражалари пасайган, пролактин эса юқори бўлган.

2-жадвалда 2-гуруҳ беморларида плазмадаги гормонларининг ўртача қиймати кўрсатилган.

**2-жадвал**

**2-гуруҳ беморларида плазма гормонларининг ўртача қиймати (n=96)**

Гормонлар	Ўртача қийматлар	P	Назорат	Нормал
-----------	------------------	---	---------	--------

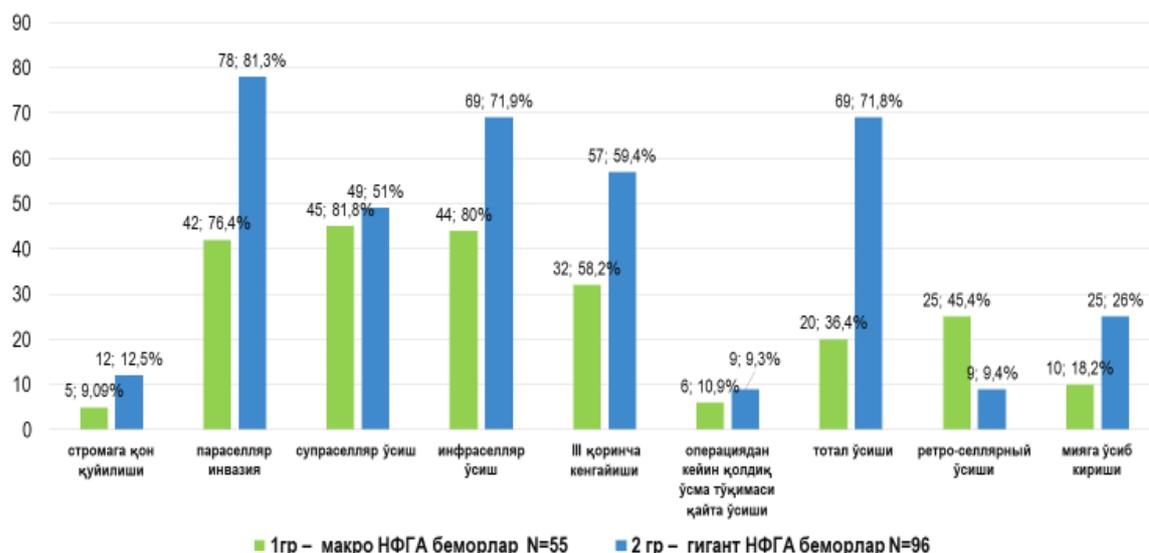
ЛГ	0,69±0,03	<0,001	12,3±2,1	8.7 МЕ / л (6.0-12.0)
ФСГ	0,88 ±0,4	<0,001	8,2±0,3	6.1 МЕ / л (1.0-8.0)
Пролактин	11,18±0,7	<0,005	5,3±0,5	5.7 нг/ мл
АКТГ	25,7±7,9	<0,005	44,3±9,3	50пг/мл гача
ИФР-1	45,3±12,3	<0,005	564,1±23,1	Катталарда 134-836нг/мл
СТГ	0,68±0,01	<0,005	3,1±0,4	2-5 нг / мл
Эркин тироксин	102,6±16,3	>0,005	112,9±13,6	60-160 нмол/ л
Кортизол	190,2±22,1	<0,005	673,9±24,6	эрталаб нормал 260-720 нмол / л
Эркин тестостерон	12,4±1,1	<0,005	29,2±9,5	8.69-54.69 нг/мл

Изоҳ: П-назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг аҳамияти

2-гуруҳдаги беморларда пангипопитуитаризм ва иккиламчи гипокортицизм белгиларининг аниқ кузатилиши тасдиқланди.

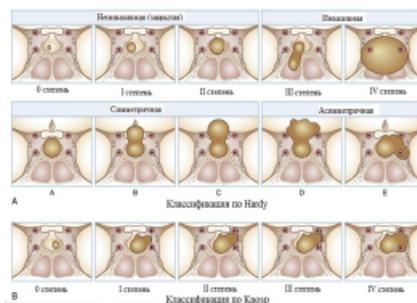
**§3.2. Хиазмал-селляр қисмга шаклланишининг ўсиши ҳажми ва табиатига қараб беморлар гуруҳларининг хусусиятлари (нейровизуал тадқиқотлари маълумотлари).** 4-расмда МРТ натижалари қуйидагича тақсимланди:

- Параселляр инвазия – 76,4% (1-гурҳ), 81,3% (2-гуруҳ);
- Супраселляр тарқалиш – 81,8% (1-гурҳ), 51,0% (2-гуруҳ);
- Инфраселляр инвазия – 80% (1-гурҳ), 71,9% (2-гуруҳ);
- Мияга ўтган ҳолатлар – 18,2% (1-гурҳ), 26,0% (2-гуруҳ).



**4-расм. Беморларнинг МРТ хулосасига кўра гипоталамо-гипофизар соҳада ўсма ўсиш характери бўйича тақсимланиши**

Кносп бўйича ўсма ўсиш жихати:	
Ноинвазив	Инвазив
67 пациент	84 пациент
0 даража - йўқ	III даража - 44
I даража – 29	IV даража - 40
II даража - 38	
Харди бўйича ўсма ўсиш жихати :	
Симметрик	Асимметрик
A тип бўйича - 10	D тип бўйича - 38
B тип бўйича - 16	E тип бўйича - 58
C тип бўйича - 29	



**5-расм. Кносп ва Харди бўйича гипофиз аденомаси ўсиш томонлари топографик-анатомик таснифи бўйича беморларнинг тақсимланиши**

МРТ натижалари қуйидагича тақсимланди:

- Параселляр инвазия – 76,4% (1-гурҳ), 81,3% (2-гурҳ);
- Супраселляр тарқалиш – 81,8% (1-гурҳ), 51,0% (2-гурҳ);
- Инфраселляр инвазия – 80% (1-гурҳ), 71,9% (2-гурҳ);
- Мияга ўтган ҳолатлар – 18,2% (1-гурҳ), 26,0% (2-гурҳ).

Энг катта ўртача ўлчам  $44,7 \pm 13,6$  мм бўлиб, 40 ммдан катта макроаденомалар 68% беморларда учради.

Энг кўп неврологик асоратлар тотал ўсма тарқалиши бўлган беморларда қайд этилди.

### §3.3 Синтетик соматостатин аналог сандостатин-Ларнинг жаррохликдан кейинги даврда гигант гипофиз аденомаларини даволашда самарадорлиги

20 нафар бемор (10 нафар – терапия гуруҳи, 10 нафар – назорат гуруҳи) ўртасидаги натижалар.

#### 3-жадвал

#### Сандостатин-Лар билан ва бўлмаган НАҲ билан оғриган беморларнинг даволанишдан 3-6 ой ўтгач параметрлари динамикаси

Беморлар сони	ТАГ дан кейин гипофиз безининг катталиги	Зойда ТАГ дан кейин гипофиз безининг ҳажми	бойда ТАГ дан сўнг гипофиз безини ҳажми	СТГ ТАГ дан сўнг қонулиши	СТГ 3 ойда ТАГ дан сўнг	СТГ 6 ойда ТАГ дан сўнг	ТАГ дан сўнг ИФР-1-3 ойдан сўнг	ТАГ дан кейин ИФР-1 6 ойдан сўнг
Сандостатин-Лар билан ФБГА билан	2,5 x 2,0 x 1,8 см	2,4 x 2,0 x 1,7 см	2,3 x 1,9 x 1,8 см	1,1±0,4	1,4±0,2	1,4±0,2	254,8±12,2	267,6±11,2

оғриган беморлар (n= 10)								
Назорат (n= 10)	2,4 x 2,1 x 1,7 см	2,6 x 2,5 x 1,8 см	2,9 x 2,7 x 1,9 см	1,2± 0,06	1,3± 0,07	1,2± 0,04	312± 8,9	312±8,9
Стандарт	1.0x1.0x1.0			2-5нг / мл			200-400нг / мл	
P	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Изоҳ: p-нормага нисбатан фарқларнинг аҳамиятидир.

3-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, Сандостатин-Лар қўлланган гуруҳда ўсма ўсиши тўхтаган ( $p < 0,05$ ), назорат гуруҳида эса ўсма катталашига мойил.

Шундай қилиб, бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатдики:

- Гигант НАГли барча беморларда нейроэндокрин бузилишлар кузатилди.
- Энг оғир гормонал ўзгаришлар тотал ўсма ўсиши билан боғлиқ.
- Сандостатин-Лар рецидив ўсишнинг олдини олишда самарали.

**IV боб. Иммуноцитокимёвий маълумотларининг қиёсий хусусиятлари ва ўрганилаётган гуруҳларда ўсма ўсишининг агрессивлигини белгилари.**

**§4.1. Макро ва гигант НГАлар бўлган беморлар гуруҳларида иммуноцитокимёвий маълумотларининг қиёсий хусусиятлари.**

Тадқиқотимизнинг кейинги Кейинги босқичда фаол булмаган гипофиз аденомалари (ФЭГА) бўлган беморларда иммуногистокимёвий (ИГХ) таҳлиллар ўтказилди. Ушбу тадқиқотга 2020–2022 йиллар оралиғида Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг гипофиз нейрохирургия бўлимида трансназал аденомэктомия амалга оширилган 20 бемор жалб қилинди. Улардан 10 нафари макроаденома (ўлчами  $> 30$  мм), 10 нафари эса гигант аденома ( $\geq 40$  мм) гуруҳини ташкил қилди. Назорат гуруҳига соғлом гипофиз тўқимасига эга 10 нафар шахс киритилди.

Тадқиқотда иштирок этган беморларнинг 12 нафари (60%) эркаклар, 8 нафари (40%) аёллар эди. Эркаклар ўртача ёши 48,1 ёш, аёлларники эса 46,2 ёшни ташкил қилди. Магнит-резонанс томографияси (МРТ) маълумотларига кўра, гигант НГА бўлган беморларда ўртача шиш диаметрлари  $44,7 \pm 13,6$  мм ни ташкил қилди.

Тадқиқот Ki-67 ва p53 маркерлари экспрессиясининг ишончли чегара қийматларини аниқлаш ҳамда уларнинг шишнинг агрессив ўсиши билан боғлиқлигини таҳлил қилишга қаратилди. Тадқиқот гуруҳларининг иммуногистокимёвий хусусиятлари 4-жадвалда келтирилган.

**4-жадвал**

**Ўрганилаётган гуруҳларнинг иммуногистокимёвий хусусиятлари**

Касалликнинг ташхисоти	1 гуруҳ – макро НГА – 10 шахслар билан беморлар	2 гуруҳ гигант НГА билан оғриган беморлар - 10 та
------------------------	---	---

Нол хужайра	8 (80%)	8 (80%)
P53		
>/3+	4 (40%)	5 (50%)
Ki 67		
>/2+	5 (50%)	6 (60%)
Клиник ва патологик тасниф		
1A	1 (10%)	1 (10%)
1B	1 (10%)	1 (10%)
2A	3(30%)	2 (20%)
2B	5 (50%)	6 (60%)

**5- жадвал**

**1-гурухдаги асосий кўрсаткичларининг статистик қийматлари, n=10**

Кўрсаткичлар	ОҚ	С	ЎХ	Юден индекси	Аниқлик Ишонч интервали %	ОҚ	ИИ	Р
Ki-67 Ижобий ядролари,%	≥ 4	0.91	0.95	0.89	95	4.8	3.7- 6.9	<0.001
p53 Ижобий ядролари,%	≥2	0.87	0.92	0.87	93	3.9	1.8- 4.5	<0.001
Инвазивлик	бор	0.86	0.53	0.45	66	4.3	3.9- 6.2	<0.001

Изоҳ: КKM - катта катталаштириш майдонлари, ОҚ-оралиқ қийматлари, Р-ишонч мезони, С-сезгирлик, ЎХ-ўзига хослик R- инвазивлик билан корреляция, ИИ-имкониятлар нисбати, ИО-ишонч оралиғи.

**6-жадвал**

**2-гурухдаги асосий кўрсаткичларининг статистик қийматлари, n=10**

Кўрсаткичлар	ЮKM	С	ЎХ	Юден Индекси	Аниқлик Ишонч интервали %	ОҚ	ИН	Р
Ki-67 Ижобий ядролари,%	≥ 3	0.93	0.90	0.84	93	4.5	3.9- 6.5	<0.001
p53 Ижобий ядролари,%	≥2	0.89	0.88	0.92	96	3.7	1.9- 4.8	<0.001

Инвазивлик	бор	0.88	0.56	0.50	68	4.8	3.6-5.9	<0.001
------------	-----	------	------	------	----	-----	---------	--------

Изоҳ: КKM - юқори катталаштириш майдонлари, ОҚ-оралиқ қийматлари, Р-ишонч мезони, С-сезгирлик, ЎХ-ўзига хослик R– инвазивлик билан корреляция, ИН-имкониятлар нисбати, ИО-ишонч оралиғи.

5 ва 6-жадваллардан кўриниб турибдики. жуда юқори ўзига хослик қиймати (95%/93 %) p53 оқсил экспрессияси  $\geq 2\%/ \geq 2\%$  (Юден индекси 0,87/0,92) жуда фойдали ва муҳим параметр эканлигини исботлайди. Шу билан бирга, ҳатто мутлақо салбий бўялиш натижаси ҳам ўсманинг агрессив/инвазив ўсиши эҳтимолини истисно этмайди, бу нисбатан паст сезувчанлик билан кўрсатилади [133].

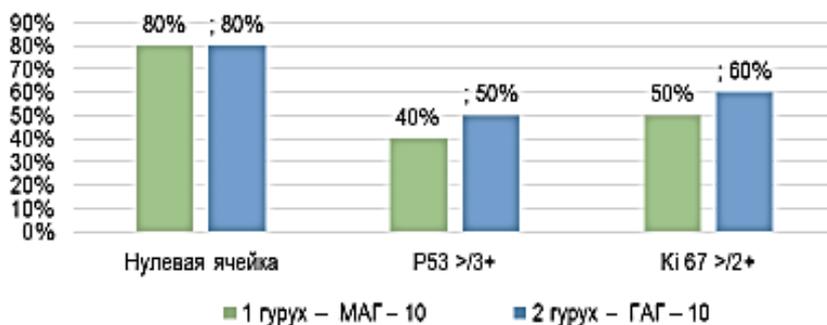
Ўсма агрессивлигини баҳолаш мақсадида Ki-67 ва p53 иммуногистохимёвий маркерларининг клиник-патологик хусусиятлар билан боғлиқлиги ўрганилди. Натижалар қуйидагиларни кўрсатди:

- Ўсманинг максимал диаметри Ki-67 ( $p = 0.009$ ) билан ижобий корреляция қилди, лекин p53 билан эмас ( $p = 0.062$ ).
- Параселляр инвазия 80% ҳолларда аниқланган, аммо пролифератив маркерлар билан боғлиқ эмас.
- Параселляр инвазиянинг йўқлиги шиш барқарорлиги билан боғлиқ ( $p = 0.0389$ ).
- 2В-синфга мансуб пролифератив шишларда рецидив эҳтимоли юқори бўлди ( $p = 0.0127$ ).
- Инвазив ўсишНГА агрессив кечиши хавфини 8,2 марта оширди ( $p < 0.001$ ).

Шунингдек, Сандостатин-Лар самарадорлиги таҳлил қилинди:

- 3 (30%) беморда 3 ойда ўсма ҳажми камайди.
- 5 (50%) беморда ўсма барқарор ҳолатда қолди.
- 2 (20%) беморда қайталаниш кузатилди.
- Ki-67 < 2% бўлган беморларда ўсма ҳажми камайган, Ki-67 > 4% бўлганларда эса қайталаниш қайд этилган.

**§4.2. Нисбий хавф (RR) ҳисоб-китоблари ва кўп ўзгарувчан таҳлил ёрдамида НГА ўсишининг агрессивлигини башорат қилиш.** Бундан ташқари, биз Ki-67, p53 маркерларни клиник ва патологик хусусиятларини ўзаро боғлиқликни ўргандик. (6-расм). Ўсма ўсишининг қайталаниши учун интеграл баллни ҳисоблаш тўғрисидаги маълумотлар 7-расмда келтирилган. Амалдаги таҳлил Ki-67  $\geq 4\%$  (OR=3.67), мия инвазия (3.34), супраселляр инвазия (OR= 3.24), касаллик давомийлиги (3.18)ни кўрсатди. Ўсманинг такрорий ўсишини ривожланишида генетик мойиллик асосий аҳамият касб этади. НГА ирсий омилининг частотаси 78,78% (OR=2,51).



**6-расм. Тадқиқот гуруҳларининг иммуногистокимёвий хусусиятлари**

НГА		%	НИП	ОР	ИО	мин	макс
Ишончлилик индекси p53 ≥ 2 %;	бор	69,98	2,998	2,34	4,06	1,09	3,67
	йўқ	53,87	1,543	1,04			
Ишончлилик индекси Ki-67 ≥ 4 %	бор	88,24	3,078	3,67	4,76	1,23	3,98
	йўқ	53,12	1,342	1,26			

НГА		%	НИП	ОР	ИО	мин	макс
пангипопитуитар изм	бор	75,28	0,812	2,19	3,11	1,07	1,09
	йўқ	55,21	1,544	1,07			
амавроз	бор	52,34	0,918	1,67	1,12	1,08	3,78
	йўқ	50,45	1,155	1,07			
Ўсма хажми 3 см дан юқори	бор	87,45	0,967	2,56	3,02	1,03	3,34
	йўқ	54,23	1,454	1,05			
ўзақ симптомлар	бор	76,45	0,823	2,28	3,02	1,03	3,09
	йўқ	56,23	1,244	1,9			

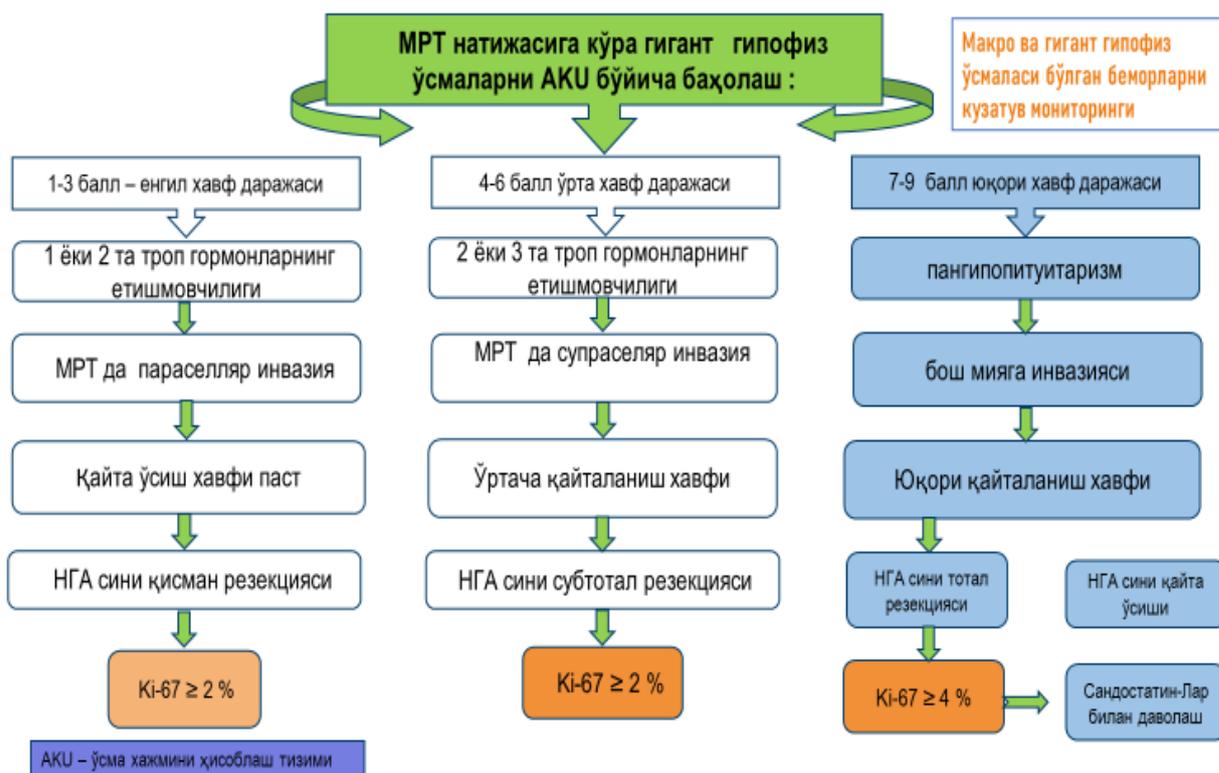
**7-расм. Жаррохликдан кейинги даврда ўсманнинг қайта ўсиши учун хавф омилларини комплекс таҳлил қилиш**

Шундай қилиб;

Ki-67 ≥ 4% энг ишончли пролифератив маркерлиги аниқланди.

Проллифератив аденомалар 54% ҳолларда рецидив хавфи юқори эканлигини кўрсатди.

Супраселляр инвазия, Ki-67 индекси ва қасаллик давомийлиги рецидивни башорат қилишда муҳим аҳамиятга эгалиги аниқланди.



**8-расм. Макро ва гигант гипофиз ўсмаласи бўлган беморларни кузатув мониторинги**

Диапазон ости	Диапазон ости ўлчами	Диапазон ости башорати
	<b>НГА</b>	
<b>Кам эҳтимоллик</b>	<b>19, 76 гача</b>	<b>Яхши натижа</b>
<b>Ўрта эҳтимоллик</b>	<b>20,0-44,59</b>	<b>Диккат</b>
<b>Юқори эҳтимоллик</b>	<b>45,0 ва юқори</b>	<b>Яхши бўлмаган натижа</b>

**9-расм. Ўсманинг қайталаниш хавфи эҳтимол даражаси бўйича чекловлар**

### ХУЛОСАЛАР

1. Нофаол гигант аденома билан хасталанган беморларнинг аксарият кўпида функционал гиперпролактинемия (62%/92%), иккиламчи гипогонадизм - (42%/92), пангипопитуитаризм (10%/73%), гипопопитуитаризм (СТГ, ЛГ,ФСГ) -(89%/70%), битемпорал гемианопсия (82%/51%), иккиламчи аменорея - (40%/30,5%), изоляция қилинган ЎГТ

(20%/58%) ва эндокрин энцефалопатия – (16%/27%), семизлик-(20%/278%) холатларда гуруҳларида 1 ва 2 гуруҳларда кузатилди .

2. Гигант гипофиз аденомаси бўлган барча беморларда турли даражадаги нейроэндокрин касалликлар мавжуд бўлиб, улар гипофиз ўсмаси ўсиши билан ёмонлашади. Ўзгаришларнинг табиати бир қатор эндокрин (гипопитуитаризм, пангипопитуитаризм, бепуштлиқ, аменорея), неврологик (пирамидал аломатлар, мушак тонусининг диффуз пасайиши, краниал нервларнинг шикастланиши, патологик рефлекслар), офтальмологик симптомлар (битемпорал гемианопсия, скотомалар, амаувроз) ўсманинг ён томонга қараб ўсишига ва унинг ҳажмига боғлиқдир. Гигант НГА ва инвазия билан ўсманинг тотал ўсиши бўлган беморларда энг яққол нейроэндокрин, неврологик ва офтальмологик касалликлар кузатилди.

3. НГА қайталанувчи ўсма ўсишини ривожланишида энг катта аҳамиятни ўқланган Ki-67  $\geq 4\%$  (ХО = 3,67), миёга инвазияси(3.34), супраселляр инвазия (ХО= 3.24) касалликнинг давомийлиги муҳим рол ўйнайди. Генетик мойиллик ҳам касалликнинг қайталанишида муҳимдир. НГА Аирсий омилининг частотаси 78,78% (ХО=2,51).

4. Биз p53 (2 %; ИИ: 0.94) ва Ki-67 маркери (4%; ИИ: 0.98) учун муҳим чегараларни аниқладик. Макро НГА ва гигант НГА фарқлаш учун энг ишончли индивидуал маркер Ki-67  $\geq 4\%$  ўқланган индекси эди (ИИ: 0.98). Логистик регрессион таҳлил (ЛРА-LRA) барча 3 та мезонларни (Ki-67 ( $p < 0.001$ ); ёки ИХ 5.2// p53 ( $p < 0.001$ ); ёки ИХ 3.1/ / инвазивлик ( $p < 0.001$ ); ёки ИХ 8.2)) гигант ФБГАлар билан гуруҳ учун муҳим эди ва улар ўртасида сезиларли корреляция топилди ( $p < 0.001$ ). Гигант гипофиз аденомаси бўлган барча беморларда параселляр боғлиқлиги аниқланди ( $p = 0,0389$ ; Пирсон қолдиғи = +3).

5. Сандостатин- Лар билан даволанган 10та беморда ГАТдан 3 ой ўтгач, гипофиз безининг ўртача ҳажмининг барқарор сақланиши кузатилади. 2-гуруҳда-Сандостатин –Лар сиз ўсма ўсиши тенденцияси мавжуд ( $p < 0,05$ ).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
НАУЧНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Ё.Х ТУРАКУЛОВА**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ё.Х ТУРАКУЛОВА**

**МИРТУХТАЕВА МАЛИКА БАХТИЯРОВНА**

**ГИГАНТСКИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА,  
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ,  
ФАКТОРЫ РИСКА И ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

**ТАШКЕНТ–2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2021.4.PhD/Tib2210.**

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

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Ученого Совета ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Урманова Юлдуз Махкамовна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Шагазатова Барно Хабибуллаевна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Насирова Хуршида Кудратуллаевна</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова. (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.  
(протокол реестра под номером \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.)

**З.Ю. Халимова**

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

**У.А. Мирсаидова**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению научных степеней, доктор философии по медицинским наукам (PhD)

**Г.А. Алимухамедова**

Председатель семинара при Ученом совете по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Неактивные аденомы гипофиза (НАГ) представляют собой значимую клиническую проблему, связанную с поздней диагностикой, высоким риском рецидивов и недостаточной разработанностью тактики ведения пациентов. Эти опухоли могут достигать значительных размеров, приводя к компрессии окружающих структур головного мозга и нейроэндокринным нарушениям. Согласно современным данным, частота рецидивов после хирургического удаления гигантских НАГ достигает 30–40% [Caretto A, Lanzi R, 2017]. Отсутствие единых стандартов пред-, пери- и послеоперационного ведения, в том числе оптимальной стратегии мониторинга остаточной опухолевой ткани, требует дальнейшего изучения данной проблемы. [Aflorei ED, Korbonits M., и др. 2014].

Согласно последним эпидемиологическим данным, предполагаемая распространенность НАГ составляет 7 до 41,3 случаев на 100 000, населения, а годовая заболеваемость составляет 0,65–2,34 на 100 000. [Balogun JA, Monsalves E, Juraschka K, и др. 2015; Basolo F, Macerola E, Poma A.M., и др. 2023.]. Согласно классификации ВОЗ (2017), НАГ подразделяются на восемь подтипов, однако четкая корреляция между гистопатологическими характеристиками и клиническим поведением опухоли остается неясной [Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O., и др. 2019].

Во всем мире проводятся ряд целенаправленных научных исследований по изучению молекулярно-генетических основ развития неактивных опухолей гипофиза, факторов, влияющих на развитие агрессивного течения, разработке альтернативных методов лечения неактивных опухолей гипофиза, резистентных к лечению аналогом соматостатина – терапией Сандостатином ЛАР. В связи с этим были проведены исследования, направленные на выявление проблем ассоциации неактивных опухолей гипофиза с особенностями роста повторной опухоли, уровнем ее инвазивности, изменением соотношения ядерной экспрессии Ki-67, p53, их информативности, а также роли иммуноцитохимических и иммуногистохимических факторов в развитии неактивных опухолей гипофиза и их эффективность в качестве прогностического фактора.

В Узбекистане проводятся масштабные реформы, направленные на развитие эндокринологической службы, включая совершенствование диагностики и лечения нейроэндокринных заболеваний. Настоящее исследование соответствует приоритетным задачам республиканской науки и техники в области медицины и фармакологии, а также положениям стратегических государственных программ.

Настоящее диссертационное научное исследование направлено на решение задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, №УП-102 «О мерах по совершенствованию и расширению

масштабов эндокринологической службы» от 26 января 2022, №УП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения Республики Узбекистан» от 25 мая 2021 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

**Соответствие исследований приоритетным направлениям развития республиканской науки и техники.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетами развития науки и техники республики IV «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Аденома гипофиза (АГ) – составляют 7,3–18% всех опухолей головного мозга и преимущественно диагностируются у лиц трудоспособного возраста [Файзуллаев Р.Б., 2009; Пацко Я.В., Гук А.Н., Плавский Н.В., 1986]. Современная классификация ВОЗ выделяет пять категорий аденом гипофиза с повышенной агрессивностью, включая молчащие кортикотрофные опухоли и плюригормональные Pit-1-позитивные аденомы [Basolo F, Macerola E, Poma AM, 2023]. Однако до сих пор отсутствуют надежные иммуногистохимические маркеры, позволяющие прогнозировать инвазивный рост и рецидивирование опухолей.

В Узбекистане вопросы диагностики и лечения НАГ исследовались проф. Халимовой З.Ю., а аспекты фертильности и эндотелиальной дисфункции изучались Насыровой Х.К. и Холовой Д.Ш. соответственно. Однако до настоящего времени не разработан алгоритм коррекции гормональных нарушений в послеоперационном периоде у пациентов с макро- и гигантскими НАГ с учетом их иммуногистохимических характеристик.

Все вышеперечисленное послужило причиной для данного исследования.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии МЗ РУЗ имени академика Ё.Х. Туракулова.

**Цель исследования** - Изучить клинико-диагностические особенности гигантских НАГ и определить роль факторов риска в их росте и рецидивировании.

**Задачи исследования:**

Оценить нейроэндокринные нарушения при различных направлениях роста гигантских НАГ;

Определить влияние гистологического строения, направления роста аденомы гипофиза, ее ультраструктуры, данных МРТ и других маркеров агрессивности на способность к агрессивному росту;

Изучить роль Ki-67 и ядерной экспрессии p53 в прогнозировании рецидивов гигантских НАГ;

Оценить эффективность терапии препаратом Сандостатин-Лар в послеоперационном ведении пациентов с гигантскими НАГ.

**Объектом исследования** явились 151 больных с подтвержденным диагнозом аденома гипофиза (МКБ10D35.2), проходившие лечение в РСНПМЦЭ имени акад. Ё.Х. Туракулова в 2021–2023 гг..

**Предмет исследования:** постоперационный материал гипофиза (макропрепарат) для проведения ИГХ, а также сыворотка крови для гормональных и биохимических исследований.

**Методы исследований.** В диссертации применены клиничко-биохимические анализ, гормональные исследования, иммуногистохимическое исследование, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и статистический анализ.

**Научная новизна:**

на основании оценки клинической картины и нейровизуальных характеристик макро-и гигантских неактивных аденом гипофиза было показано, что ядерная экспрессия маркеров Ki-67 и p53 предсказывает рецидивирующий рост макро-и гигантских неактивных аденом гипофиза

Сандостатин-Лар характеризуются более длительным действием в ингибировании секреции гормона роста передней доли гипофиза, эффективность препарата при лечении гигантских неактивных аденом гипофиза была впервые доказана

на основе комплексной МРТ-оценки гипоталамо-гипофизарно-периферической оси и гипофиза разработаны клиничко-диагностические критерии заболевания, позволяющие охарактеризовать характеристики больных с гигантскими аденомами гипофиза;

основанный на оценке особенностей клинической картины гигантских аденом гипофиза, частоты возникновения осложнений, спектра и их основных симптомокомплексов, что позволяет подчеркнуть важность клинических и нейровизуальных симптомов агрессивности и разработать алгоритмы ведения, а также выбрать тактику лечения и прогнозирование течения заболевания.

**Практическая значимость исследований.** Результаты исследования позволяют:

оптимизировать диагностику гигантских НАГ на основе клиничко-неврологических, эндокринных и МРТ-параметров ;

улучшить прогнозирование инвазивного роста и рецидивирования опухоли на основе Ki-67 и p53;

внедрить в клиническую практику схемы медикаментозного ведения пациентов после хирургического удаления гигантских НАГ;

разработать алгоритмы диагностики и лечения осложнений (дисгормональных, нейроэндокринных, офтальмологических).

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность исследования подтверждена объективными клиническими и лабораторно-инструментальными данными, статистическим анализом и сравнением с результатами отечественных и зарубежных исследований.

**Научная и практическая значимость работы.** Научная значимость исследования заключается в определении роли маркеров Ki-67, ядерной экспрессии p53 в прогнозировании инвазии и рецидива роста макро- и

гигантских неактивных аденом гипофиза, а также лечения аналогами соматостатина (Сандостатин-Лар). Выполнен интегральный анализ факторов риска инвазии и рецидива роста у больных с макро- и гигантскими неактивными аденомами гипофиза.

Практическая значимость исследования заключалась в том, что разработаны алгоритмы диагностики и лечения различных осложнений (дисгормональных, нейроэндокринных, офтальмологических) у пациентов с данной патологией. Важными для использования в практическом здравоохранении являются данные об особенностях применения шкалы АКУ для предоперационной оценки степени удаления объема гигантской аденомы гипофиза.

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты своевременной диагностики пациентов страдающих макро- и гигантскими НАГ внедрены в практическое здравоохранение:

*первая научная новизна:* впервые на основе оценки клинических и нейровизуализационных характеристик макро- и гигантских нефункционирующих аденом гипофиза в содержание методических рекомендаций «Применение аналога соматостатина (сандостатина - Лар) в лечении макро- и гигантских неактивных аденом гипофиза», утвержденных приказом Минздрава от 16 декабря 2022 г. № 8 н-р/1531, включены предложения о том, что ядерная экспрессия маркеров Ki-67 и p53 предсказывает рецидив макро- и гигантских нефункционирующих аденом гипофиза. Данное предложение внедрено в практику приказами № 6 от 03.07.2023 г. Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова и № 79 от 03.07.2023 г. Наманганского областного эндокринологического диспансера (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22 октября 2024 г. № 07/46). *Социальная эффективность:* В динамике наблюдения за пациентами продемонстрирована эффективность применения Сандостатина Лар у больных в послеоперационном периоде для профилактики рецидива опухоли. Практическая реализация полученных научных результатов позволила внедрить лечение, повышающее качество профилактических услуг в медицинских учреждениях. *Экономическая эффективность:* средний бюджет в размере 12 000 000 сумов, затрачиваемый на стационарное лечение данного заболевания, будет сэкономлен в результате эффективности применения Сандостатина Лар у больных в послеоперационном периоде для профилактики рецидива опухоли при наблюдении за больными и внедрения метода лечения, повышающего качество профилактических услуг;

*вторая научная новизна:* Предложения, впервые доказывающие эффективность препарата Сандостатин Лар при медикаментозном лечении гигантских спящих аденом гипофиза, вошли в содержание методических рекомендаций «Применение аналога соматостатина (сандостатина - Лар) в лечении макро- и гигантских неактивных аденом гипофиза», утвержденных

приказом Минздрава от 16 декабря 2022 г. № 8/1531. Данное предложение внедрено в практику приказами № 6 от 03.07.2023 г. Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова и № 79 от 03.07.2023 г. Наманганского областного эндокринологического диспансера (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22 октября 2024 г. № 07/46). *Социальная эффективность:* В динамике наблюдения за пациентами продемонстрирована эффективность применения Сандостатина Лар у больных в послеоперационном периоде для профилактики рецидива опухоли. Практическая реализация полученных научных результатов позволила внедрить лечение, повышающее качество профилактических услуг в медицинских учреждениях. *Экономическая эффективность:* средний бюджет в размере 12 000 000 сумов, затрачиваемый на стационарное лечение данного заболевания, будет сэкономлен в результате эффективности применения Сандостатина Лар у больных в послеоперационном периоде для профилактики рецидива опухоли при наблюдении за больными и внедрения метода лечения, повышающего качество профилактических услуг;

*третья научная новизна:* Впервые изучена встречаемость гигантских аденом гипофиза в Республике Узбекистан по данным рекомендаций на 2021-2023 годы, а предложения по разработке клиничко-диагностических критериев заболевания, позволяющих охарактеризовать особенности этих больных на основе комплексной оценки гипоталамо-гипофизарно-периферической оси и МРТ гипофиза, включены в содержание методической рекомендации « Применение аналога соматостатина (сандостатина - Лар) в лечении макро- и гигантских неактивных аденом гипофиза », утвержденной приказом Министерства здравоохранения 16 декабря 2022 года № 8/1531. Данное предложение внедрено в практику приказами № 6 от 03.07.2023 г. Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова и № 79 от 03.07.2023 г. Наманганского областного эндокринологического диспансера (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22 октября 2024 г. № 07/46). *Социальная эффективность:* В динамике наблюдения за пациентами продемонстрирована эффективность применения Сандостатина Лар у больных в послеоперационном периоде для профилактики рецидива опухоли. Практическая реализация полученных научных результатов позволила внедрить лечение, повышающее качество профилактических услуг в медицинских учреждениях. *Экономическая эффективность:* средний бюджет в 12 000 000 сум, затраченный на лечение данного заболевания в стационарных условиях, будет экономически выгоден в результате эффективности применения Сандостатина Лар у больных в послеоперационном периоде для профилактики рецидива опухоли в динамике наблюдения за больным и внедрения метода лечения, повышающего качество профилактических услуг.

*четвертая научная новизна:* Предложения по акцентированию значения клинических и нейровизуализационных признаков агрессивности и разработке алгоритмов ведения с учетом особенностей клинической картины гигантских аденом гипофиза, частоты осложнений, спектра и оценки их основных симптомокомплексов, а также целесообразности выбора тактики лечения и прогнозирования заболевания вошли в содержание методических рекомендаций « Применение аналога соматостатина (сандостатина - Лар) в лечении макро- и гигантских неактивных аденом гипофиза », утвержденных приказом Минздрава от 16 декабря 2022 г. № 8 н-р/1531. Данное предложение внедрено в практику приказами № 6 от 03.07.2023 г. Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ы.Х.Туракулова и № 79 от 03.07.2023 г. Наманганского областного эндокринологического диспансера (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22 октября 2024 г. № 07/46). *Социальная эффективность:* В динамике наблюдения за пациентами продемонстрирована эффективность применения Сандостатина Лар у больных в послеоперационном периоде для профилактики рецидива опухоли. Практическая реализация полученных научных результатов позволила внедрить лечение, повышающее качество профилактических услуг в медицинских учреждениях. *Экономическая эффективность:* средний бюджет в размере 12 000 000 сумов, затрачиваемый на стационарное лечение данного заболевания, будет сэкономлен в результате эффективности применения Сандостатина Лар у больных в послеоперационном периоде для профилактики рецидива опухоли при наблюдении за больными и внедрения метода лечения, повышающего качество профилактических услуг.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 3, в том числе на 2 международных и 1 республиканской научно-практических конференциях.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них: 10 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 2х глав собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 124 страницах компьютерного текста.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность выполненного исследования, сформулированы его цель и задачи, охарактеризованы объект и предмет исследования. Указано соответствие работы приоритетным

направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Изложены научная новизна, практическая значимость полученных результатов, их внедрение в клиническую практику. Представлены сведения о публикациях по теме исследования и структуре диссертации.

**В главе I диссертации – «Обзор литературы»** В данной главе представлен анализ современных данных о гигантских неактивных аденомах гипофиза (НАГ), включая их распространенность, этиологию, патогенез, клинические проявления, методы диагностики и лечения. Глава состоит из четырех подглав, в которых подробно рассмотрены;

- эпидемиологические характеристики и факторы риска развития НАГ;
- механизмы роста и инвазии опухолей, роль молекулярных и иммуногистохимических маркеров (Ki-67, p53);
- современные диагностические подходы, включая нейровизуализацию, гормональные исследования и иммуногистохимический анализ;
- современные методы лечения, включая хирургические и медикаментозные стратегии;

Анализ литературных источников показал, что комплексная оценка пациентов с макро- и гигантскими НАГ, особенно с учетом факторов рецидивирования и эффективности медикаментозного лечения, представлена недостаточно. Это подчеркивает актуальность настоящего исследования.

**В главе II «Материал и методы исследования»** Исследование основано на анализе проспективных (151 пациент) и ретроспективных (121 пациент) данных о частоте макро- и гигантских НАГ за 2021–2023 годы. Данные собраны из трех ведущих медицинских центров г. Ташкента:

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова;

-Научный центр нейрохирургии ;

-Научный Центр Экстренной Медицинской Помощи .

-Общее количество пациентов с макро- и гигантскими НАГ составило 272 человека.

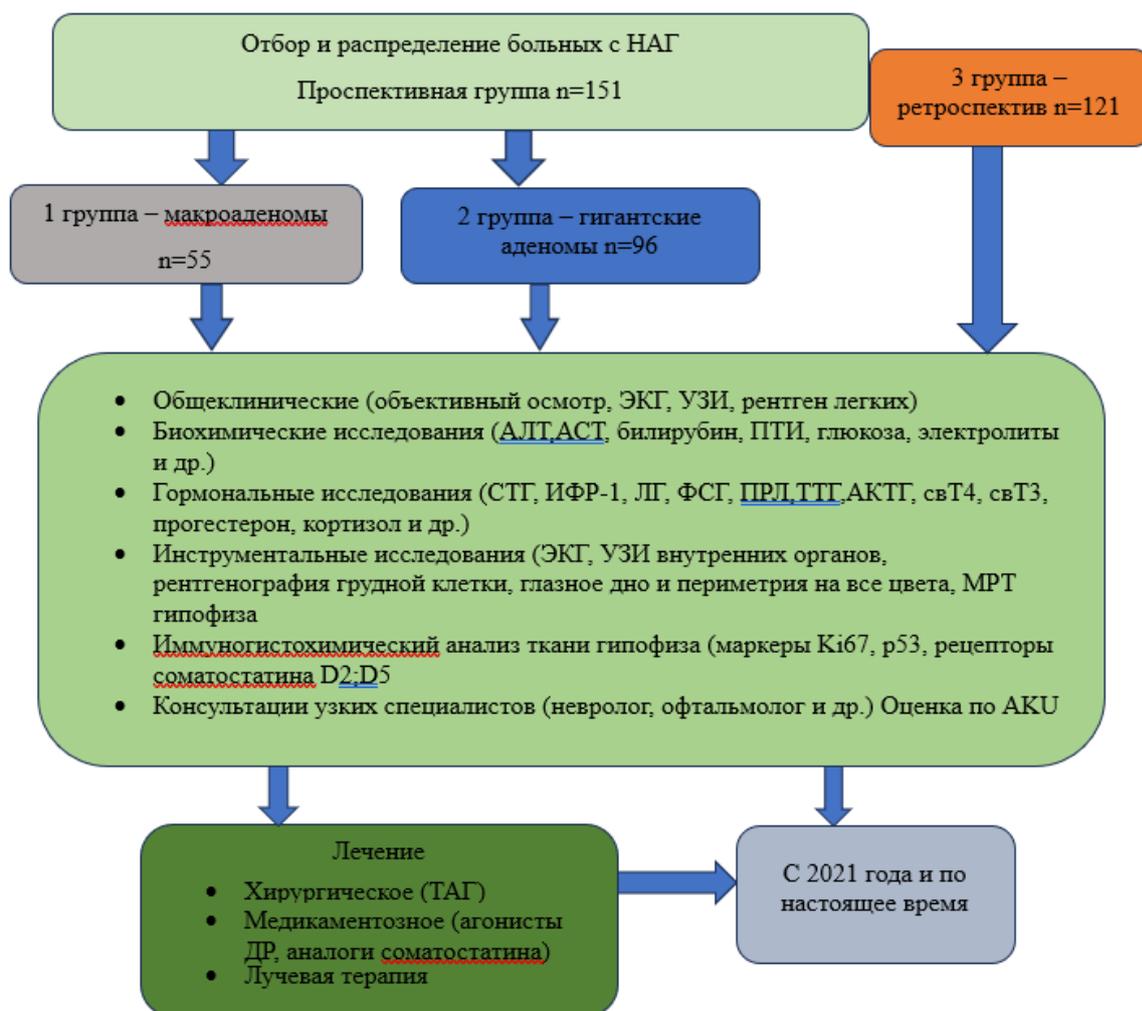
В исследование включены 151 пациент (85 мужчин [56,3%] и 66 женщин [43,7%]), проходившие лечение в нейроэндокринологическом отделении РСНПМЦ эндокринологии. Средний возраст мужчин составил 48,12 года, женщин – 46,15 года. Длительность заболевания варьировала от 2 месяцев до 5 лет.

По опухоли пациенты были разделены на две группы:

1-я группа (макро-НАГ) – 55 человек;

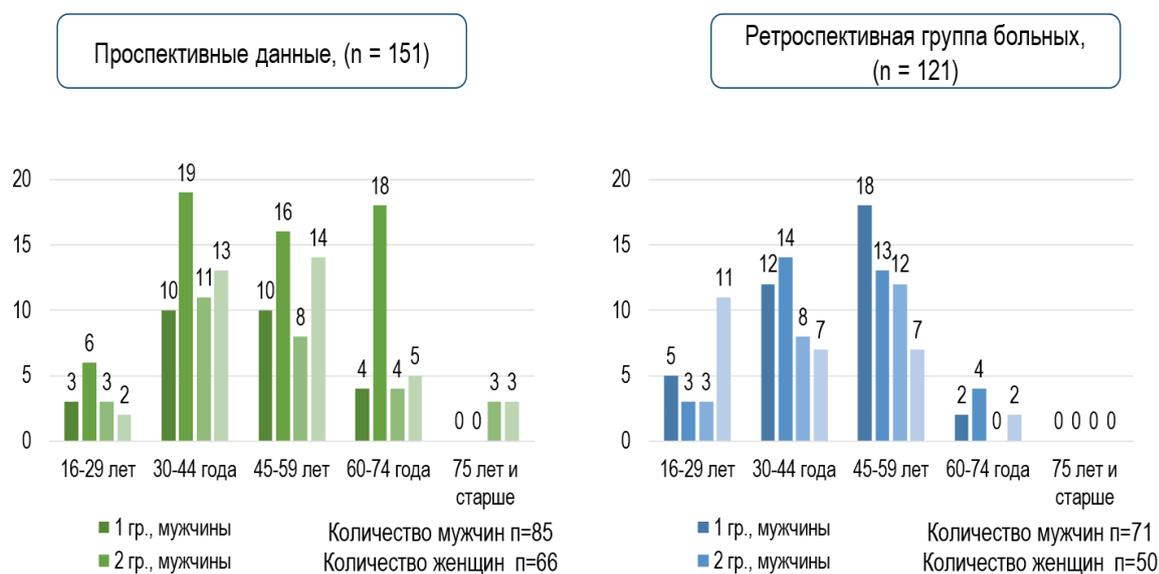
2-я группа (гигантские НАГ) – 96 человек.

На рис. 1. приведен дизайн исследования



**Рис. 1. Дизайн исследования**

На рис. 2. дано распределение больных по полу и возрасту (данные проспективного и ретроспективного исследования).



## **Рис. 2. Распределение больных по полу и возрасту (данные проспективного и ретроспективного исследования).**

Аналогично по размерам аденомы гипофиза проспективная группа, ретроспективные больные (121 человек) наблюдения также были разделены на 2 группы: 1-я группа - больные с макро-НАГ - 52 человека, 2-я группа - больные с гигантским НАГ, больные - 69 человек. При этом 71 мужчина, 50 женщин. Ретроспективная группа составила группу сравнения.

Всем

Все пациенты проходили комплексное обследование, включающее:

-Офтальмологическое исследование: осмотр глазного дна, оценка полей зрения (каждые 3 месяца).

-Гормональные исследования: уровни СТГ, ИФР-1, ЛГ, ФСГ, АКТГ, ТТГ, пролактина, свободного тироксина, кортизола.

-Иммуногистохимическое исследование: анализ экспрессии Ki-67 и p53 у оперированных пациентов.

-Оценка предоперационного прогноза удаления опухоли: впервые в исследовании внедрена шкала АКУ (2022 г.).

**Статистический анализ.** Обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel и STATISTICA 6.

- Для количественных показателей ( $n > 12$ ) использовался критерий Вилкоксона.

-Для малых выборок ( $n < 12$ ) – непараметрический критерий Фишера.

- Для качественных переменных применялся точный критерий Фишера-Ирвина.

- Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции Спирмена

- Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Глава III диссертации освещает «Результаты собственных исследований и их обсуждение».**

**§3.1. Особенности нейроэндокринных, гормональных и офтальмологических осложнений гигантских аденом гипофиза (данные проспективного исследования.** Анализ нейроэндокринных нарушений у пациентов с гигантскими неактивными аденомами гипофиза (НАГ) выявил значительный полиморфизм симптомов. Среди наиболее частых эндокринных осложнений отмечены:

- Функциональная гиперпролактинемия – 34 из 91 случаев (37,4%);

- Вторичный гипогонадизм – 23 из 88 случаев (26,1%);

- Пангипопитуитаризм – 6 из 70 случаев (8,6%);

- Изолированный дефицит гормона роста (ДГР) – 11 из 56 случаев (19,6%);

- Вторичная аменорея – 22 из 29 женщин (75,9%).

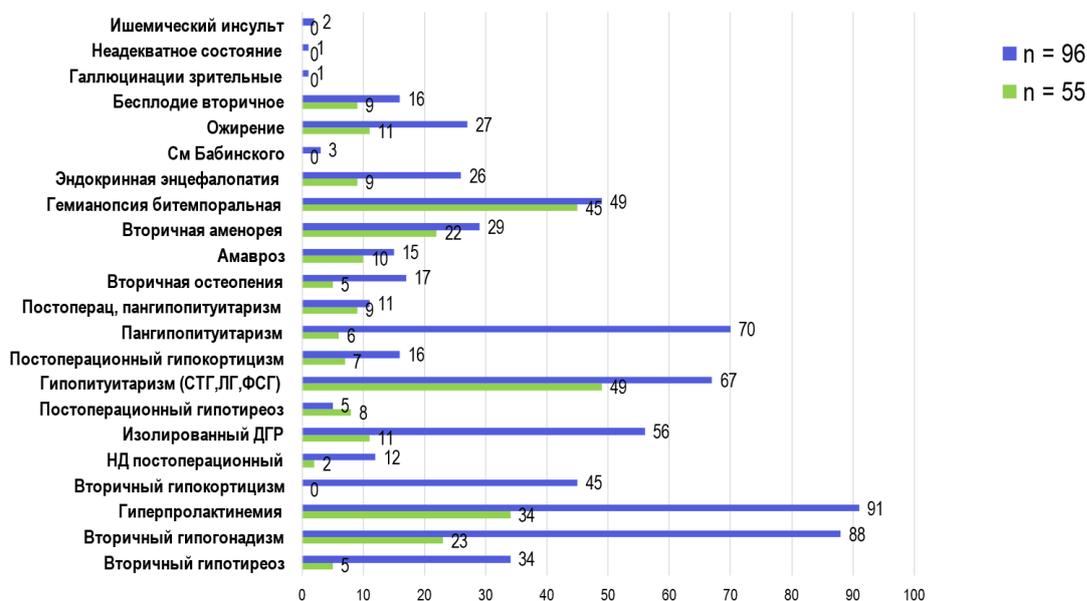
Офтальмологические осложнения включали битемпоральную гемианопсию у 45 из 49 пациентов (91,8%).

Реже встречались такие нарушения, как:

-Постоперационный пангипопитуитаризм – 9 из 11 случаев;

- Вторичная остеопения – 5 из 17 случаев;
- Вторичный гипокортицизм – 0 из 45 случаев.

Наиболее выраженные неврологические нарушения наблюдались при инвазивном росте опухоли. Так, у пациентов с прорастанием опухоли в ткани головного мозга отмечено диффузное снижение мышечного тонуса (0 из 4 случаев), симптомы орального автоматизма (19 из 47 случаев), ишемический инсульт (2 случая), галлюцинации (1 случай).



**Рис. 3. Частота нейроэндокринных нарушений у больных 1 и 2 групп.**

Наиболее выраженные нейроэндокринные и офтальмологические нарушения наблюдались у пациентов 2-й группы, что указывает на корреляцию с размером опухоли.

В таблицах 1 и 2 показаны средние базальные уровни гормонов плазмы по группам.

**Таблица 1**  
**Среднее значение гормонов плазмы у больных 1-й группы (n=55)**

Гормоны	Средние значения	P	Контроль
ЛГ (N 6,0-12,0 МЕ/л)	1,58±0,4	<0,001	12,3±2,1
ФСГ(N 1,0-8,0 МЕ/л)	1,71±0,3	<0,001	8,2±0,3
Пролактин (N 4-5,7 нг/мл)	17,3±0,6	<0,001	5,3±0,5
свободный тестостерон (N 8,69-54,69 нг/мл)	0,25±0,3	<0,001	29,2±9,5
АКТГ до 50 пг/мл	42,5 ± 3,5	=0,05	44,3±9,3
ИФР-1(N 134 – 836 нг/мл)	523,6±7,4	=0,05	564,1±23,1
СТГ (N 2-5 нг/мл)	0,77 ± 0,01	<0,01	3,1±0,4
свободный тироксин (N 60-160 нмоль/л)	114,6±10,1	=0,05	112,9±13,6

кортизол (N 260-720 нмоль/л утром)	643,3 ± 12,6	=0,05	673,9±24,6
------------------------------------	--------------	-------	------------

Примечание: P - достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Как видно из данных, у пациентов 1-й группы отмечено снижение уровней ЛГ, ФСГ, СТГ на фоне повышенного пролактина и сниженного свободного тестостерона, что подтверждает клиническую картину гипогонадотропного гипогонадизма.

В таблице 2 приведено среднее значение гормонов плазмы у больных 2 группы.

**Таблица 2**

**Среднее значение гормонов плазмы у больных 2-й группы (n=96)**

Гормоны	Средние значения	P	Контроль
ЛГ (N 6,0-12,0 МЕ/л)	0,69±0,03	<0,001	12,3±2,1
ФСГ (N 1,0-8,0 МЕ/л)	0,88 ±0,4	<0,001	8,2±0,3
Пролактин (N 4-5,7 нг/мл)	11,18±0,7	<0,01	5,3±0,5
свободный тестостерон (N 8,69-54,69 нг/мл)	25,7±7,9	<0,01	44,3±9,3
АКТГ до 50 пг/мл	45,3±12,3	<0,01	564,1±23,1
ИФР-1(N 134 – 836 нг/мл)	0,68±0,01	<0,001	3,1±0,4
СТГ (N 2-5 нг/мл)	102,6±16,3	=0,001	112,9±13,6
свободный тироксин (N 60-160 нмоль/л)	190,2±22,1	< 0,01	673,9±24,6
кортизол (N 260-720 нмоль/л утром)	12,4±1,1	<0,001	29,2±9,5

Примечание: P - достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Как видно из таблиц 1 и 2, наиболее значимое снижение средних значений базальных уровней тропных гормонов плазмы - СТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ отмечено у больных 2-й группы. Для них была характерна клиническая картина гипогонадотропного гипогонадизма, вторичного гипокортицизма. Так, уровни кортизола и ИФР-1 были достоверно снижены у этих пациентов, в то время как АКТГ и ИФР-1 был в пределах нормальных значений у пациентов группы 1.

Кроме того, по сравнительной характеристике размеров опухоли sellarной области и уровня СТГ нами была выявлена тенденция к снижению базального уровня СТГ в плазме по мере увеличением размеров образования турецкого седла.

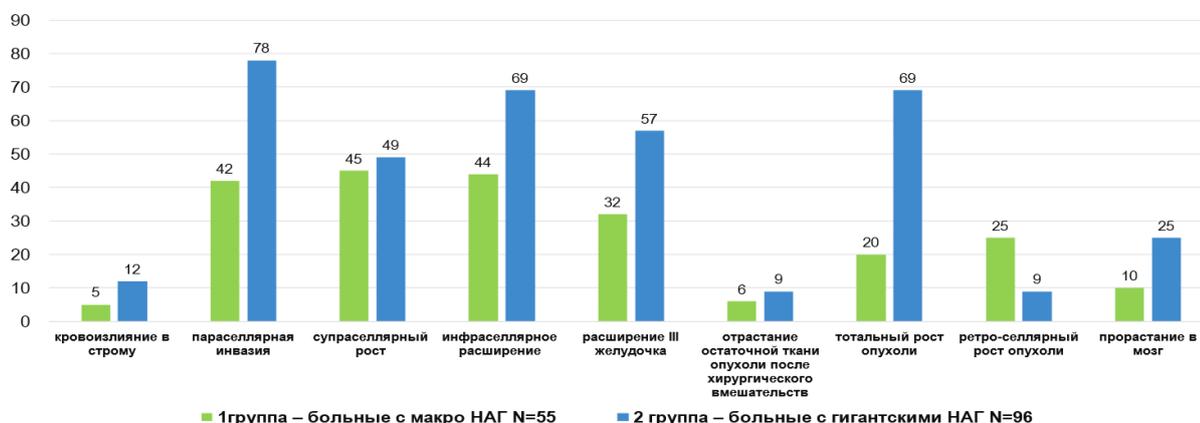
Таким образом, в целом средние значения тропных гормонов гипофиза снижались у больных обеих групп, но наиболее достоверно у больных с гигантскими аденомами гипофиза. У больных с гигантской аденомой гипофиза в первую очередь отмечается снижение уровня СТГ, ФСГ, ЛГ (45%). Наиболее выраженные нарушения наблюдались у пациентов 2-й группы, что

свидетельствует о развитии пангипопитуитаризма и вторичного гипокортицизма у больных с гигантскими аденомами гипофиза.

### §3.2. Характеристика групп больных в зависимости от объема и характера роста образования хиазмально-селлярной области (данные нейровизуализационного исследования).

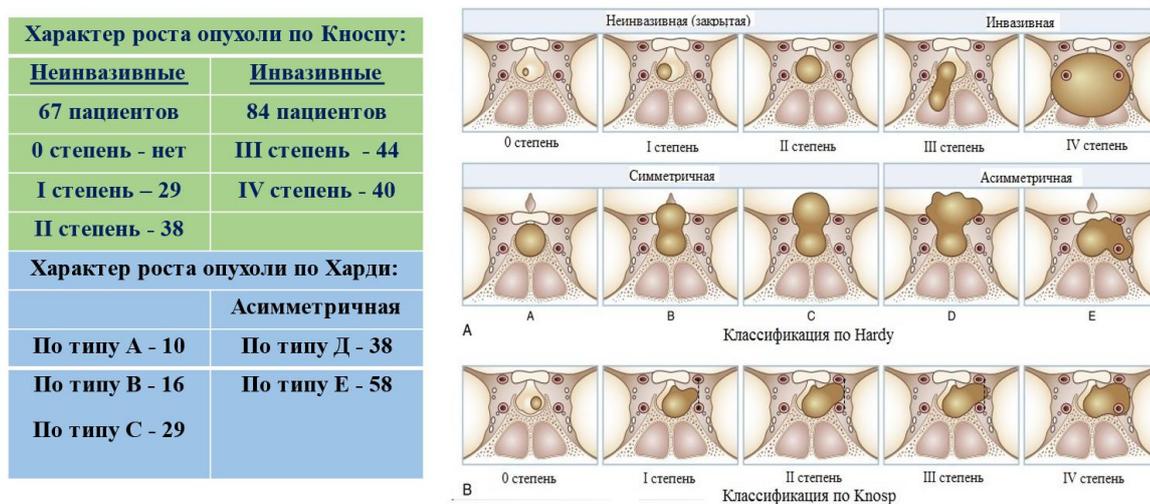
На рис. 4. анализ данных МРТ показал, что:

- Параселлярная инвазия выявлена у 76,4%/81,3% пациентов (1-я/2-я группа);
- Супраселлярное распространение – 81,8%/51,0%;
- Инфраселлярная инвазия – 80%/71,9%;
- Прорастание в головной мозг – 18,2%/26,0%.



**Рис. 4. Распределение больных по характеру роста образований по данным МРТ гипоталамо-гипофизарной области**

На рис.5 дано распределение больных по классификации Кноспа и Харди, 2018 г



**Рис. 5. Распределение больных по топографо-анатомической классификации стороны роста аденомы гипофиза по Кноспу и Харди, 2018 г.**

Максимальный средний диаметр опухоли составил  $44,7 \pm 13,6$  мм, при этом макроаденомы  $>40$  мм выявлены у 68% пациентов. В общей сложности 76,4%/81,3% всех опухолей имели признаки параселлярной инвазии (22% односторонняя инвазия, 62% двусторонняя инвазия). Инфраселлярная инвазия наблюдалась в 80%/71,9% всех случаев. Наблюдалось супраселлярное распространение любой степени с частотой 62%/69,8% когорты. Из них третий желудочек и/или ткань паренхимы головного мозга (степень 4, согласно Edal et al.) присутствовали в 58,2%/59,4% всех случаев.

По нашим данным анализа МРТ гипофиза обеих групп пациентов с НАГ было установлено, что у больных 1 группы доминировал супраселлярный рост опухоли – 25 случаев (45.4%), а во 2 группе – тотальный вариант роста – 69 случаев (71.8%). При этом, во 2 группе также встречался ретроселлярный – 9 наблюдений (9.4%). Кроме того, в 127 (84.1%) случаях из 151 пациентов рост опухоли был эндосупраселлярным.

По нашим данным, в 1 группе пациентов нейроэндокринные и зрительные нарушения преобладали при тотальном варианте роста, в то время как при супраселлярном и ретроселлярном росте их число было меньше. Сравнительная характеристика больных показала, что у больных с гигантскими аденомами гипофиза отмечались выраженные нейроэндокринные, неврологические и офтальмологические нарушения. Так, нейроэндокринные (ДГР, пангипопитуитаризм, гипопитуитаризм, бесплодие, вторичная аменорея), офтальмологические (БГ, амавроз и др.) были характерны для тотального роста опухоли и супраселлярного роста. Диэнцефально-стволовые нарушения (пирамидная симптоматика, снижение рефлексов и мышечного тонуса диффузно) наблюдались у пациентов с тотальным вариантом роста, с ретроселлярным ростом и при прорастании в головной мозг. У больных с гигантскими аденомами гипофиза в первую очередь отмечается снижение уровня СТГ, ФСГ, ЛГ, АКТГ (47%), то есть пангипопитуитаризм на фоне общемозговых и стволовых симптомов.

**§3.3. Эффективность применения синтетического аналога соматостатина Сандостатина–Лар в лечении гигантских аденом гипофиза в постоперационном периоде.** Следующим этапом наших исследований было изучить эффективность Сандостатин–Лар у пациентов с гигантскими неактивными аденомами гипофиза после трансназальной аденомэктомии гипофиза (ТАГ) в сравнении с аналогичной группой, не получавших консервативной терапии после ТАГ. Всего было выполнено 151 ТАГ (трансназальная аденомэктомия гипофиза) (д.м.н. Файзуллаевым Р.Б., проф. Махкамовым К.И., к.м.н. Акбутаевым А.М., и проф. Майклом Поуэллом из Великобритании). Повторные операции на гипофизе были выполнены 5 больным (7,3%) Лучевую терапию гипофиза после ТАГ получили 87 (57,6%) больных.

Из этих пациентов мы выбрали 20 больных (13 мужчин и 7 женщин) с неактивными аденомами гипофиза (НАГ). 1 подгруппа – 10 пациентов с НАГ в постоперационном периоде получала Сандостатин –Лар 20 мг однократно в 4 недели, внутримышечно, 3-6 мес. 2 подгруппа такого лечения не получала.

В таблице 3 показана динамика показателей МРТ гипофиза и гормональных данных 10 больных без ДГР через 6 мес наблюдения.

Через 6 месяцев в группе, получавшей Сандостатин-Лар, рост опухоли не наблюдался ( $p < 0,05$ ), тогда как в контрольной группе отмечена тенденция к увеличению размеров образования.

**Таблица 3**

**Динамика показателей пациентов с НАГ с Сандостатин-Лар и без него через 3-6 месяцев после лечения**

Число больных	Размер гипофиза после ТАГ	Размер гипофиза после ТАГ через 3 мес	Размер гипофиза после ТАГ через 6 мес	СТГ Крови после ТАГ	СТГ после ТАГ через 3 мес	СТГ после ТАГ через 6 мес	ИФР-1 после ТАГ через 3 мес	ИФР-1 после ТАГ через 6 мес
пациенты с НАГ Сандостатин-Лар (n= 10)	2,5 x 2,0 x 1.8 см	2,4 x 2,0 x 1.7 см	2,3 x 1,9 x 1.8 см	1,1±0,4	1,4±0,2	1,4±0,2	254,8±12,2	267,6±11,2
Контроль (n= 10)	2,4 x 2,1 x 1.7 см	2,6 x 2,5 x 1.8 см	2,9 x 2,7 x 1.9 см	1,2±0,06	1,3±0,07	1,2±0,04	312±8,9	312±8,9
Норма	1.0x1.0x1.0			2-5нг/мл			200-400нг/мл	
P	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с нормой

-У всех пациентов с гигантскими НАГ выявлены нейроэндокринные нарушения, усугубляющиеся с увеличением опухоли.

- Наиболее выраженные гормональные изменения отмечены у пациентов с тотальным ростом опухоли.

- Сандостатин-Лар демонстрирует эффективность в предотвращении рецидивного роста опухоли в постоперационном периоде.

**Глава IV посвящена таким аспектам как «Сравнительная характеристика данных иммуноцитохимии и маркеров агрессивности роста опухоли в исследуемых группах».**

**§4.1. Сравнительная характеристика данных иммуноцитохимии групп пациентов с макро- и гигантскими НАГ.** Следующим этапом исследования стал анализ данных иммуногистохимических (ИГХ) исследований пациентов с неактивными аденомами гипофиза (НАГ). В исследование были включены 20 пациентов, которым в период с 2020 по 2022 годы в отделении нейрохирургии гипофиза Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии была выполнена трансназальная аденомэктомия. Из них 10 пациентов составили группу с макроаденомами (диаметр опухоли > 30 мм), а

10 – группу с гигантскими аденомами (диаметр  $\geq 40$  мм). Группу контроля составили данные 10 здоровых лиц с неизменной тканью гипофиза.

Среди обследованных пациентов было 12 мужчин (60%) и 8 женщин (40%), средний возраст мужчин составил 48,1 лет, женщин – 46,2 года. Средний максимальный диаметр опухоли, определенный по данным МРТ, у пациентов с гигантскими НАГ составил  $44,7 \pm 13,6$  мм.

Исследование было направлено на определение надежных пороговых значений экспрессии маркеров Ki-67 и p53, а также на анализ их связи с агрессивностью опухолевого роста. В таблице 4 представлена иммуногистохимическая характеристика исследуемых групп.

В таблице 4 дана иммуногистохимическая характеристика исследуемых групп.

**Таблица 4**

**Иммуногистохимическая характеристика исследуемых групп**

Диагноз заболевания	1 группа – больные с макро НАГ – 10 лиц	2 группа – больные с гигантскими НАГ – 10 лиц.
Нулевая ячейка	8 (80%)	8 (80%)
P53		
>/3+	4 (40%)	5 (50%)
Ki 67		
>/2+	5 (50%)	6 (60%)
Клинико-патологическая классификация		
1А	1 (10%)	1 (10%)
1В	1 (10%)	1 (10%)
2А	3(30%)	2 (20%)
2В	5 (50%)	6 (60%)

В таблице 5. Дополнительно был проведен анализ статистических характеристик основных ИГХ-показателей. В таблице 5 представлены данные для 1 группы (макроаденомы), в таблице 6 – для 2 группы (гигантские аденомы).

**Таблица 5**

**Статистические значения основных ИГХ показателей в 1 группе, n=10.**

Показатели	ПЗ	Ч	Сп	Индекс Юдена	Точность ДИ в %	ОШ,	ДИ	Р
Позитивные ядра Ki-67, %	$\geq 4$	0.91	0.95	0.89	95	4.8	3.7- 6.9	<0.001

Позитивные ядра p-53, %	$\geq 2$	0.87	0.92	0.87	93	3.9	1.8-4.5	<0.001
Инвазивность	Есть	0.86	0.53	0.45	66	4.3	3.9-6.2	<0.001

Примечание: ПЗ – пороговые значения, p – критерий достоверности, Ч- чувствительность, Sp – специфичность, R – корреляционная связь с инвазивностью, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПЗ – пороговое значение.

В таблице 6 даны статистические значения основных ИГХ показателей во 2 группе пациентов с гигантскими НАГ.

**Таблица 6**

**Статистические значения основных ИГХ показателей во 2 группе, n=10.**

Показатели	ПЗ	Ч	Sp	Индекс Юдена	Точность ДИ в %	ОШ,	ДИ	P
Позитивные ядра Ki-67, %	$\geq 3$	0.93	0.90	0.84	93	4.5	3.9-6.5	<0.001
Позитивные ядра p-53, %	$\geq 2$	0.89	0.88	0.92	96	3.7	1.9-4.8	<0.001
Инвазивность	Есть	0.88	0.56	0.50	68	4.8	3.6-5.9	<0.001

Примечание: ПЗ – пороговые значения, p – критерий достоверности, Ч- чувствительность, Sp – специфичность, R – корреляционная связь с инвазивностью, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Как видно из полученных данных, высокая специфичность экспрессии p53  $\geq 2\%$  (95%/93%) подтверждает его значимость как маркера агрессивности. Однако даже отрицательный результат окрашивания не исключает возможность инвазивного роста опухоли.

В целях прогнозирования агрессивности роста НАГ был проведен анализ взаимосвязи иммуногистохимических маркеров Ki-67 и p53 с клинико-патологическими особенностями опухолей. В ходе исследования выявлено, что:

- Максимальный диаметр опухоли положительно коррелировал с Ki-67 ( $p = 0,009$ ), но не с p53 ( $p = 0,062$ ).

- Параселлярная инвазия выявлена более чем в 80% случаев, но не была связана с пролиферативными маркерами.

- Отсутствие параселлярной инвазии ассоциировалось с более высокой стабильностью опухоли после лечения ( $p = 0,0389$ ).

- Проллиферативные опухоли, особенно относящиеся к 2В-классу (инвазивно-пролиферативные), показали высокую вероятность рецидива ( $p = 0,0127$ ).

• Инвазивный характер роста увеличивал вероятность агрессивного течения НАГ в 8,2 раза ( $p < 0,001$ ).

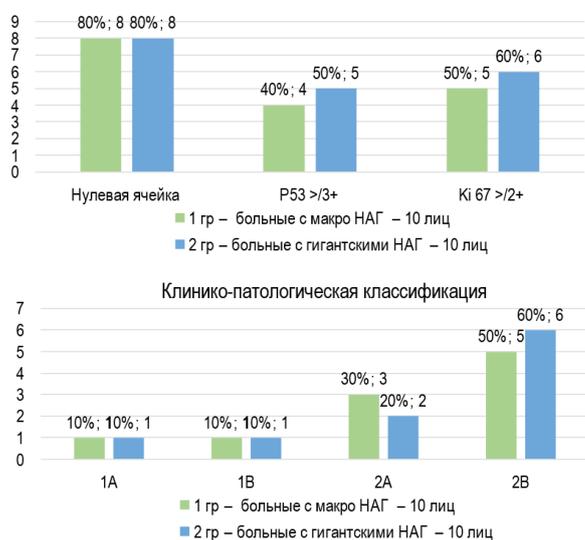
Дополнительно был проведен анализ эффективности терапии препаратом Сандостатин-Лар:

- У 3 (30%) из 10 пациентов после 3 месяцев лечения отмечено достоверное уменьшение объема опухоли.
- У 5 (50%) наблюдалась стабилизация процесса.
- У 2 (20%) зафиксирован рецидив роста.
- У пациентов с Ki-67 < 2% наблюдалось уменьшение опухоли, а у пациентов с Ki-67 > 4% — рецидив.

Таким образом, исследование показало, что в постоперационном периоде пациентам с гигантскими НАГ целесообразно мониторировать уровни Ki-67 и p53 для обоснования дальнейшей патогенетической терапии аналогами соматостатина.

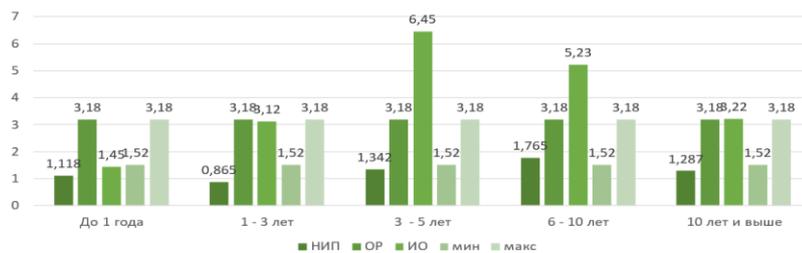
**§4.2. Прогнозирование агрессивности роста НАГ с помощью расчетов относительного риска (ОР) и многофакторного анализа.** Далее нами была выполнена корреляция между маркерами Ki-67, p53 и клинко-патологическими особенностями (рис.6). Данные по расчетам интегральной оценки для рецидива роста опухоли представлены на рис.7.

Выполненный анализ показал, что наибольшую ценность для прогноза рецидива роста опухоли при НАГ имеют индекс мечения Ki-67  $\geq 4\%$  (ОР = 3,67), инвазия в мозг (3.34), супраселлярная инвазия (ОР= 3.24), длительность заболевания (3,18). Немаловажное значение в развитии рецидива роста опухоли имеет генетическая предрасположенность. Частота фактора наследственности по НАГ составляет 78,78% (ОР=2,51).



Нами были определены значимые пороговые значения для p53 ( $\geq 2\%$ ; ДИ: 0,94). Наиболее надежным индивидуальным маркером для дифференциации макроНАГ и гигантНАГ был индекс мечения Ki-67  $\geq 4\%$  (ДИ: 0,98). Используя логистический регрессионный анализ (LRA), мы смогли показать, что все четыре критерия (Ki-67 ( $p < 0,001$ ); ОШ 5,2// p53 ( $p < 0,001^{**}$ ); инвазивность ( $p < 0,001$ ); ОШ 8,2) были значимы для группы с гигантскими НАГ

**Рис. 6. Корреляция между маркерами Ki-67, p53 и клинко-патологическими особенностями**



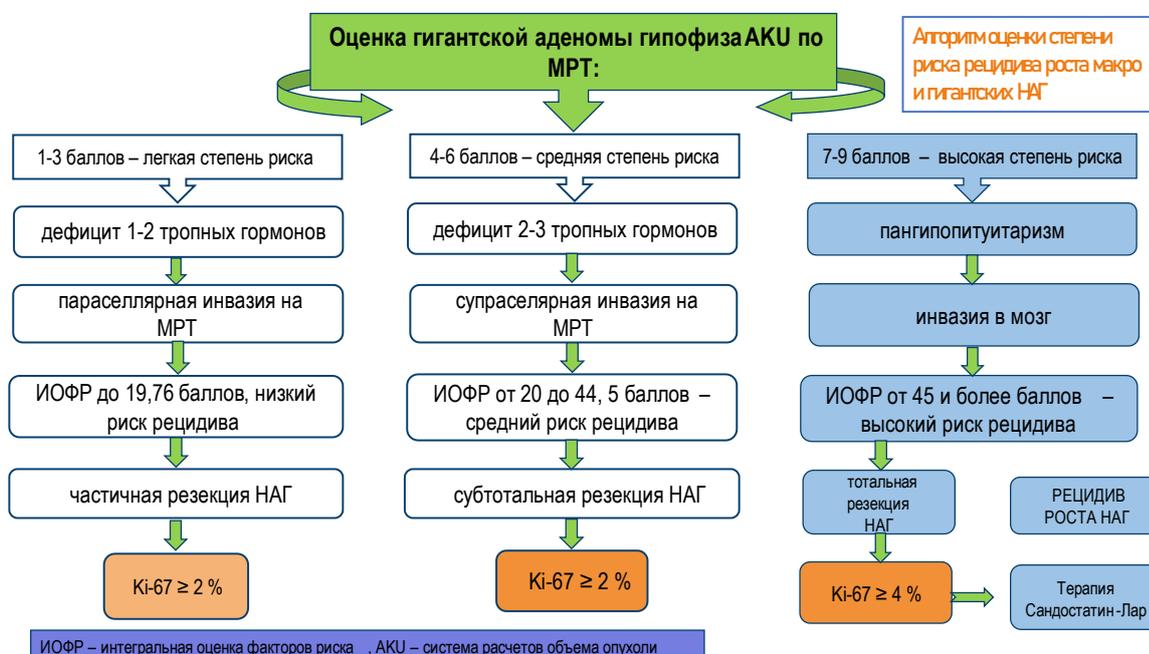
СД 2		%	НИП	ОР	ИО	мин	макс
		59,8					
Длительность болезни	До 1 года	18,12	1,118	3,18	1,45	1,52	3,18
	1 - 3 лет	39,23	0,865		3,12		
	3 - 5 лет	69,26	1,342		6,45		
	6 - 10 лет	78,27	1,765		5,23		
	10 лет и выше	89,27	1,287		3,22		

**Рис. 7. Интегральный анализ факторов риска рецидива роста опухоли в постоперационном периоде**

На основе проведенного анализа разработан алгоритм оценки риска рецидива макро- и гигантских НАГ (рис. 8) и вероятности развития рецидива (рис. 9).

Выводы:

1. Индекс мечения Ki-67  $\geq 4\%$  является наиболее надежным маркером пролиферативного потенциала опухоли.
2. Прролиферативные аденомы (экспрессия  $\geq 2$  маркеров) наблюдаются у 54% пациентов, что коррелирует с высоким риском рецидива.
3. Супраселлярная инвазия, индекс Ki-67 и длительность заболевания являются значимыми предикторами рецидива.



**Рис. 8. Мониторинг введения пациента с гигантскими НАГ**

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Размер поддиапазона
	НАГ	
Слабая вероятность	До 19, 76	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	20,0-44,59	Внимание
Высокая вероятность	45,0 и более	Неблагоприятный прогноз

Далее, определив общую сумму минимальных и максимальных значений баллов для каждого фактора риска, нами был разработан диапазон риска возникновения рецидива роста опухоли у пациентов с макро и гигантскими НАГ:

1. Наименьший - (для НАГ: до 19,76). Пациенты, для которых получена именно эта сумма баллов, относятся к группе с благоприятным прогнозом и риск возникновения рецидива роста опухоли у них небольшой.
2. Средний - (для НАГ: 20,0-44,59). У пациентов, попавших в этот поддиапазон, вероятность возникновения рецидива роста опухоли уже выше и они должны быть в центре внимания врачей.
3. Наибольший - (для НАГ: 45,0 и более ). В этом поддиапазоне влияние факторов риска максимальное и пациенты, попавшие в него, имеют неблагоприятный прогноз для рецидива роста опухоли.

Применив данную методику, можно оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия по снижению частоты рецидива роста опухоли у больных с макро и гигантскими НАГ в постоперационном периоде.

**Рис. 9. Вероятность степени развития рецидива роста опухоли**

## ВЫВОДЫ

1. Было выявлено, что наиболее часто у пациентов с гигантскими аденомами гипофиза встречалась функциональная гиперпролактинемия (62%/92%), вторичный гипогонадизм (42%/92%), пангипопитуитаризм (10%/73%), гипопитуитаризм (89%/70%), гемианопсия битемпоральная – (82%/51%), вторичный гипокортицизм (0%/46%), вторичная аменорея (40%/30.5%), изолированный ДГР (20%/58%), а также эндокринная энцефалопатия (16%/27%), ожирение (20%/28%) в 1 и 2 группах соответственно.

2. У всех пациентов с гигантскими аденомами гипофиза имеются ряд эндокринных (гипопитуитаризм, пангипопитуитаризм, бесплодие, аменорея), неврологических (поражение черепно-мозговых нервов, снижение мышечного тонуса, патологические рефлексы), офтальмологических симптомов (битемпоральная гемианопсия, скотомы, амавроз), которые зависят от роста, размеров опухолей и более выражены у пациентов с гигантскими НАГ и тотальным вариантом роста опухоли с инвазией.

3. Установлено, что наибольшую ценность для прогноза рецидива роста опухоли при НАГ имеют инвазия в мозг (3,34), супраселлярная инвазия (ОР=3,24), длительность заболевания (3,18), генетическая предрасположенность 78,78% (ОР=2,51).

4. Установлены значимые пороговые значения для p53 ( $\geq 2\%$ ; ДИ: 0,94). Наиболее надежным индивидуальным маркером для дифференциации макро НАГ и гигант НАГ выявляется индекс мечения Ki-67  $\geq 4\%$  (ДИ: 0,98).). Используя логистический регрессионный анализ (LRA), мы смогли показать, что все три критерия (Ki-67 ( $p < 0,001$ ); ОШ 5,2// p53 ( $p < 0,001$ ); ОШ 2,1// инвазивность ( $p < 0,001$ ); ОШ 8,2)) были значимы для группы с гигантскими НАГ и между ними выявлена достоверная корреляционная связь

( $p < 0.001$ ). Обнаружено, что у всех пациентов с гигантскими аденомами гипофиза отсутствие параселлярной инвазии ассоциировалось с более высокой частотой стабильности опухоли после лечения ( $p = 0,0389$ ; остаток по Пирсону = +3).

5. У 10 пациентов, получавших терапию Сандостатин Лар через 3 мес после ТАГ наблюдается стабильное сохранение средних размеров гипофиза. В то время как во 2 группе – без Сандостатина Лар- наблюдается тенденция к росту опухоли ( $p < 0,05$ ).

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 AT  
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER  
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOVA**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER  
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOVA**

**MIRTUKHTAEVA MALIKA BAKHTIYAROVNA**

**GIANT PITUITARY ADENOMA, CLINICAL AND DIAGNOSTIC  
ASPECTS, RISK FACTORS AND TREATMENT ISSUES**

**14.00.03 – Endocrinology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
of the doctor of philosophy (PhD) on medical sciences**

**TASHKENT – 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2021.4.PhD/Tib2210.**

The dissertation was prepared at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) and on the website of "ZiyoNet" information- educational portal at ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Scientific adviser:</b>	<b>Urmanova Yulduz Makhkamovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Shagzatova Barno Khabibullaevna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor <b>Nasirova Khurshida Kudratullaevna</b> Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers</b>

The defense of the dissertation will take place on « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 y., at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova, (registered No. \_\_\_\_\_), (100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02).

Abstract of the dissertation sent out on « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 year.

(mailing report №. \_\_\_\_\_ on « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 year).

**Z.Y. Khalimova**  
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**U.A. Mirsaidova**  
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Philosophy in Medical Sciences (PhD)

**G.A. Alimukhamedova**  
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** - to study the clinical and diagnostic characteristics of giant inactive pituitary adenomas and the role of risk factors in their growth and recurrence characteristics.

**The object of the study were** The object of the study were 151 patients with a confirmed diagnosis of pituitary adenoma (ICD10D35.2), who applied to the Russian Scientific and Practical Medical Center named after Acad. Y.Kh Turakulova for the period from 2021 to 2023.

### **Scientific novelty:**

Based on assessment of clinical presentation and neuroimaging characteristics of macro and giant inactive pituitary adenomas, nuclear expression of markers Ki-67 and p53 has been shown to predict recurrent growth of macro and giant inactive pituitary adenomas

Based on a comprehensive MRI assessment of the hypothalamic-pituitary-peripheral axis and pituitary gland, clinical and diagnostic criteria for the disease have been developed to characterize the characteristics of patients with giant pituitary adenomas;

based on the assessment of the features of the clinical picture of giant pituitary adenomas, the frequency of complications, the spectrum and their main symptom complexes, which allows us to emphasize the importance of clinical and neuroimaging symptoms of aggressiveness and develop management algorithms, as well as choose treatment tactics and predict the course of the disease.

**Implementation of study results.** The obtained results of timely diagnosis of patients suffering from macro- and giant NAG are implemented in practical health care:

*first scientific novelty:* for the first time based on the assessment of clinical and neuroimaging characteristics of macro- and giant non-functioning pituitary adenomas in the content of the guidelines "Use of somatostatin analogue (Sandostatin - LAR) in the treatment of macro- and giant inactive pituitary adenomas, "approved by order of the Ministry of Health of December 16, 2022 No. 8 n-r/1531, included proposals that the nuclear expression of markers Ki-67 and p53 predicts the recurrence of macro- and giant non-functioning pituitary adenomas. This proposal was put into practice by orders No. 6 of 03.07.2023 of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulov and No. 79 of 03.07.2023 of the Namangan Regional Endocrinological Dispensary (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of October 22, 2024 No. 07/46). *Social efficacy:* In the dynamics of patient follow-up, the effectiveness of Sandostatin LAR use in patients in the postoperative period for the prevention of tumor recurrence was demonstrated. The practical implementation of the scientific results obtained made it possible to introduce treatment that improves the quality of preventive services in medical institutions. Cost effectiveness: the average budget in the amount of 12,000,000 soums spent on inpatient treatment of this disease will be saved as a result of the effectiveness of the use of Sandostatin

Lar in patients in the postoperative period for the prevention of tumor recurrence during patient monitoring and the introduction of a treatment method that improves the quality of preventive services;

*the second scientific novelty:* Proposals for the first time proving the effectiveness of Sandostatin LAR in the drug treatment of giant dormant pituitary adenomas were included in the content of the guidelines "Use of somatostatin analogue (Sandostatin - LAR) in the treatment of macro- and giant inactive pituitary adenomas," approved by order of the Ministry of Health dated December 16, 2022 No. 8/1531. This proposal was put into practice by orders No. 6 of 03.07.2023 of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulov and No. 79 of 03.07.2023 of the Namangan Regional Endocrinological Dispensary (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of October 22, 2024 No. 07/46). *Social efficacy:* In the dynamics of patient follow-up, the effectiveness of Sandostatin LAR use in patients in the postoperative period for the prevention of tumor recurrence was demonstrated. The practical implementation of the scientific results obtained made it possible to introduce treatment that improves the quality of preventive services in medical institutions. *Cost effectiveness:* the average budget in the amount of 12,000,000 soums spent on inpatient treatment of this disease will be saved as a result of the effectiveness of the use of Sandostatin Lar in patients in the postoperative period for the prevention of tumor recurrence during patient monitoring and the introduction of a treatment method that improves the quality of preventive services;

*the third scientific novelty:* For the first time, the occurrence of giant pituitary adenomas in the Republic of Uzbekistan was studied according to the recommendations for 2021-2023, and proposals for the development of clinical and diagnostic criteria for the disease, which make it possible to characterize the characteristics of these patients based on a comprehensive assessment of the hypothalamic-pituitary-peripheral axis and MRI of the pituitary gland, are included in the content of the methodological recommendation "Use of somatostatin analogue (Sandostatin - LAR) in the treatment of macro- and giant inactive pituitary adenomas," approved by Order of the Ministry of Health on December 16, 2022 No. 8/1531. This proposal was put into practice by orders No. 6 of 03.07.2023 of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov and No. 79 of 03.07.2023 of the Namangan Regional Endocrinological Dispensary (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of October 22, 2024). *Social efficacy:* In the dynamics of patient follow-up, the effectiveness of Sandostatin LAR use in patients in the postoperative period for the prevention of tumor recurrence was demonstrated. The practical implementation of the scientific results obtained made it possible to introduce treatment that improves the quality of preventive services in medical institutions. *Cost effectiveness:* an average budget of 12,000,000 sum spent on the treatment of this disease in inpatient conditions will be economically beneficial as a result of the effectiveness of Sandostatin LAR in patients in the postoperative period for the prevention of tumor recurrence in the

dynamics of patient follow-up and the introduction of a treatment method that improves the quality of preventive services.

*fourth scientific novelty:* Proposals for emphasizing the meaning of clinical and neuroimaging signs of aggressiveness and developing management algorithms taking into account the peculiarities of the clinical picture of giant pituitary adenomas, the frequency of complications, the spectrum and assessment of their main symptom complexes, as well as the feasibility of choosing a treatment strategy and predicting the disease were included in the content of the guidelines "Use of somatostatin analogue (Sandostatin - LAR) in the treatment of macro- and giant inactive pituitary adenomas, "approved by order of the Ministry of Health of December 16, 2022 No. 8 n-r/1531. This proposal was put into practice by orders No. 6 of 03.07.2023 of the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulov and No. 79 of 03.07.2023 of the Namangan Regional Endocrinological Dispensary (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of October 22, 2024 No. 07/46). *Social efficacy:* In the dynamics of patient follow-up, the effectiveness of Sandostatin LAR use in patients in the postoperative period for the prevention of tumor recurrence was demonstrated. The practical implementation of the scientific results obtained made it possible to introduce treatment that improves the quality of preventive services in medical institutions. *Cost effectiveness:* the average budget in the amount of 12,000,000 soums spent on inpatient treatment of this disease will be saved as a result of the effectiveness of the use of Sandostatin Lar in patients in the postoperative period for the prevention of tumor recurrence during patient monitoring and the introduction of a treatment method that improves the quality of preventive services.

**Structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, a literature review, a chapter of materials and research methods, 2 chapters of own research and their discussions, conclusions, practical recommendations and a list of literature. The dissertation is presented on 124 pages of computer text.

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

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Урманова Ю.М., Миртухтаева М.Б., Ходжаева Ф.С. Роль маркеров пролиферации у пациентов с макро и гигантскими неактивными опухолями гипофиза в прогнозировании исходов. // Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – 2024. – №3 (5). – С. 138-143. (14.00.00; №25)

2. Mirtukhtaeva M.B., Khudaybergenov Sh.A., Saydakhmedova M.U., Urmanova Yu.M., Alieva D.A. Prognostic Value of Proliferation Markers Ki-67 and p53 in Patients with Recurrent Macro- and Giant Non-Functional Pituitary Tumors // Biomedical Journal of Sciences & Technical Research. – 2024. – Volume 54. – Issue 5. – P. 46470-46473 (14.00.00; (35) CrossRef)

3. Urmanova Yu.M., Mirtukhtaeva M.B., Khudaybergenov Sh.A., Khaydarova R.T., Alieva D.A., Yunusova Kh.R. Prognostic Role of Invasion and Proliferation Markers in Patients with Macro and Giant Non-Functional Pituitary Adenomas // Lupine online Journal of Medical Sciences. – 2024. – Volume 6. – Issue 5. – P. 694-698 (14.00.00; (23) SJIF 2023: 5.016)

4. Urmanova Yu.M., Mirtukhtaeva M.B. Immunohistochemical characteristics of patients with macro and giant inactive pituitary tumors // Asian Journal of Multidimensional Research. – 2023. – Volume 12. – Issue 5. – P. 55-62. (14.00.00; (23) SJIF 2022: 8.179)

5. Урманова Ю.М., Миртухтаева М.Б., Ходжаева Ф.С. Прогностическое значение инвазии и маркеров пролиферации у пациентов с макро и гигантскими неактивными опухолями гипофиза // Центрально-Азиатский эндокринологический журнал. – 2023. – Том 3, Номер 1. – С. 89-96. (14.00.00)

6. Урманова Ю.М., Миртухтаева М.Б. Клинико-гормональная характеристика пациентов макроаденомами гипофиза и гигантскими образованиями турецкого седла // «POLISH SCIENCE JOURNAL». – 2021. – №9(42). – С.105-111.

7. Миртухтаева М.Б., Худайбергенов Ш.А., Урманова Ю.М. On The Role Of Ki-67 and P53 Proliferation Markers in Patients with Recurrent Macro and Giant Inactive Pituitary Tumors // American Journal of Technology and Applied Sciences. – 2024. – Volume 21. – P. 1-6. (14.00.00; (23) SJIF 2024: 6.503)

**II бўлим (II часть; Part II)**

8. Миртухтаева М.Б., Худайбергенов Ш.А., Урманова Ю.М. Иммуногистохимическая характеристика макро и гигантских неактивных аденом гипофиза // European journal of science archives conferences series. – January-July 2024. – С. 62-65.

9. Миртухтаева М.Б., Урманова Ю.М. Особенности пред- и послеоперационной магнитно-резонансной томографии при неактивных

макроаденомах гипофиза // European journal of science archives conferences series. – Aachener, Germany 2023. – С. 20-22.

10. Urmanova Yu.M., Mirtukhtaeva M.B. The frequency of various giant pituitary adenomas on retrospective data // International Journal of Radiology & Radiation Therapy. – 2022. – Vol. 9. – Iss. 2. – P.38-40.

11. Mirtukhtaeva M.B., Urmanova Yu.M., Aliyeva D.A. Ophthalmic and Neurological Disorders in Patients with Giant Inactive Pituitary Adenomas Depending on the Nature of Tumor Growth // International Journal of Special Education. – 2022. – Vol. 37. – № 3. – P.14919-14926.

12. Urmanova Yu.M., Mirtukhtaeva M.B., Grossman A.B., Leekha N., Akbutaev A.M. The X-ray and neuroendocrine characteristic of macro and giant non-functional pituitary adenomas // International Journal of Radiology & Radiation Therapy. – 2022. – Vol. 9. – Iss. 1. – P.22-23.

13. Миртухтаева М.Б., Худайбергенов Ш.А., Урманова Ю.М. Поздняя постоперационная МРТ характеристика пациентов с неактивными макроаденомами гипофиза // Янги Ўзбекистон: Илмий тадқиқотлар. Анжуман материаллар тўплами. – Тошкент, феврал 2024. – 119-120-б.

14. Миртухтаева М.Б., Худайбергенов Ш.А., Урманова Ю.М. Ранняя постоперационная МРТ характеристика пациентов с неактивными макроаденомами гипофиза // Янги Ўзбекистон: Илмий тадқиқотлар. Анжуман материаллар тўплами. – Тошкент, феврал 2024. – 116-118-б.

15. Urmanova Yu., Mirtukhtaeva M., Khodgaeva F. Features of neuroendocrine, hormonal and ophthalmic complications of giant pituitary adenomas depending on the volume and growth of the tumor (data from a prospective study) // Endocrine Abstracts. 25<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, – 2023. – Vol 90. – EP776.

16. Миртухтаева М.Б., Урманова Ю.М., Ходжаева Ф.С. О значении инвазии и маркеров пролиферации у пациентов с макро и гигантскими неактивными опухолями гипофиза // Янги Ўзбекистон: Илмий тадқиқотлар. Анжуман материаллар тўплами. – Тошкент, апрел 2023. – 21-22-б.

17. Mirtukhtaeva M., Grossman A., Leekha N., Akbutaev A., Urmanova Yu. The efficiency of the treatment by Sandostatin-Lar in patients with non-functional pituitary macroadenomas // Endocrine Abstracts. 24<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, – 2022. – Vol 81. – EP767.

18. Mirtukhtaeva M., Urmanova Yu. The frequency of postoperative hypopituitarism in patients with non-functional pituitary adenomas (NFPA) after transnasal hypophysectomy // Endocrine Abstracts. 24<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, – 2022. – Vol 81. – EP833.

19. Урманова Ю.М., Миртухтаева М.Б. Клиническая характеристика манифестации различных аденом гипофиза // Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», Двадцяті Данилевські читання (4-5 березня 2021р.). – С. 219-220.

20. Mirtukhtaeva M., Leekha N., Nandy M., Ibragimov J., Akbutaev A., Urmanova Yu. The Frequency of Occurrence of the Macro and Giant Pituitary

Adenomas in Tashkent by Retrospective Data of the Appeal // Acta Scientific  
Surgical Research. – 2022. – Vol. 1. – Iss. 1. – P.01-05.