

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

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

ХОЛИКОВА АДЛИЯ ОМОНУЛЛАЕВНА

**СОМАТОТРОПИНОМАЛАР: КЛИНИК-ЭПИДЕМИОЛОГИК
ЖИҲАТЛАРИ, АСОРАТЛАРИНИНГ УЧРАШ ДАРАЖАСИ,
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ БЎЙИЧА ДАВОЛАШ
САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Холикова Адлия Омонуллаевна

Соматотропиномалар: клиник-эпидемиологик жиҳатлари, асоратларнинг учраш даражаси, Ўзбекистон Республикаси бўйича даволаш самарадорлигини баҳолаш..... 3

Холикова Адлия Омонуллаевна

Соматотропиномы: клинко-эпидемиологические аспекты, частота осложнений, оценка эффективности лечения по Республике Узбекистан..... 27

Kholikova Adlia Omonullaevna

Somatotropinomas: clinical and epidemiological aspects, the frequency of complications, assessment of the effectiveness of treatment in the Republic of Uzbekistan..... 51

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных научных работ
List of published scientific works 55

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

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

ХОЛИКОВА АДЛИЯ ОМОНУЛЛАЕВНА

**СОМАТОТРОПИНОМАЛАР: КЛИНИК-ЭПИДЕМИОЛОГИК
ЖИҲАТЛАРИ, АСОРАТЛАРИНИНГ УЧРАШ ДАРАЖАСИ,
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ БЎЙИЧА ДАВОЛАШ
САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.3.DSc/Tib 388 рақам билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий маслаҳатчи:

Халимова Замира Юсуфовна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Шагазатова Барно Хабибуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Акбаров Зоирхужа Собирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Махкамов Козим Эргашевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**А.И.Евдокимов номли Москва давлат тиббиёт
- стоматология Университети**

Диссертацияси ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг «_____» _____ 2019 й. соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2019 йил «_____» _____ куни тарқатилди
(2019 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А.Набиева

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

С.И. Исмаилов

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг актуаллиги ва долзарблиги. Акромегалия – гипофиз безидан ўсиш гормони (ЎГ) гиперсекрецияси ва инсулинга ўхшаш ўсиш омил-1 (ИЎЎО-1) миқдорининг ортиши натижасида организмда турли асоратлар ривожланиши ва юқори ўлим кўрсаткичи билан кечувчи оғир нейроэндокрин касаллик бўлиб, касалликнинг доимий адекват биокимёвий назорати организм фаолиятининг тикланиши билан бир вақтда бемор умрининг узайишига олиб келади. Акромегалиянинг тарқалиши 100000 аҳолига 3,8 дан 6,9 гача ҳолатни, бирламчи касалланиш 100000 аҳолига 0,28-0,4 оралиғини ташкил этишини кўрсатди¹. Акромегалиянинг нисбатан кам тарқалганлиги ва секин ривожланиши сабабли ташхислаш қийинлиги, скрининг текширувлар йўқлиги касалликда самарали ва рационал давони аниқлаш учун проспектив клиник таққослаш усуллари олиб боришни бироз қийинлаштиради. Шу сабабли ҳолатни критик баҳолашда, регионар ва популяцион ўзига хосликни аниқлаш ва унинг маҳаллий ечими, асосийси касалликнинг асоратларини олдини олиш чора-тадбирлари, эрта ташхислаш, ҳамда даволашнинг самарали усуллари аниқлашда акромегалия билан оғриган беморларнинг миллий ва минтақавий регистр дастурини тузиш актуал ҳисобланади.

Жаҳонда акромегалия эпидемиологияси, эрта ташхислаш, даволаш ва касаллик асоратларининг мониторинги самарадорлигига эришиш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бугунги кунда касалликнинг асоратланган шакллари учрашининг ошиши, акромегалияда ўлим кўрсаткичининг юқорилигига олиб келмоқда ва бу нейроэндокринология олдида турган муаммолардан бири ҳисобланади. Акромегалияда беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланиши ва касалликдан ўлим кўрсаткичининг камайиши асоратлар турига ва оғирлик даражасига ҳамда хавф омилларига боғлиқ бўлиб, асоратларга таъсир қилувчи омиллар касаллик намоён бўлиши ва кечишини оғирлаштиради. Шу сабабли касаллик асоратлари учрашини ва уларга таъсир қилувчи омилларни ўрганиш долзарб ҳисобланади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, эндокринологик касалликларни камайтириш борасида қатор вазифалар юклатилган. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...хасталанган беморларга ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, бирламчи тиббий ёрдам муассасалари моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини такомиллаштириш...»²га, ижтимоий ва тиббий хизмат сифатини яхшилашга алоҳида аҳамият берилган,

¹ Colao A, Grasso L, Giustina A, Melmed S, Chanson P. Nat Rev Dis Primers. Acromegaly. 2019

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

умумий касалланишни, шу жумладан ижтимоий аҳамиятга эга бўлган ва касалланган ҳолатда давлат ҳимоясига муҳтож бўлувчи эндокрин касалликлардан акромегалия билан касалланишни камайтиришга алоҳида эътибор берилган. Юқоридагилардан шуни хулоса қилиш мумкинки акромегалияда кўплаб ҳаёт учун муҳим аъзоларнинг прогрессив шикастланиши ҳисобига юқори ўлим ва ногиронлик кўрсаткичи билан кечади ҳамда текширув ва даво муолажаларига катта миқдордаги харажатни талаб қилади, бу ўз навбатида беморларга юқори квалификациян тиббий ёрдам кўрсатиш имкониятининг чегараланишига олиб келади. Юқорида келтирилганлар акромегалияда клиник-эпидемиологик текширув усулларининг актуал ва муҳимлиги билан бир вақтда Ўзбекистон Республикасида бундай беморларни динамик кузатувда, турли асоратлар учрашини аниқлашда ўсмани иммуноцитокимёвий ўрганиш усулининг муҳимлигини кўрсатади. Акромегалиядан касалланиш ва ўлим кўрсаткичлари бўйича олинган маълумотлар доимий равишда касаллик назоратини олиб бориш орқали даво самарадорлигини баҳолаш сарфланадиган харажатларни камайтириш билан бир вақтда бемор ҳаёт сифатини яхшилади.

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

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Акромегалия тарқалишини аниқлаш, асоратлар ривожланишини, ташхислаш ва даволаш усулларини баҳолашга қаратилган илмий изланишлар дунёнинг турли марказларида олиб борилган. Қуйидагиларни мисол қилиб келтириш мумкин: Department of Internal Medicine/Endocrine Section, University of Brescia, (Брешия, Италия); Veterans Affairs Medical Center (Мичиган, АҚШ); Endocrine Section, Department of Medicine, Santiago de Compostela University (Сантьяго, Испания); Division of Endocrinology and Metabolism, Ospedale San Luca, University of Milan (Милан, Италия); Department of Medicine, University of Illinois at Chicago (Чикаго, АҚШ); Department of Endocrinology, Garvan

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.iso.nbu.edu.cn; www.english.tau.ac.il; www.istanbulbilim.edu.tr; www.massachusetts.edu; www.mahidol.ac.th; www.english.tau.ac.il; www.marshall.edu; www.nih.gov; www.usp.br; www.uhn.ca; www.unc.edu; www.uh.edu; www.niddk.nih.gov; www.wisc.edu; www.jcu.cz; www.meduniwien.ac.at/web/; www.usp.br; www.endocrincentr.ru/; med.uz/endocrinology ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди

Institute of Medical Research, St. Vincents Hospital (Сидней, Австралия); Department of Medicine, Schlosspark Klinik (Берлин, Германия); and Cedars-Sinai Research Institute, University of California–Los Angeles School of Medicine (Лос-Анджелес, Калифорния); Neuroendocrine Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School (Бостон, АҚШ); Universite Paris Sud, (Орсе, Франция); Department of Endocrinology, Oxford Centre of Diabetes, Endocrinology & Metabolism, Churchill Hospital, Department of Endocrinology, Radcliffe Infirmary (Оксфорд, Буюк Британия) ва Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Акромегалия билан оғриган бемор ҳаёт сифатини ўрганиш, касаллик асоратларини эрта ташхислаш ва даволаш юзасидан қатор изланишлар олиб борилган: жумладан акромегалияни ташхислаш, жаррохлик ва консерватив даводаги муаммоларини ёндош касалликларга таъсири исботланган (Неврология институти, Огайо штати, АҚШ); акромегалия беморларида юрак қон томир асоратларини ташхислаш ва даволаш такомиллаштирилган (Миллий Университет, Испания; Федерико II Университети, Италия); акромегалияли беморларда қандли диабет ва глюкозага толерантлик бузилиши учраши ва ривожланишининг хавф омилларини очиқ берилган (Шарите тиббиёт Университети, Германия); акромегалия беморларда касалланиш ва ўлим кўрсаткичлари аниқланган (Милан Университети, Италия); гендер ва ёшга нисбатан акромелияда эндокрин тизим кўрсаткичлари ишлаб чиқилган (Рио-де-Жанейро Федерал университети, Бразилия); акромегалияда транссфеноидал хирургия натижалари аниқланган (Уэльс Университети, Буюк Британия); соматостатин аналогларини дозасини оширишнинг клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги ўрганилган (Орегон Университети, АҚШ); акромегалия асоратларининг тарқалиши ва олиб борилган даво усулларини самарадорлиги баҳоланган (Серебру Паулу Нимейера номидаги институт, Эстония; Орегон Университети, АҚШ); акромегалияни эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторинг тизими яратилган (Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда акромегалия эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш, асоратларини аниқлаш ва даволаш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда: акромегалия билан касалланган беморларни миллий регистрларини яратиш; касалликни асоратларини эрта ташхислаш ва мониторинг қилишнинг аҳамияти; касалликни даволашда комбинация усулларини баҳолаш; акромегалияни даволаш мезонлари бўйича таклифлар ишлаб чиқиш; акромегалия асоратларининг ўлим кўрсаткичига таъсирини ўрганиш; иммуногистокимёвий маркёрларни соматотропиномалардаги аҳамиятини баҳолаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда бугунги кунда дунёнинг турли мамлакатларида, жумладан Швецияда (Tjörnstrand A., 2014),

Англияда (Fernandez A., 2010), Бельгияда (Daly A.F., 2006), Исландияда (Agustsson T.T., 2015), Финляндияда (Raappana A., 2010) касалликнинг тарқалишини аниқлаш бўйича изланишлар олиб борилган. Охирги йилларда акромегалия асоратларини ўрганиш касалликнинг асоратланган шаклларида ўлим кўрсаткичининг юқорилигини кўрсатди. Юрак-қон томир тизими асоратлари 80% беморларда кузатилиб, 50 % ҳолларда бемор ўлимнинг сабаби ҳисобланади (Holdaway I.M., 2004, Ritvonen E., 2015). 20-80 % беморларда уйқудаги апноэ кузатилиб, тунги хуррак отиш ва кундузги уйқучанликка сабаб бўлади (Weiss V., Pivonello R. 2017). Метаболик асоратлар, жумладан қандли диабет 16-56 % гача учрайди ва касаллик кечувида алоҳида аҳамиятга эга (Alexoroulou O., 2014, Melmed S., 2013). Олимлар томонидан акромегалия асоратларининг учраш даражаси, уларни ташхислаш ва даволашга қаратилган текширувлар олиб борилган. Жумладан, кардиоваскуляр асоратларни (Colao A., 2004), акромегалияда тунги апное ҳолатини (Davi' M.V., 2007), касалликни даволашда замонавий препаратлардан янги препарат-пегвисомантни қўллашни (Giustina A., 2015) ўрганишган. Шунингдек, соматотропиномаларда молекуляр аспектларининг аҳамиятини (Pinto E.M., 2008), Ki-67 маркерининг соматотропинома ривожланишида ўсма пролифератив фаоллигига таъсирини кўрсатиб беришган (Botelho C.H., 2006). Сўнги ўн йилликда жаҳоннинг қуйидаги мамлакатларида, хусусан, Ўзбекистон (Холикова А.О., Халимова З.Ю., 2007), Россия (Молитвослова Н.Н., 2011), Испания (Mestron A., 2004), Бельгия (Вех М., 2007), Корея (Kwon O., 2013) давлатларида акромегалияли беморларнинг миллий регистри ташкил этилган бўлиб, бу беморларнинг иқтисодий шароити ва яшаш жойидан қатъий назар, уларга ихтисослашган тиббий ёрдам кўрсатиш имкониятлари яратилди.

Ўзбекистонда нейроэндокрин ўсмаларни эрта ташхислаш ва юқори технологияли даволаш бўйича изланишлар олиб борилмоқда. Гипофиз ва буйрак усти беги ўсмалари (Халимова З.Ю., 2000, 2017, 2018; Урманова Ю.М., 2015); гипофиз аденомасида хирургик даволаш йуллари (Махкамов К.Э., 2009, 2014); соматотропиномалар эпидемиологияси (Холикова А.О., 2007), кортикотропиномалар эпидемиологияси ва даволаш усуллари (Наримова Г.Д., 2018), гипофиз нофаол аденомасида оптимал даволаш усуллари (Холова Д.Ш., 2018) изланишларни мисол тариқасида келтириш мумкин.

Илмий адабиётлар маълумотлари ва тадқиқотлар таҳлилига кўра, акромегалия ва унинг асоратларини эрта аниқлаш, доимий мониторинг олиб бориш учун акромегалияли беморларнинг регистрини тузиш муҳим аҳамиятга эга. Акромегалияда асоратларининг келиб чиқиши ва ривожланишига таъсир этувчи омиллар, асоратларнинг оқибати бўйича кўплаб ечилмаган муаммолар мавжуд. Соматотроп ўсмаларнинг иммуногистокимёвий тавсифи, клиник-гормонал кўрсаткичларга асосан даволаш усуллари оптимал стратегияларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга. Шундан келиб чиқиб, акромегалия ва унинг асоратлари ҳамда асоратлар ривожланишига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш, мавжуд

ташхислаш ва даволаш усуллари баҳолаш, касаллик оқибатига таъсир килувчи сабабларни ўрганиш нейроэндокрин бузилишларда беморни оптимал олиб бориш имкониятини беради. Бу ўз навбатида, мазкур масалага йўналтирилган тадқиқотларни давом эттириш заруриятини кўрсатади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ИТСС-13.2 рақамли «Ўзбекистон Республикасида қандли диабет, акромегалия, қандсиз диабетли беморларнинг миллий регистрини тузишга қаратилган қандли диабет макроангиопатия асоратининг клиник-эпидемиологик ўзига хослиги ва унинг бошқа гипотамо-гипофизар бузилишлар билан биргаликда келиши» (2008-2010й.) таълим грант лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади акромегалияда касаллик ва унинг асоратларининг клиник-эпидемиологик қирраларини назарда тутган ҳолда Ўзбекистон Республикаси доирасида касалликни даволаш ва беморларни кузатиш ҳамда узоқ келажақда назорат олиб боришни мукамаллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ўзбекистон Республикасида акромегалиянинг охириги 12 йилдаги клиник ва эпидемиологик ҳолатини баҳолаш; беморларнинг электрон базасини яратиш, асоратларни ўз вақтида аниқлаш, даво самарадорлиги мониторинги ва касаллик оқибатини баҳолаш;

акромегалияни даволаш усуллари самарадорлигини халқаро стандартларга таққослаган ҳолатда баҳолаш, Ўзбекистон Республикаси шароитида рационал комбинирланган даво усуллари танлаб олиш ва даволаш меъзонларини ишлаб чиқиш;

гиперсоматотропинемия давомийлиги, гендер ва ёшга боғлиқлигини ўрганиш ва акромегалияда асоратлар учраш даражасини баҳолаш, касалликнинг ёмон оқибат билан тугалланишининг олдини олиш мақсадида асоратлар ривожланишининг олдини олиш мониторинги йўл харитасини яратиш;

акромегалия асоратларининг ривожланишида нейрогормонал ўзгаришларнинг аҳамиятини юрак-қон томир асоратлари мисолида баҳолаш;

соматотроп аденома тўқимасидан Ki-67 маркерини иммуногистохимёвий усул ёрдамида аниқлаш ва уни касаллик оқибатиларига прогностик аҳамиятини баҳолаш;

асоратлар ривожланишининг олдини олиш ва даво тактикасини танлашга мақсадли рационал ёндашиш учун Ki-67 маркерини математик моделини яратиш.

Текширув объекти сифатида 1971–2018 йилларда Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида амбулатор ёки стационар даволанган, шунингдек вилоят эндокринология диспансерларида назоратда турувчи ва акромегалия регистр дастурига рўйхатга олинган 18 ёшдан 75 ёшгача бўлган 526 та беморнинг ҳар йилги мониторинг ва ретроспектив маълумотлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида акромегалия эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторингини олиб бориш мақсадида ўсиш гормони ва бошқа гормонларни даражасини баҳолаш учун вена қон томиридан олинган веноз қон. Иммуноцитокимёвий текширувларини ўтказиш учун беморлардан операция жараёнида олинган ўсма таркибидан наъмуна олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун функционал тестлар, клиник, биокимёвий, нейроофтальмологик, рентгенологик, визуализацион, иммуноцитохимик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Акромегалиянинг гендер, ёш бўйича ўзига хос кечуви ва замонавий ташхислаш ҳамда даволаш усулларининг қулайлиги ва адекватлиги исботланган ва акромегалияли беморларни самарали даволаш мониторинги, асоратларини эрта аниқлаш, уларнинг касаллик оқибатида туганган ўрнини баҳолаш мақсадида «Акромегалия беморларини регистри» базаси яратилган ва Ўзбекистонда гипофиз соматотроп аденомали беморларнинг эпидемиологик, клиник, гормонал, визуализацион, иммуногистокимёвий кўрсаткичлари 12 йил олдинги ҳолат билан таққослама комплекс анализ олиб борилган;

соғлиқни сақлаш тизимининг турли босқичларида акромегалияли беморларни ташхислаш, даволаш самарадорлигини яқин ва узоқ келажакдаги натижалари ва кузатишда қўлланиладиган рационал усуллари такомиллаштирилган;

акромегалия асоратларини мониторинги йўл харитаси яратилган ва бемор жинси ва ёши, гиперсоматотропинемия давомийлиги, касаллик ёмон тугашига олиб келувчи хавф омилларини ўрганиш ҳисобига республикада акромегалия асоратларининг учраши ва ўзига хос кечиши аниқланган;

илк бор республикада гипофиз соматотроп аденомасини иммуногистокимёвий усули билан касаллик оқибатининг прогностик омили ҳамда ўсманинг агрессив инвазив ўсишини кўрсатувчи Ki 67 маркери аниқланган;

акромегалияда ўсма қайта ривожланишининг олдини олиш ва даволашнинг турли усулларини тўғри танлашга имкон берувчи математик модел яратилган;

кўплаб мултифактор анализлар юрак қон томир асоратлари келиб чиқишида ўсиш гормони кунлик ритмига боғлиқлиги кўрсатилган ва глюкозага толерантлик тести ўтказилганда ўсиш гормонининг камайиши акромегалиянинг фаоллиги ҳамда оқибатининг орасида боғлиқлик борлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

акромегалияли беморлар умрини узайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида яратилган маълумотлар базаси касалликни динамик кузатиш ҳамда асоратларни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш имкониятини беради;

акромегалияда мавжуд ташхислаш ва даволаш усулларининг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолашда, соғлиқни сақлаш тизимининг турли босқичларида ташхислаш қадамлари мукамаллаштирилган;

акромегалиянинг нафас йўллари асоратларини даволаш ва қиёсий ташхислашда Эпворт кундузги уйқучанликни баҳолаш шкаласидан фойдаланиш тавсия этилади;

касалликнинг прогностик агрессивлигини ва ўсма хавфлигини кўрсатувчи Ki 67 маркерини ишлаб чиқилган математик модел ёрдамида операциягача бўлган босқичда иммуногистокимёвий текширувлар ўтказмасдан туриб аниқлаш иқтисодий фойдалилигидан ташқари операциядан кейинги эрта даврда агрессив даво тактикаси қўллаш учун тавсия этилади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғри бўлиб қўлланилган усулларнинг замонавийлиги; уларга анкеталар тўлдириш, клиник, эпидемиологик, клиник-биокимёвий, гормонал, инструментал, нейроофтальмологик, иммуногистокимёвий ва статистик методларнинг етарлича беморларда ўтказилган. Олинган маълумотлар замонавий статистик усуллардан ҳисобланган корреляция коэффициенти R, Стьюдентнинг t критерияси, Фишер критерияси, SPSS математик статистик пакет, стандарт хатолик даражаси, детерминация коэффициенти билан ўрганилган ва халқаро ҳамда минтақавий изланиш натижалари билан таққосланган. Акромегалия ва унинг асоратларини эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторингини баҳолашдаги хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти. Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти Ўзбекистон Республикасида гипофиз соматотроп аденомаси асоратларининг жинсга, ёшга, гиперсоматропинемия давомийлигига боғлиқ ҳолда учраши ва ўзига хос кечуви, нохуш оқибатга олиб келувчи хавф омилларни аниқланганлиги ҳамда гипофиз соматотроп аденомасини иммуногистокимёвий усули билан Ki 67 ўсма маркери ёрдамида ўсманинг агрессив ўсиши ва оқибатини башорат қилиниши, ишлаб чиқилган математик модел ўсма жараёнининг оқибатини, ўсманинг қайта ўсишини олдини олиш ва турли даво усулларини танлаш имкони яратилганлиги билан изоҳланади.

Ki 67 маркерини математик модел ёрдамида баҳолаш операциягача бўлган даврда ўсманинг хавфлилик ва агрессивлик даражасини аниқлаш имкониятини беради. Тадқиқот ишининг амалий аҳамияти акромегалияли беморларни узоқ вақт олинган натижалар билан мониторинг асосида кузатиш касаллик асоратларини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш натижасида беморлар турмуш сифатини яхшилашга ва улар умрининг узайишига қаратилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Ўзбекистон Республикасида акромегалия ва унинг асоратлари ташхиси, даволаш ва кузатуви, касалликни қайта ривожланишининг олдини олиш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида:

«Акромегалияни ташхислаш ва даволаш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 9 апрелдаги 8н-р/120-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома

республикамизда акромегалияли беморларни ўз вақтида аниқлаш, даволаш, беморлар мониторингини олиб бориш, эпидемиологик кўрсаткичларини аниқлаштириш имконини берган;

«Гипофиз соматотроп аденомали касаллар мониторинг йўл харитаси» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 9 апрелдаги 8н-р/119-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома акромегалияли беморларнинг мониторингида соғлиқни сақлаш тизимининг турли даволаш ва ташхислаш муассасаларида босқичли ёрдам кўрсатиш орқали имкони берган;

акромегалия ташхислаш ва даволаш алгоритми ва беморлар мониторинг йўл харитаси бўйича ишлаб чиқилган таклиф ва тавсиялар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Тўрақулов Ё.Х. номидаги РИЭИТМ нейроэндокринология бўлими ва лабораториясига, Бухоро ва Навоий вилоят эндокрин диспансерлари амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 ноябрдаги 8н-з/190-сон маълумотномаси). Илмий тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши акромегалияли беморлар саломатлигини кузатиш, оғир асоратларни ўз вақтида аниқлаш, касалликдан ўлим ва ногиронлик ҳолатларининг камайишига эришилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур илмий тадқиқот иши натижалари 7 та халқаро ва 4 та республика доирасида ўтказилган илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 40 та илмий иш нашр этилган, шулардан 20 таси илмий мақола; Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, шундан 10 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертация таркиби ва ҳажми: Диссертация кириш қисм, олтита боб, хотима, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 200 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи бобида жаҳон миқёсида акромегалия бўйича олиб борилган тадқиқотлар йўналишлари таҳлили қилинган. Мазкур бобда гипофиз соматотроп аденомасидан ўсиш гормонининг сурункали гиперсекрецияси, касаллик этиопатогенезига оид саволлар кенг ёритиб берилган. Изланиш давомида акромегалия

асоратларининг учраш даражаси, уларнинг ривожланиш патогенези таҳлили қилинган, охириги консенсус тавсияларига мувофиқ ҳолда замонавий ташхислаш ва даволаш усулларига баҳо берилган ва мавжуд натижалар мазкур муаммо ўрганилган замонавий тадқиқот хулосалари билан таққосланган. Касаллик даво оқибатини башорат қилишда ўсма маркёрларининг тутган ўрни, соматотропиномаларни ташхислашга иммуногистохимёвий усулларга доир саволлар ўрганилган. Умуман олганда, биринчи бобда муаллиф томонидан ўз олдига қўйган вазифани ёритиш мақсадида консенсус қўлланмалар маълумотлари таҳлил қилинган ва турли олимлар томонидан олиб борилган тадқиқот ишлари таққослама таҳлили бажарилган.

Диссертациянинг «Тадқиқотнинг материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида 06.07.2018 да олинган №ВГУ00364 патент асосида янгиланган акромегалияли беморларнинг регистрга асосланган ҳолда текширилган беморлар маълумотлари акс эттирилган, вилоятлар бўйича аҳоли касалланишининг статистик маълумотлари келтирилган. Муаллиф диссертация мавзусига оид мавжуд жаҳон илмий адабиётлар маълумотларига, клиник қўлланмаларга таянган.

Клиник материал характеристикаси. Текширув объекти бўлиб ЎзР Вилоят эндокрин диспансерлари (ВЭД) назоратида турувчи 2006–2019 йиллар давомида Республикада акромегалия беморлар регистр рўйхатига киритилган гипофиз соматотроп аденомали 526 та бемор ҳисобланади, шулардан эркаклар –195 та (37,07%), аёллар – 331 та (62,93%) ни ташкил этади. Барча 526 та бемор кўрилган ва ҳар бирига 28 банддан иборат регистр анкета тўлдирилган. 396 та бемор Тўрақулов Ё.Х. номидаги ЎзР ССВ РИИАЭТ марказида текширувлардан ўтган, 210 та бемор марказ шароитида стационар даво муолажаларини олган.

Касалликнинг аҳоли орасида ёш ва жинсга боғлиқ ҳолда тарқалишини ўрганиш мақсадида беморлар қуйидаги гуруҳларга бўлинди (1-жадвал).

1- жадвал

ЎзР да акромегалия билан оғриган беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимоти

Бемор ёши	Жами		Эркаклар		Аёллар	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
24 ёшгача	31	5,89%	18	9,23%	13	3,93%
25-29	35	6,65%	14	7,18%	21	6,34%
30-34	57	10,84%	23	11,79%	34	10,27%
35-39	73	13,88%	22	11,28%	51	15,41%
40-49	137	26,05%	60	30,77%	77	23,26%
50-59	141	26,81%	45	23,08%	96	29,00%
60-69	37	7,03%	9	4,62%	28	8,46%
70 ёш ва юқори	15	2,85%	4	2,05%	11	3,32%
Жами	526	100	195	37,07	331	62,93

Касаллик кечши давомийлиги бўйича барча беморлар учта гуруҳга

ажратилди: касаллик давомийлиги бир неча ойдан 10 йилгача бўлган – 358 та касал (68%); 10–19 йил оралик давомийликда бўлган – 116 та касал (22%); давомийлиги 20 йилдан кўп бўлган – 52 та бемор (19%).

Мавжуд асоратларга қараб ҳам беморлар гуруҳларга ажратилган (Е.Ф.Марова, 1999, J.Wass, 2005, S.Melmed, 2008, 2013).

Тадқиқот усуллари: Барча 526 та беморларда қуйидагилар ўтказилган: умумклиник текширувлар; биокимёвий ва гормонал (гипофиз ва периферик безлар гормонларининг базал миқдори ҳамда ЎГ билан ИЎЎО-1 нинг суткалик ва функционал тестлардан кейинги миқдори аниқланган) текширув; рентгенологик (кўкрак қафаси, умуртқа поғонаси, турк эгари соҳасининг мақсадли рентгенографияси) ва гипоталамо-гипофизар соҳа КТ ёки МРТ си; ички аъзолар ва қалқонсимон безнинг, кичик чанок аъзолари ултратовуш; нейроофтальмологик текширувлар (кўриш ўткирлигини аниқлаш, кўз туби ва кўриш майдони ҳолатини баҳолаш), ЭхоКГ, денситометрия, колоноскопия.

Апноэ синдромини аниқлаш учун *Эворт кундузги уйқучанликни аниқлаш (ESS)* (Murray Johns, 1990й) шкаласидан фойдаланилди – бу саволнома сўнгги халқаро тавсияларга биноан қўлланилиб, инсоннинг кундузги ҳаёт тарзига уйқунинг таъсирини ўрганишга қаратилган бир неча саволлар кетма-кетлигидан иборат (Melmed S., 2013). Тўрақулов Ё.Х. номидаги РИИАЭТ марказида даволанган 29 та акромегалияли беморда Кі 67 ўсма маркери иммуногистохимёвий усул ёрдамида аниқланди. Транссфеноидал аденомэктомия (ТАГ) амалиётидан кейин барча беморларнинг ўсмасидан Кі 67 антигенини иммуногистохимёвий усул ёрдамида аниқлаш учун материал олинди.

Тадқиқот натижасида олинган натижалар Microsoft Excel ва статистика-6. компьютер программалари ёрдамида статистик қайта ишланди. Фарқлар ишончлилиги ($n > 12$) кузатувларда *боғланмаганлик оралигини Вилкоксон методи* ёрдамида, кузатувлар сони кам бўлганида ($n < 12$) *боғланмаганлик оралигини Фишер рандомизирланган компоненти* параметрик мезонлари ёрдамида, аниқлилик *даражаси Фишер-Ирвин мезонлари* асосида баҳоланди. Гуруҳлар орасидаги статистик фарқ $P < 0,05$, Спирмен корреляцион синфлари методлари ёрдамида баҳоланди. Кі 67 маркерининг прогностик даражаси математик модели *SPSS математик статистика* компьютер дастури ёрдамида қаторли ва қаторсиз математик модел билан баҳоланди.

Оладиган давосига қараб беморларни қуйидаги асосий гуруҳларга ажратилди: хирургик даво (ХД) олувчилар – 176 та, медикаментоз даволанувчилар (МД) – 176 та, нур билан даволанадиган беморлар (НД) – 161 тани ташкил қилди. Қўшимча комбинирланган даво олишига қараб асосий гуруҳлардан қуйидаги гуруҳчалар ажратилди. Фақат хирургик даво олувчи – 79 та бемор (15%); фақат нур терапия олганлар – 24 та бемор (4,6%); фақат медикаментоз даво – 176 та бемор (33,5%); хирургик даво + нур билан даволанган – 38 та бемор (7,2%); хирургик даво + медикаментоз даво – 60 та бемор (11,4%); нур билан даво + медикаментоз даво – 99 та бемор (18,8%) ни ташкил қилди.

Хирургик даво. Мазкур регистрда 177 та беморда оператив муолажа ўтказилган. 2010 йилгача ТАГ амалиётидан 8 таси Санкт-Петербургдаги

Ҳарбий тиббиёт академияси нейрохирургия бўлимида, 9 та беморда амалиёт Москва шаҳридаги Бурденко номидаги илмий тиббиёт марказида ва 13 та беморда Тошкент шаҳридаги Республика шошилич тиббиёт илмий марказида амалга оширилган. 2010 йилдан кейин беморлар асосан Ё.Х.Тўрақулов номидаги ЎзР ССВ РИЭИТ маркази нейрохирургия бўлимида хирургик даво олганлар (147 та беморда).

Нур билан даволаш. Кузатувдаги беморлардан 161 таси нур даво олганлар. Улардан 158 таси гипоталамо-гипофизар соҳага традицион гамма-нур терапияни конвергент усул билан 4–6 ҳафта ичида умумий дозада 5000–6000 рад дозада Республика онкология илмий марказида, вилоятлар ва Тошкент шаҳар онкология диспансерларида даволанганлар. 3 та бемор Германия ва Ҳиндистондаги марказларида стереотаксик радиохирургия олган.

Медикаментоз даво. Регистрда медикаментоз даво олувчи беморлар 176 тани ташкил этди ва улар дофамин агонист препаратларини қабул қилганлар. Ушбу гуруҳ препаратларидан парлодел, бромэргон, бромкриптин (кунлик дозаси 7,5- 12,5 мг), каберголин (2-3/ г ҳафтасига) қабул қилганлар.

Комбинирланган даво. Оладиган давосига қараб қуйидагича гуруҳларга бўлинган: хирургик даво + нур билан даволанган – 38 та бемор (7,2%); хирургик даво + медикаментоз даво – 60 та бемор (11,4%); нур билан даво + медикаментоз даво – 99 та бемор (18,8%).

Диссертациянинг «**Ўзбекистон Республикасида акромегалия эпидемиологияси (регистр бўйича 12 йиллик маълумотлар таҳлили)**» деб номланган учинчи бобида регистрдан олинган маълумотлар келтирилган. Ушбу регистр 2007 йили биринчи марта яратилган бўлиб беморларни бир маротаба рўйхатга киритиш билан чегараланган. Бугунги кундаги ЎзР акромегалия беморларининг регистри таккомиллаштирилиб янгитдан ишлаб чиқилди ва унга патент олинди. Янги регистр беморларни нафақат рўйхатга олишга, балки узок йиллар давомида кузатув ўтказишга, хар йили янги демографик маълумотлар олишга, касаллик асоратларини эрта ташхислашга ва мониторинг қилиш имкониятини беради. Регистр маълумотлари таҳлил қилинганда 01.01.2019 йил ҳолатига кўра Ўзбекистонда акромегалия билан 526 та бемор (эркаklar – 195 та, 37,07 %; аёллар – 331 та, 62,93 %) рўйхатга олинган. Сўнгги 12 йиллик кўрсаткичлар касаллик сонининг ошганини акс этади (2007 йилга нисбатан 2019 йилда беморлар сони 340 тага ошган). 2007–2018 йилларда янги аниқланган беморлар 186 тани ташкил қилган.

01.01.2019 йилда Ўзбекистонда акромегалия билан касалланиш 100 минг аҳолига нисбатан 1,6 тани ташкил қилган ва мамлакатимизнинг турли вилоятларида турлича кечган (Жиззах ва Қашқадарё вилоятида 100 минг аҳолига 0,7 та тўғри келса, Тошкент шаҳрида 3,7 га тенг). Акромегалия аниқланиши юқори бўлган ҳудудлар – Тошкент шаҳри (3,7), Тошкент вилояти (2,8), Хоразм вилояти (2,6), Навоий вилояти (2,4); аниқланиши паст бўлган ерлар – Жиззах (0,7), Қашқадарё (0,7), Андижон (0,8) ва Сурхондарё (0,8) вилоятлари. Адабиётларда келтирилган маълумотлар таҳлиliga кўра, акромегалия билан касалланиш прогнози 1330 тани ташкил этишини

инобатга олса, бугунги кунда 60 % беморларда касаллик ташхисланмаган. 2007 ва 2019 йиллардаги касалланиш кўрсаткичлари таққосланганда, унинг 100 минг аҳолига нисбатан 1,3 дан 1,6 га ошганлиги аниқланган. Акромегалия эркакларга нисбатан аёлларда кўп учрайди ва регистр асосида ўтказилган таҳлил ўн икки йил ичида бу кўрсаткичнинг 1:1,3 дан 1:1,7 га ошганлиги кўрсатади. Акромегалиянинг ёшга боғлиқ ҳолда тарқалишини ўрганилганда, 2018 йилда 40–59 ёш орасида касаллик тарқалиши бўйича энг юқори (52,8%) натижа олинган. 40-49 ёш орасида касалланиш (26%) ва 50-59 ёшда ҳам юқори кўрсаткичда сақланади (26,8%).

ЎзР Давлат Департаменти 2018 йил январь–декабрь маълумотларига кўра 154.7 ўлим қайд қилинган бўлиб, ўлим кўрсаткичи 4,7 промилни ташкил этган. 2018 йил 6 та бемор вафот этган ва акромегалиядан ўлим кўрсаткичи 0,02 промилга тенгдир. Халқаро статистик маълумотлар таҳлил қилинганда, акромегалиядан ўлим асосий популяцияга нисбатан 2 маротаба кўп кузатилган (Lugo G, 2012 йил, Melmed S, 2014 йил) ва бу шуни кўрсатадики, акромегалияли беморларнинг мутахассислар томонидан кузатуви тўла олиб борилмайди ва касалликдан келиб чиққан ўлим сабаби тўла ёритиб берилмайди.

Ўрганиш олиб борилган 526 та бемор касаллик ташхисланиш вақтига қараб, таққослама таҳлил ўтказиш учун, шартли равишда икки гуруҳга бўлинган. 1-гуруҳда касаллик ташхиси 2007 йилга қадар бўлган муддатда (жами 324 та касал, шундан эркаклар –116 та, аёллар – 208 та), 2-гуруҳда 2007–2018 йиллар оралиғида (жами 202 та касал, шундан эркаклар – 79 та, аёллар – 123 та) қўйилган. Иккала гуруҳ клиник ва биокимёвий кўрсаткичлари ўзаро таққосланганида қуйидаги фарқлар аниқланган: беморларнинг биринчи шикоятлари хисобланган бош оғриғи (1-гуруҳда – $92,6 \pm 1,5$ %, 2-гуруҳда – $93,6 \pm 1,7$ %), юз ва кўлларда шиш кузатилиши (1-гуруҳда – $75,9 \pm 2,5$ %, 2 –гуруҳда – $84,7 \pm 2,6$ %), кўл ва оёқлар кўполлашуви (1-гуруҳда – $76,9 \pm 2,5$ %, 2-гуруҳда – $78,2 \pm 2,6$ %), бошқа шикоятлар бўйича эрта ва кечки гуруҳлар орасида деярли фарқ кузатилмаган. РИИАЭТ маркази ва ВЭД мутахассисларининг аҳоли орасида тушунтириш ишларини олиб боргани хисобига сўнгги 12 йиллик давр мобайнида беморларнинг умумий амалиёт шифокорларига (УАШ) мурожаати ошиши кузатилган (12,7 % дан 34,4 % га ошган, $p < 0,01$) ҳамда эндокринологга мурожаати (21,9 % дан 36,1 %, $p < 0,01$) кўпайгани аниқланган. Беморларнинг бошқа профил мутахассисларига – гинеколог, невропатолог, нефролог, уролог, окулист, ревматолог ва дантист мурожаати камайган (1-гр. – 76,3 %; 2-гр. – 63,9 %).

Регистр таҳлили ўтказилганда ташхисининг кечикиб қўйилиши 50,9 % беморларда 4-6 йилни ташкил қилган. Акромегалия ташхисининг кечикиб қўйилиши 1-гуруҳда: 52,5 % беморларда 4-6 йилни, 37,9 %да -7-9 йилни, ва 9,6 %-1-3 йилни ташкил қилган. 2-гуруҳда ташхисининг кечикиб қўйилиш даври қисқарган бўлиб, ушбу давр оралиғи 1-3 йил бўлган беморлар сони ошиб (1-гуруҳда 9,6 %, 2-гуруҳда –15,5 %, $p < 0,01$) , 7-9 йилга кечикиб ташхисланиши аксинча, камайган (1-гуруҳда – 37,9%, 2-гуруҳда – 32,7%, $p < 0,05$). Юқорида

келтирилган маълумотлар клиник шифокорлар ва аҳолига яқин бўлган умумий амалиёт шифокорларининг орасида акромегалия касаллиги бўйича билимларини ошириш заруратини кўрсатади, шу йўл билан касалликнинг кечикиб ташхисланиши ва нохуш оқибатларининг олдини олиш мумкин.

12 йил давомида касаллик асоратларининг учраш даражаси ўрганилган, унга кўра 1-гуруҳда юқори сонда артериал гипертензия (АГ)(1гр. – 68,2±2,6 %, 2-гр. – 45,1±3,5 %, $p<0,001$), қандли диабет (ҚД) (1гр. – 34,6±2,9 %, 2-гр. – 20,8±2,9 %, $p<0,001$), кардиомиопатия (1-гр. – 69,4±2,6 %, 2-гр. – 43,6±3,5 %, $p<0,001$), ЮИК(1гр. – 45,7±2,8 %, 2-гр. – 22,8±3 %, $p<0,001$), гипогонадизм (1-гр. – 45,7±2,8 %, 2-гр. – 27,2±3,1 %, $p<0,001$), гипопитуитаризм (1-гр. – 60,8±2,7%, 2-гр. – 30,2±3,2 %, $p<0,001$), остеопороз (1-гр. – 62,7±2,8 %, 2-гр. – 49,1±3,1 %, $p<0,001$) ва ўсмалар (1-гр. – 39,8±2,7 %, 2-гр. – 13,9±2,4 %, $p<0,001$) аниқланган. 2-гуруҳда энцефалопатия (1-гр. – 44,4±2,8 %, 2-гр. – 55,3±3,5 %, $p<0,01$) ва глюкозага толерантлик бузилиши (1-гр. – 25,0±2,4 %, 2-гр. – 27,7±3,1 %, $p<0,001$) 1-гуруҳга нисбатан юқорилиги аниқланган.

Бу бобда акромегалияли беморларда замонавий ташхислаш ва даволаш усулларининг қўлланилганлик даражаси баҳоланган. Аввалги олиб борилган тадқиқот ишида (Холикова А.О., 2007г) КТ/МРТ текширув усули ўтказиш имкониятининг камлиги ва қиммат нарҳда эканлиги сабабли атиги 58,8% беморлар бу текширувдан ўтган. Бугунги кунда ҳукуматимизнинг тиббиёт соҳасига қаратилган сайл-ҳаракатлари сабабли, мамлакатимизнинг барча вилоятларида МРТ/КТ текширувлари мавжудлиги ҳисобига 2-гуруҳдаги барча (100%) беморларни кузатув давомида йилига 2 маротаба МРТ қилинади. Бу эса соматотропиномани эрта микроаденома даврида ташхислаш имконини беради. 1-гуруҳда микроаденома 1,5 % ҳолларда аниқланган бўлса, 2- гуруҳда 1,5 баробарга ошган ва 4,7% ($p<0,01$) ни ташкил қилган. Макроаденомалар иккала гуруҳ орасида ҳам юқори частотада (38,4 % ва 47,8 %) учраган, гигант аденомаларнинг 2-гуруҳда камайиши кузатилган (21,3 % дан 16,6 % га, $p<0,05$) ва мезоаденома босқичида аниқланиши 4,9 % дан 12,9 % га ошган. Касаллик давомийлиги 1-гуруҳда узоқ кечганлиги сабабли, уларда иккиламчи бўш турк эгари синдроми кўп кузатилган (20,9% ва 3,6%) ва бу касалликнинг ўн йилдан узоқ давомийликда кечиби ҳамда беморларнинг нур терапия олганлиги билан боғлиқ.

Акромегалияни асосий диагностик маркерларлардан – ЎГ ва ИЎЎО-1 миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, юқори миқдордаги ЎГ (42,6±3,4 mUI/l) ва ИЎЎО-1 (726,4±29 ng/ml) гипофиз гигант аденомасига хос бўлган, ундан кейин ЎГ (29,9±1,8 mUI/l) ва ИЎЎО-1 (585,6±15,8ng/ml) макроаденома ҳамда мезоаденомаларга ЎГ (27,4±3,3mUI/l) ва ИЎЎО-1(536,4±31,4ng/ml) аниқланган. Микроаденомаларда юқоридагиларга нисбатан паст гормонал кўрсаткичлар аниқланган (ЎГ –18,1±4,5 mUI/l и ИЎЎО-1 – 480,0±45,3 ng/ml). Макроаденома, гигант ўсмалар билан ЎГ орасида тўғри корреляцион боғланиш аниқланди ва ЎГ ($r=0,36$, $p<0,01$ и $r=0,24$, $p<0,05$), ИЎЎО-1 ($r=0,35$, $p<0,01$ и $r=0,21$, $p<0,05$) ташкил қилган. Бу ҳолатларда ЎГ миқдори (49,72±5,6 mUI/l, эркаларда – 43,06±4,3 mUI/l) ва ИЎЎО-1 (эркаларда – 665,12±32,5 ng/ml, аёлларда – 849,52±43,8 ng/ml)миқдори аёлларда эркаларга нисбатан

юқори бўлган.

Маълумки, ЎГ ни миқдорининг ёшга мос равишда ўзгариш вариацияси мавжуд бўлиб, ёш ошиб бориши билан ЎГ пасаяди. Бу боғлиқлик бизнинг тадқиқотимизда бошқача кўринишга эга бўлди, яъни касалликнинг юқори фаоллиги (ЎГ – $52,21 \pm 8,6 \text{ mUI/l}$, ИЎЎО-1- $977,7 \pm 54,1 \text{ ng/ml}$) 30–49 ёш оралиғига тўғри келиб, шу ёш оралиғида касаллик юқори частотада тарқалиши билан мос келган.

Сўнгги 12 йиллик давр мобайнидаги замонавий даволаш усуллари таққосланганида, 2007 йилга қадар даволашда етакчи ўринни медикаментоз дофамин агонистлари билан монотерапия (45 %) ва нур терапия (30 %) эгаллаб, ТАГ атиги 8,8 % беморларда ўтказилган. 2018 йилга келиб ситуацион ҳолат яхшилانган ва юқори технологияли даволаш усулларни қўллаш 32,7 % беморда тадбиқ қилинган, нур билан ва медикаментоз даволаш мос равишда – (24,3 %) ва (33,5 %) гача камайган, оператив даво олганлар сони ошган (8,8 % дан 32,7 % гача, 4 баробар ошган). Замонавий хирургик даволаш усуллариининг жорий этилиши Ўзбекистонда акромегалиянининг оқибатини яхшилашга қаратилган улкан қадам бўлиб, унинг жорий қилиниши акромегалиянинг асоратланган шакллариининг камайишига олиб келади.

Даво турига қараб ЎГ ва ИЎЎО-1 миқдори кўра даво самардорлиги баҳоланди (2-жадвал).

2-жадвал

Акромегалия беморларда даво турига қараб ЎГ ва ИЎЎО-1 миқдори

Гуруҳлар	ЎГ нинг базал миқдори (mUI/l)	ИЎЎО-1 миқдори (ng/ml)
Медикаментоз (n=176)	$47,3 \pm 2^{***}$	$745 \pm 15,8^{***}$
Нур терапия (n=24)	$8,64 \pm 1,81^{***}$	$440,7 \pm 16,7^{***}$
Хирургик даво (n=79)	$6,5 \pm 0,7^*$	$407,9 \pm 14,8^{**}$
Комбинирланган (хир.+нур.) (n=38)	$4,19 \pm 0,8^*$	$368,2 \pm 23,9^*$
Комбинирланган (хир.+мед.) (n=60)	$5,7 \pm 0,5$	$324,4 \pm 18,2^*$
Комбинирланган (нур.+мед.) (n=99)	$5,9 \pm 1,1$	$409,2 \pm 20,4^{**}$
Назорат гуруҳи (n=20)	$5,4 \pm 1,9$	$221,6 \pm 57,1$

Изоҳ: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Жадвалдан акс этишига кўра, юқори миқдорда ЎГ медикаментоз даволанувчи беморларда аниқланган (ЎГ – $47,3 \pm 2 \text{ mUI/l}$, $p < 0,001$; ва ИЎЎО-1 – $745 \pm 15,8 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$). Нур терапия билан даволанувчиларда ЎГ нормал кўрсаткичларгача ($8,64 \pm 1,81 \text{ mUI/l}$, $p < 0,001$) камайган, лекин назорат гуруҳига таққосланганда, нисбатан баландлигича сақланган. Хирургик даводан кейин бир йил ичида ЎГ миқдори ишончли равишда камайган – $6,5 \pm 0,7 \text{ mUI/l}$, $p < 0,001$), бўлишига қарамасдан ИЎЎО-1 миқдори ($407,9 \pm 14,8 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$) персистирланган юқори ҳолатда сақланган. Даволашнинг яқин (6 ой) ва узок келажақда (10 йил) самардорлиги 3-жадвалда тасвирланган.

3-жадвал

Давонинг яқин келажакдаги гормонал фаолликка кўра баҳолаш

Гормонал кўрсаткичлар	Давогача	6 ойдан кейин
Оператив даво, n=177		
ЎГ нининг базал миқдори, mUI/l	41,5±8,7	9,5±0,7***
ИЎЎО-1 миқдори, ng/ml	620,9±24,8	490,9±14,8***
Клиник фаоллик, %	100	56,5
Нур билан даволаш, n=137		
ЎГ нининг базал миқдори, mUI/l	56,8±9,1	43,4±1,8**
ИЎЎО-1 миқдори, ng/ml	644,5±18,8	582,5±19,3*
Клиник фаоллик, %	100	87,6
Медикаментоз терапия, n=196		
ЎГ нининг базал миқдори, mUI/l	61,4±8,9	55,2±5,3
ИЎЎО-1 миқдори, ng/ml	672,2±21,5	596,7±11,5
Клиник фаоллик, %	100	100

Изох: *-p<0,05; **-p<0,014; *** p<0,001.

3-жадвалдан кузатиш мумкинки, 56,5 % беморларда операциядан 6 ойдан кейин касаллик клиник фаоллиги (кўл, оёқ ва юздаги шишлар, кафт ва панжалар ўсиши) камайган. ЎГ миқдори даражаси ишончли камайган (41,5±8,7 mUI/l дан 9,5±0,7mUI/l гача, p<0,001) ҳамда ИЎЎО-1 миқдори ҳам ишончли камайган (620,9±24,8 ng/ml дан 490,9±14,8 ng/ml гача, p<0,001). Кузатилган 177 та беморлардан 17 тасида (9,8 %) операциядан кейинги 1-2 йил ичида рецидив ривожланган ва такрор қайта операция амалиёти бажарилган. 38 та беморда (7,2 %) ўсманинг инвазив ўсиши кузатилиб, улар нур даво олганлар; 60 та бемор (11,4 %) фақат медикаментоз даволанганлиги сабабли, касалликнинг тўлиқ ремиссиясига эришилмаган.

Халқаро тавсияларга таянган ҳолда даволашнинг узоқ муддатдаги самарадорлиги мазкур тадқиқот давомида баҳоланди (Katznelson L., 2014г) (4-жадвал).

4-жадвал

Узоқ давомийликда даво самардорлигини баҳолаш (10 йил)

Ремиссия мезонлари	Хир, % n=20	Хир+нур, % n=20	Хир_мед, % n=20	Нур,% n=20	Нур+_мед,% n=20	Мед(%) n=20
Клиник фаолликни кўрсатучи клиник белгиларнинг йўқлиги	100	100	100	95	100	10
Базал ЎГ ≤ 2,5 нг/мл	85	100 *	100	85	100 *	0
ГТБТ фониди ЎГ <1 нг / мл минимал миқдори	70	90*	90*	65	95**	0
Нормал ИЎЎО-1, ng/ml	55	80 **	90**	65	95 **	0
Гипопитуитаризм ривожланиши	20	80***	15***	95	80*	80

Изох: *-p<0,05; **-p<0,014; *** p<0,001.

Хирургик даводан кейин узоқ муддатли давомийликда 55 % ҳолатда

ремиссияга эришилган, унга қўшимча нур даволаш қўлланилганида ремиссиянинг 80 % гача ошишига олиб келган, лекин бу вазиятда 80 % беморларда гипопитуитаризм ривожланган (**p<0,001). Операциядан кейин беморларга медикаментоз даво тавсия қилинганида 90 % беморларда (**p<0,001) ремиссияга эришилган, жумладан соматостатин (соматулин) билан дофамин агонистлари бирга қўлланилганида тўла ремиссияга эришиш мумкин.

Диссертациянинг «**Акромегалиянинг асоратлари эпидемиологияси ва уларнинг кечувини оғирлаштирадиган хавф омиллари**» деб номланган тўртинчи бобда Республикада асоратлар учраш даражаси, уларнинг жинс ва бемор ёши, касаллик давомийлиги ва қўлланилаётган даво усули орасидаги боғлиқлик ўрганилган.

Текширув натижаларида ЎзРда акромегалияли беморлар орасида эндокрин-метаболик (ЭМА) (94,5 %) ва таянч ҳаракат тизими асоратлари (ТХТА) (82,9 %) етакчи ўринни эгаллаган, 66,3 % беморлар юрак-қон томир асоратларидан (ЮҚТА) азият чекишлари аниқланди. Деярли ҳар учта бемордан биттасида респиратор асоратлар (РА) (34,9 %) ва ўсмалар (34,4 %) аниқланган. Умумлаштириб айтиш мумкинки, ЎзР акромегалиянинг асоратланган шакллари юқорилиги аниқланган.

Асоратларни гендер фарқланиши ўрганилганида, эркакларда ЮҚТА (66,5 %, p<0,01) ва РА (41,8 %, p<0,01), аёллар орасида – турли неоплазиялар (34,1 %, p<0,001) ва ТХТА (82,5 %, p<0,01) учраши кўп қайд қилинган. Корреляцион боғлиқлик ўрганилганида, эркак жинси билан РА орасида (r=0,1, p<0,05), аёл жинси билан неоплазиялар орасида тўғри корреляция мавжудлигини аниқланган (r=0,15, p<0,05).

Бемор ёшига қараб асоратлар ривожланиши ўрганилганида, 30 ёшгача бўлган ёшдаги беморларда барча асоратлар нисбатан кам учраши аниқланди. Бемор ёши катталаниши билан асоратлар учрашиши ҳам ошади ва энг кўп миқдорда 50 ёшдан ошган беморларда аниқланган. Бунда, гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ ўрнатилган: ЮҚТА (1-гр. – 30,3±5,7 %, 2-гр. – 64,7%±2,9, p<0,001, 3-гр. – 80,8±2,8 %, p<0,001), РА (1-гр. – 16,9±4,7 %, 2-гр. – 28,9±2,8 %, p<0,05, 3-гр. – 49,2±3,6 %, p<0,001) ва неоплазиялар (1-гр. – 9,1±3,6 %, 2-гр. – 22,2±2,6 %, p<0,01, 3-гр. – 44,6±1,1 %, p<0,001). ЭМА (1-гр. – 93,3±4,6 %, 2-гр. – 95,1±2,6 %, p<0,001, 3-гр. – 97,4±3,6 %, p<0,001) ва ТХТА (1-гр. – 72,7±5,5 %, 2-гр. – 82,7±2,3%, p<0,05, 3-гр. – 86,5±2,5%, p<0,01) барча гуруҳларда юқори учраши кузатилган бўлсада, ёшга нисбатан ошиб бориши кузатилади.

Акромегалия касаллиги давомийлиги билан боғлиқ асоратлар ривожланишини таққослама ўрганиш учун беморларни куйидаги 3 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳда касаллик давомийлиги 1 йилдан 9 йилгача, 2-гуруҳда 10-19 йил, 3-гуруҳда 20 йил ва ундан кўпроқ. Биринчи гуруҳда ЭМА (93±1,4 %) ва ТХТА (84,9±1,9 %) юқорилиги аниқланган. Касаллик давомийлиги ортиши билан асоратлари учраши ҳам параллел ошиши кузатилди ва 1-чи ва 2-чи гуруҳларда ЮҚТА (1-гр. – 56,3±2,6 %, 2-гр. – 87,1±3,1 %, p<0,001, 3-гр. – 88,5±4,5 %, p<0,001), РА (1-гр. – 32±2,5 %, 2-гр. – 41,4±4,6 %, p<0,05, 3-гр. – 40,4±6,9 %) ва неоплазиялар (1-гр. – 19±2,1 %, 2-гр. – 43,1±4,6 %, p<0,001, 3-гр. – 63,5±3,3%, p<0,001) ошиб

борган.

Қўлланилган даво усули самарадорлигини баҳолаш учун, турли усуллар билан даволанган беморларда асоратлар учраши ўрганилди. Олинган натижаларга кўра оператив даволанган беморларда бошқа даволаш усулларига нибатан асоратлар ишончли кам кузатилган. Оператив даволанган беморларда ЮҚТА (37,3 %, $p < 0,001$), РА (5,6 %, $p < 0,001$) ва неоплазиялар (7 %, $p < 0,001$) кузатилди. Нур терапия олган беморларда энг юқори ЮҚТА 86,2 % ($p < 0,05$) ва ЭМА (99,2 %) ташкил этган; медикаментоз даволанаётганларда бошқа гуруҳларга қараганда, барча асоратлар кўп аниқланган, масалан: РА (64,8 %, $p < 0,001$) ва ТХТА (97,2 %, $p < 0,001$), ЭМА (96,6 %) ва ЮҚТА (78,4 %). Медикаментоз ва нур билан монотерапия олувчиларда ўсма ҳосилалари кўп кузатилган (41,5 %).

Диссертациянинг «**Акромегалия юрак-қон томир асоратлари ривожланишининг нейрогормонал асослари**» деб номланган бешинчи бобида асоратларлар ривожланишида ЎГ нинг ритмик секрецияси ва ГТБТда фониди унинг пасайишининг таъсири ўрганилган. Бундан ташқари эндокрин узгаришларнинг асоратлар ривожланишидаги ўрни ҳам ўрганилган. Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва ўлим орасида тўғри корреляцион боғланиш аниқланганлини ($r = 0,09$, $p < 0,05$) ва ушбу асоратлар кенг тарқалганлигини ҳисобга олиб, ЮҚТА мисолида юқоридаги параметрларни баҳоладик. Акромегалияли касалларда нейроэндокрин ҳолатни ва ЎГ нинг секретор ритмини ўрганишда беморлар икки гуруҳга ажратилди ва соғлом назорат гуруҳи билан солиштирилди: 1-гур. – ЮҚТА кузатилган 20 та бемор; 2-гур. – ЮҚТА кузатилмаган 20 та бемор; соғлом назорат гуруҳи (15 одамлар орасида).

Беморлар гормонал ҳолати таҳлили натижалари ЮҚТА кузатилган беморларда ЮҚТА кузатилмаган беморлардан фарқли кўрсаткичларни кўрсатган. Гонадотропинлар миқдори натижалари ЮҚТА кузатилган беморда назорат гуруҳига нисбатан паст кўрсаткичларда аниқланган. Ушбу ўзгаришлар эркакларда ҳам (ФСГ – $1,93 \pm 0,7$ мМ/л, $p < 0,05$; ЛГ – $2,7 \pm 0,6$ мМ/л, $p < 0,05$), аёлларда ҳам (ФСГ – $5,7 \pm 1$ мМ/л, $p < 0,05$; ЛГ – $4,7 \pm 1$ мМ/л, $p < 0,05$) кузатилган. Гипогонадотропинемия эркакларда тестостерон камлиги билан ($3,3 \pm 0,9$ нмоль/л, $p < 0,001$) ва аёлларда гипоэстрогенемия ($52,2 \pm 8,8$ pg/ml, $p < 0,001$) билан кечган. Бундан ташқари, бемор аёлларда гиперпролактинемия қайд қилинган ($16,8 \pm 2,4$ pg/ml, $p < 0,05$). ЮҚТА кузатилган беморларда назорат гуруҳи ва ЮҚТА кузатилмаган беморларга қараганда ТТГ миқдори ($0,1 \pm 0,04$ мМ/л, $p < 0,01$) ва кортизол миқдори ($433,7 \pm 33,3$ нмоль/л) паст кўрсаткичларга эканлиги аниқланган. Хулоса қилиб айтганда, юрак-қон томир асоратлари кузатилган беморларда касаллик гиперпролактинемия, гипогонадотропинемия ва гипопитуитаризм билан кечган.

ЮҚТА кузатилган эркак беморларда ЎГ нинг кунлик секреция ритми ўрганишлари натижасида ЎГ нинг кун давомидаги миқдори ($55 - 81 - 105,5 - 62$ мUI/л, $p < 0,01$), ЮҚТА кузатилмаган беморларга ($24,4 - 22,4 - 23,6 - 24,9$ мUI/л) нисбатан баланд бўлган. ЮҚТА кузатилган беморларда ЎГ нинг кундузги патологик пик ритми хос бўлиб, юрак-қон томир асоратлари кузатилмаган

беморларда ҳамда назорат гуруҳида бундай ўзгариш аниқланмаган. Қисқача қилиб айтганда, акромегалияда жинсга боғлиқ бўлмаган ҳолда ЮКТА кузатилган беморларга ЎГ нинг кунлик юқори пик миқдори хос.

ЎГ миқдори ва ГТБТ таъсирида гендер фарқи ўрганилганда (Ауман М., 2008г), ЮКТА кузатилган эркак беморларда ЎГ нинг кунлик ($24,1 \pm 7,4$; $31,9 \pm 8,1$; $26,3 \pm 8,7$; $30,7 \pm 10$ mUI/L, $p < 0,01$) юқори миқдори қайд қилинган. Бу беморларда ГТБТ ўзгаришлар ўрганилганида глюкоза юборишга нисбатан 60 минутдан кейин ЎГ нинг патологик ошиши ва 120 минутдан кейин ҳам бошланғич миқдорига нисбатан камаймаслиги хос. Юрак-қон томир асоратлари кузатилмаган эркак беморларда ГТБТ таъсирида бошланғич миқдорга нисбатан камайган бўлсада, лекин нормал миқдоргача камаймаган ($14,4 \pm 5,4$; $10,2 \pm 6,1$; $10,8 \pm 7,7$; $11,8 \pm 6,5$ mUI/L, $p < 0,01$). ГТБТ ўтказилганида, ЮКТА кузатилган аёл беморларда ЎГ нинг миқдори ЮКТА кузатилган эркак беморларга нисбатан 4 баробаргача баландлиги кузатилган.

Диссертациянинг «ЎГ секрецияловчи гипофиз аденомасининг узок оқибатларини баҳолашда Кі 67 иммуногистокимёвий маркёрининг ўрни» деб номланган олтинчи бобида гипофиз соматотропиномасидан Кі-67 экспрессиясининг касаллик узок оқибатига таъсири баҳоланганди. Иммуногистокимёвий текширувлар 29 та акромегалияли беморларда олиб борилди (шулардан 17 таси аёллар, 12 таси эркаклар). ЎГ ёшга нисбатан ўзгаришини баҳолаш учун беморлар икки гуруҳга ажратилди: 30 ёшгача ва 30 ёшдан катталар. Соматотроп ўсмасидан Кі-67 экспрессияси миқдори кўрсаткичлари асосий клиник, гормонал, визуализацион кўрсаткичлар билан таққосланди.

ЎГ ва ИЎЎО-1 миқдори 29 ҳолатдан 8 тасида операциядан кейинги даврда нормал кўрсаткич даражаларигача камайгани аниқланган. Ўсма ўлчамлари бўйича 27та (93,1 %) беморда макроаденома бўлган, шундан 17 (58,6 %) таси каверноз синусга ўсиши билан, 15 (51,7 %) таси – асосий бўшлиққа ўсиши билан ва 10 (34,5 %) тасида тўлиқ радикал операция қилиш имконияти мавжуд эмаслиги сабабли, қолдиқ ўсма тўқимаси кузатилган. Кі 67 маркёри экспрессияси 0,1 % дан 12 % гача аниқланиб, ўртача $2,7 \pm 0,5$ % тенг, шулардан 16 (55,2 %) ҳолатда 3 % гача, 12 (41,2 %) ҳолатда – 3-6% оралиғида, 1 та беморда 12 % га тенг бўлган. Кі 67 миқдорининг бемор жинси ва ўсманинг ўсиш характериға боғлиқлиги ўрганилганда, эркакларда инфраселляр ўсиш кўплиги аниқланган (эркакларда – 66,7 %, аёлларда – 41,2 %). Иккала жинсда ҳам супраселляр ўсиш етакчи бўлиб (эркак – 91,7 %, аёл – 94,1 %), шундан каверноз синусга ўсиши билан кечган (эркак – 50 %, аёл – 64,7 %). Кі 67 маркери экспрессияси аёлларда эркакларга аҳамиятли баланд (мос равишда $3,11 \pm 0,74$ %; $2,16 \pm 0,53$ %, $p < 0,05$), бу эса митотик жараёнларнинг аёлларда тезлигини кўрсатади.

Ёшга нисбатан Кі 67 миқдори ўрганилганда, 30 ёшгача беморларда юқори кўрсаткичлар олинган ($3,07 \pm 0,56$ %, $p < 0,05$). Касаллик давомийлиги 5 йилдан ошган беморларда инфраселляр ўсиш кўп кузатилган (64,3 %), ва операциядан кейин қолдиқ тўқима қолиши давомийлик 5 йилдан ошганда 40 % гача кузатилган. Касаллик давомийлиги 5 йилдан ошган беморларда

операциядан кейин даврда ИЎЎО-1, пролактин ва Кі 67 миқдори баланд сақланган. Ўсманинг супраселляр ўсиши ва операция вақтида қолдиқ тўқима қолганлиги орасида манфий коррелляция боғланиш аниқланган ($r=-0,37$, $p<0,01$).

Ўсманинг каверноз синусга ўсиши ва операция вақтида қолдиқ тўқима қолганлиги ($r=0,5$, $p<0,05$), инфраселляр ўсишда ($r=0,37$, $p<0,01$), ЎГ нинг операциягача бўлган миқдори орасида ($r=0,49$, $p<0,001$), ЎГнинг операциядан кейинги бўлган миқдори ($r=0,38$, $p<0,01$), ИЎЎО-1 нинг операциягача ва операциядан кейинги миқдори ($r=0,42$, $p<0,001$) орасида мусбат коррелляция боғланишлар аниқланган. Қолдиқ тўқима қолган (10 та) ва тўла радикал даво ўтказилган (19 та) беморда ишончли ЎГ ва ИЎЎО-1 миқдори баландлиги ($80,4\pm 12,6$ mUI/l, $p<0,01$ и $898,6\pm 79,7$ ng/ml, $p<0,01$) аниқланган. Кі 67 миқдори қолдиқ тўқима мавжуд бўлганида баланд бўлди ($1,61\pm 0,34$ дан фарқли $4,82\pm 0,98\%$ $p\leq 0,001$). Инфраселляр ўсиш ва қолдиқ тўқима ($r=0,41$, $p<0,001$), ЎГ ($r=0,52$, $p<0,001$), ИЎЎО-1 ($r=0,45$, $p<0,001$) орасида мусбат коррелляция боғланиш аниқланган.

Ўсма ўсиш агрессивлиги мезонлари (ЖССТ, 2004) ларига асосан: юқори митотик индекс; ўсманнинг инвазив ўсиши Кі-67 маркери миқдори 3 % дан юқори бўлганида кузатилган (Wolfsberger S. 2006). (5-жадвал).

Натижалар Кі 67 ўсма ўсиш маркери миқдори билан қолдиқ тўқима (66,7 %), операциягача даврда ЎГ юқори миқдори ($73,2\pm 11,5$ mUI/l) ва операциягача даврда ИЎЎО-1 юқори миқдори ($906,4\pm 55,8$ ng/ml) ҳамда операциядан кейинги даврда ИЎЎО-1 юқори миқдори ($410,8\pm 51,9$ ng/ml) орасида боғлиқлик борлигини кўрсатган. Кі 67 ва қолдиқ тўқима орасида ($r=0,55$, $p<0,001$); миқдори ($73,2\pm 11,5$ mUI/l) ва операциягача даврда ($r=0,38$, $p<0,01$); операциядан кейинги даврда ИЎЎО-1 юқори миқдори ($r=0,57$, $p<0,001$) орасида мусбат коррелляция боғланиш аниқланган.

5-жадвал.

Кі 67 маркери миқдори билан гормонал активлик ва ўсма ўсиш характери орасидаги боғлиқлик

Кўрсаткичлар	Кі 67 <3 (n=16)	Кі 67 ≥3 (n=13)	P=
Супраселляр ўсиш	16(94,1%)	11 (91,7%)	0,50
Ўсманинг каверноз синусга ўсиши	9 (52,9%)	8 (66,7%)	0,23
Қолдиқ ўсма тўқимаси	2 (11,8%)	8 (66,7%)**	0,003
Инфраселляр ўсиш	9 (52,9)	6 (50,0%)	0,28
Операциягача ЎГ миқдори операции, mUI/l	43,1±11,4	73,2±11,5 **	0,004
Операциядан кейинги ЎГ миқдори операции, mUI/l	8,9±3,4	8,6±1,8	0,13
Операциягача ИЎЎО-1 миқдори, ng/ml	639,2±44,7	906,4±55,8**	0,001
Операциядан кейинги ИЎЎО-1 миқдори, ng/ml	302,2±36,3	410,8±51,9*	0,02
Пролактин миқдори, pg/ml	14,5±3,7	26,0±7,0	0,06

Ҳозирги кунда касаллик кечиши ва оқибатини аниқлашда математик моделни қўллаш муҳим аҳамиятга эга. Кі 67 миқдорини операциягача

аниқлаш қийинлиги ва нисбатан қиммат текширув саналганлиги сабабли, бу маркер миқдорини бошқа параметрларга – бемор ёши, касаллик давомийлиги ЎГ ва ИЎЎО-1 миқдори ва ўсма ўлчамига қараб аниқлашнинг математик модели ишлаб чиқиш мақсад қилинди.

Математик модел яратишда корреляцион-регрессион анализ усулларидан фойдаланилди, бу орқали кўрсаткичлар орасидаги корреляцион боғланиш топилди. Барча кўрсаткичлар орасидан энг юқори корреляция Кi-67 билан ИЎЎО-1 орасида эканлиги сабабли шу кўрсаткич асос қилиб олинди. Бу метод билан операциягача бўлган ИЎЎО-1 миқдориغا қараб Кi-67 маркерининг операциядан кейинги миқдорини математик модел ёрдамида аниқлаш имконияти яратади:

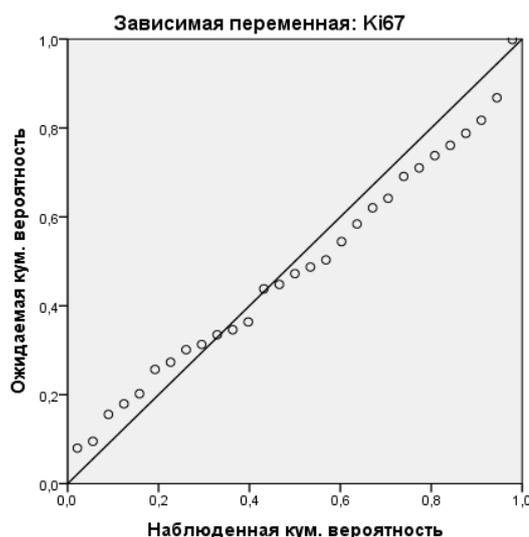
$$y = -1,828 + 0,006 * x$$

бунда: y- тахмин қилинаётган Кi-67 миқдори,
x - операциягача бўлган ИЎЎО-1 миқдори.

Юқори Кi-67 миқдори билан унинг математик модел бўйича тахмин қилинаётган миқдори орасида юқори тўғри боғланиш аниқланди (1-расм).

Натижалар иммуногистокимёвий усул билан аниқланган Кi-67 миқдори билан унинг математик модел бўйича тахмин қилинаётган миқдори орасидаги мосликнинг юқорилигини кўрсатади. Бу эса ишлаб чиқилган математик моделнинг юқори аҳамиятга эгалигини ва операциягача бўлган даврда Кi-67 миқдорини аниқлаш ҳамда беморга даво тактикасини тўғри танлашда ва ўсманнинг қайта ўсишининг олдини олишда муҳим аҳамиятга эга.

Вероятностный график (доли) для регрессии для Стандартизованный остаток



1-расм. Кi-67 миқдори билан унинг математик модел бўйича тахмин қилинаётган миқдори орасидаги боғланиш

Тадқиқот натижалари асосида акромегалияда ташхислаш ва даволаш алгоритмлари мукамаллаштирилган ва касаллик асоратларнинг мониторинги йўл харитаси яратилган.

ХУЛОСАЛАР

«Соматотропиномалар: клиник-эпидемиологик жиҳатлари, асоратларнинг учраш даражаси, Ўзбекистон Республикаси бўйича даволаш самарадорлигини баҳолаш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўзбекистон Республикасида акромегалиянинг тарқалиши 100 минг аҳолига 1,6 ни ташкил қилиб, вилоятлар бўйича Жиззах ва Қашқадарёда 100 минг аҳолига 0,7 дан, Тошкент шаҳрида 100 минг аҳолига 3,7 тўғри келиб, охирги кўрсаткич касалликнинг бутун жаҳон бўйича тарқалиш тенденцияларига мос. Эркакларга нисбатан аёллар орасида касаллик кенг тарқалган ва мос равишда 1:1,7 нисбатда бўлиб, асосан 40-59 ёш орасида аниқланади (52,8 % беморларда).

2. Акромегалиянинг диагностикаси яхшиланиши (2007 йилга нисбатан); касалликнинг 6-9 йилга кечикиб аниқланиши 37,9 % дан 32,7 %га камайди ($p < 0,05$), 3-6 йилга кечикиб аниқланиши 52,5 % дан 50 %га камайди, касалликни эрта ташхислаш (1-3 йил оралиғида) 9,6 % дан 15,5 %га яхшиланди ($p < 0,01$), беморларнинг касаллик бўйича УАШ ларга (12,7 % дан 34,4 % гача $p < 0,01$) ва эндокринологга мурожаати (21,9 % дан 36,1 % гача $p < 0,01$) ўзгарганини кўрсатади. Касалликнинг асоратланган шакллари ишончли равишда камайгани аниқланди, яъни гипопитуитаризм билан 30,6 %га, неоплазиялар –25,9 %, кардиопатия– 25,8 %га, артериал гипертензия 23,1 % га, ЮИК –21,9 % га, гипогонадизм –18,5 % га, ҚД –13,8 % га, остеопороз –13,6% га камайгани касалликни эрта босқичларда ташхислаш 32,3 %дан 42 % гача ошганини тасдиқлайди.

3. Юқори технологияли визуализацион диагностика усуллари билан камраб олинининг ошиши (МСКТ/МРТ 2007 йилда 58,8 % беморларда қилинган бўлса, 2019 йилда 100% беморларда), соматотропиномани эрта микро – (1,5 % дан 4,7 % гача, $p < 0,05$) ва мезоаденома – (4,9 % дан 12,9 % гача, $p < 0,01$) босқичларида аниқлашнинг ошишига ва гигант аденомаларнинг 21,3 % дан 16,6 %га ($p < 0,001$) камайишига олиб келди. Гендер таҳлили бўйича ЎГ ва ИЎЎО-1 нинг пик кўрсаткичлари аёллар орасида 30-49 ёшларда ($52,21 \pm 8,6$ mUI/l, ИЎЎО-1 – $977,7 \pm 54,1$ ng/ml, $p < 0,05$) аниқланиши аёллар орасида эрта даврда неоплазияларнинг хавф омили ҳисобланади.

4. Даволашда хирургик даво усулининг қўлланилиши 2007 йилга нисбатан 4 баробаргача ошиши (8,8 % дан 32,7 % гача) ҳамда медикаментоз даво (45 % дан 33,5 %га) ва нур терапия (30 % дан 24,3 %гача) олувчи беморлар улушининг камайиши аниқланди. ЎГ ва ИЎЎО-1 нинг мақсадли кўрсаткичларгача камайишига комбинирланган даво усуллари қўлланилганда ТАГ+Нур терапия (ЎГ- $4,19 \pm 0,8$ mUI/l, ИЎЎО-1 – $368,2 \pm 23,9$, $p < 0,05$ ng/ml) ва ТАГ + Медикаментоз даво (ГР - $5,7 \pm 0,5$ mUI/l и ИФР-1 – $324,4 \pm 18,2$ ng/ml) эришилди, ремиссия учраш даражаси ошиши ва касаллик устидан назоратнинг 16 % дан 37 %га ошишига олиб келди.

5. Беморлар орасида эндокрин метабolik асоратлар (94,5 %), ТХТ асоратлари (82,9 %) ва юрак-қон томир асоратлари (66,3 %) кузатилиб,

эркакларда юрак-қон томир асоратлари (66,5 %, $p<0,01$) ва рестриктив асоратлар (41,8 %, $p<0,01$) устунлик қилса, аёлларда неоплазия (34,1 %, $p<0,001$) ва ТХТА (82,5 %, $p<0,01$) устунлик қилди. Касаллик асоратлари ривожланишига ЎГ гиперсекрецияси давомийлигидан ташқари бемор ёши ҳам таъсир қилади (30 ёшгача асоратлар кам, 50 ёшдан кейин кўп) ва ёш билан юрак-қон томир асоратлари ($r=0,33$, $p<0,01$), неоплазиялар ($r=0,29$, $p<0,05$), рестриктив асоратлар ($r=0,25$, $p<0,05$), эндокрин метаболит асоратлар ($r=0,14$, $p<0,05$) орасидаги мусбат корреляцион боғланиш орқали ўз тасдиғини топди.

6. Юрак-қон томир асоратлари касаллик кечишида муҳим аҳамиятга эга (66,3 %) бўлиб, асосан кардиомиопатия – 59,5 %, АГ – 55,7 %, ЮИК – 36,9 % кузатилади. Бемор ёши, касаллик давомийлиги, гигант гипофиз ўсмаси билан артериал гипертензия орасида ($r=0,37$, $p<0,01$), кардиомиопатия ($r=0,29$, $p<0,05$), ЮИК ($r=0,26$, $p<0,05$) орасида мусбат корреляцион боғланиш аниқланди. Гендер боғлиқлик бўйича юрак-қон томир асоратлари эркаклар орасида кўп кузатилди: АГ (эркакларда – 58,8 %, аёлларда – 51,5 %, $p<0,05$), кардиомиопатия (эркакларда – 67,9%, аёлларда – 60,4 %), ЮИК (эркакларда – 45,9 %, аёлларда – 37,5%,) .

7. Юрак-қон томир асоратлари булган беморларда ЎГ ноадекват бузилган парадоксал ритми аниқланди ва эркакларда аёллар ҳамда соғлом назорат гуруҳига нисбатан юқори кўрсаткичлар билан ифодаланди. Юрак-қон томир асоратлари ривожда гиперпролактинемия, гипогонадотропинемия ва ГТБТ нисбатан соматотрофлар реакциясининг бузилиши муҳим хавф омиллари бўлиб ҳисобланади ва ўз навбатида касаллик кечувининг янада оғирлашувиغا олиб келади.

8. Эндокрин метаболит бузилишлар орасида углевод алмашинуви бузилиши (78,6 %), жумладан: ҚД – 29,3 %: ГТБ – 39,2 %, наҳорги гликемия бузилиши – 10 % ташкил қилди. Гипопитуитаризм 69,7 %, гипогонадизм 38,6 % беморларда кузатилиб, 50 ёшдан катталарда мос равишда – 66,5 %, ($p<0,001$) ва 52,2 % ($p<0,001$) аниқланди. Бемор ёши ва гипогонадизм ($r=0,33$, $p<0,01$), гипопитуитаризм ($r=0,48$, $p<0,001$), ҚД ($r=0,25$, $p<0,05$) орасида мусбат корреляцион боғланиш аниқланди. Эндокрин метаболит асоратлар медикаментоз даво олувчилар орасида кўп кузатилди: 41,5 % беморларда гипогонадизм, 60,2 % беморларда гипопитуитаризм, 81,5 % беморларда углевод алмашуви бузилишлари аниқланди.

9. ТХТ асоратлари 82,9 % беморларда кузатилиб, артропатиялар (57,4 %), карпал канал синдроми (49,6 %) ва остеопороз (48,9 %) ташкил қилди. ТХТ асоратларининг гипофиз гигант ўсмаси билан ($r=0,15$, $p<0,05$), АГ ($r=0,12$, $p<0,05$), кардиомиопатия ($r=0,10$, $p<0,05$), ҚД ($r=0,10$, $p<0,05$), ЎГ миқдори ($r=0,16$, $p<0,05$) ва ИЎЎО-1 ($r=0,35$, $p<0,01$) орасида мусбат корреляцион боғланиш аниқланди.

10. Макроглоссия (52 %), прогнатизм (73 %), кўкрак қафаси ва қовурғалар оралиғининг кенгайиши (84,8 %) билан ривожланган респиратор асоратлар 34,9 % беморларда уйқудаги апное (29,5 %) ва рестриктив нафас бузилишлари (52 %) кўринишида кузатилиб, уларда эрта ўлим хафи

тугдиради. Респиратор асоратлар эркак жинси ($r=0,10$), бемор ёши ($r=0,2$, $p<0,05$), ЎГ ($r=0,48$, $p<0,001$) ва ИЎЎО-1 ($r=0,47$, $p<0,001$) билан мусбат коррелляцион боғланган. Бу асоратлар кузатилиши хирургик давода 4 мартагача, нур терапияда 1,1 баробаргача камайди.

11. Неоплазиялар учраши 34,4 % ни ташкил қилди ва аёллар орасида эркакларга нисбатан кўп кузатилди (мос равишда – 54,7 %, 26,2 %, $p<0,001$). Даво турига қараб медикаментоз даволанувчиларда (42 %) ва нур олувчи беморларда (29,2%) кўп аниқланди. Неоплазия билан аёл жинси орасида ($r=0,15$, $p<0,05$), гигант ўсма ($r=0,09$, $p<0,05$), гипопитуитаризм ($r=0,15$, $p<0,05$), АГ ($r=0,27$, $p<0,05$), ЮИК ($r=0,21$, $p<0,05$), кардиомиопатия ($r=0,25$, $p<0,05$), ЎГ ($r=0,16$, $p<0,05$), ИЎЎО-1 ($r=0,14$, $p<0,05$) орасида тўғри мусбат коррелляцион боғланиш аниқланди.

12. Кі 67 миқдорини иммуногистохимёвий ўрганиш натижасида 0,1 % дан 12 % гача ва ўртача $2,7\pm 0,5$ % кўрсаткичлар олинди. Кі 67 нинг миқдори 3 % дан баланд бўлганида 41,4 % ҳолларда касаллик оқибатига салбий таъсир қилади. Кі 67 нинг ўсма агрессив ва инвазив ўсишида аҳамияти исботланган. Кі 67 билан ўсма қолдиқ тўқимаси ($r=0,55$, $p<0,001$), ЎГ миқдори ($r=0,38$, $p<0,01$) ва операциягача даврдаги ИЎЎО-1 ($r=0,57$, $p<0,001$) орасида юқори коррелляцион боғланиш аниқланди.

13. Кі 67 нинг прогностик миқдори бўйича математик модел ишлаб чиқилди ва операциягача бўлган даврда соматотропинома агрессивлигини аниқлаш, рецидивни олдини олиш ва беморларга ўз вақтида зарур ихтисослашган ёрдам кўрсатиш имконини беради.

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

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

ХОЛИКОВА АДЛИЯ ОМОНУЛЛАЕВНА

**«СОМАТОТРОПИНОМЫ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ, ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ, ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПО РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН»**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В 2019.3.DSc/Tib 388

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

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

Научный консультант:

Халимова Замира Юсуфовна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Шагазатова Барно Хабибуллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Акбаров Зоирхужа Собирович
доктор медицинских наук, профессор

Махкамов Козим Эргашевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Московский государственный
медицинский стоматологический
Университет им. А.И.Евдокимова
(Российская Федерация)**

Защита докторской диссертации состоится « ____ » _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2019 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2019 года

А. Г. Гадаев

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

Д.А.Набиева

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

С.И. Исмаилов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации Акромегалия – это редкое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся избытком гормона роста (ГР) и повышенными уровнями инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в подавляющем большинстве случаев в связи с аденомой гипофиза. В соответствии с данными опубликованных работ, проводившимися в период между 1980 и 2001 годами, распространённость акромегалии колебалась от 3,8 до 6,9/100 000 человек, а число новых случаев между 0,28 и 0,4/100 000 человек¹. Низкая распространённость акромегалии является препятствием проведения крупных сравнительных клинических исследований, которые помогли бы найти наиболее оптимальные способы лечения. В связи с этим большую актуальность имеют программы создания национальных регистров больных акромегалией, позволяющих находить наиболее эффективные схемы ранней диагностики, лечения и диспансерного наблюдения заболевания, что существенно улучшит его прогноз.

В мировой литературе имеется ряд работ, посвященных эпидемиологии, диагностике и лечению акромегалии и её осложнений. Качество жизни больных акромегалией и снижение смертности у больных акромегалией во многом зависит от степени развития тех или иных осложнений, а также от факторов, способствующих их появлению и дальнейшему усугублению. Поэтому, актуальным является изучение частоты осложнений и факторов, влияющих на их развитие. На сегодняшний день нет работ, объединяющих изучение всех осложнений в комплексе и во взаимосвязи с полом, возрастом и давностью гиперсоматотропинемии.

В ходе проведения действий по развитию Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 годы «...Стратегия действий по охране здоровья в Республике Узбекистан»², особое значение приобретает повышение качества социальных и медицинских услуг, снижение уровня общей заболеваемости. В процессе проведения этих мероприятий, особое значение приобретает снижение уровня эндокринологических заболеваний, в частности акромегалии, которую можно отнести к социально-значимым заболеваниям. Страдающие этим тяжелым заболеванием нуждаются в постоянной государственной заботе, что обусловлено, во-первых, тяжелым течением самого заболевания, сопровождающееся прогрессирующим системным поражением организма, приводящим к ранней инвалидизации и смертности, во-вторых, высокочрезвычайно затратным характером обследования и лечения, что не позволяет получить квалифицированную медицинскую помощь для большей части больных.

Изложенное выше определяет не только актуальность и важность исследования клинико-эпидемиологических характеристик акромегалии по

¹ Lavrentaki A., Paluzzi A., John A. H. Wass, Niki Karavitaki, Aikaterini Lavrentaki. Epidemiology of acromegaly: review of population studies Pituitary February 2017.

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 г.

РУз в динамическом аспекте, частоту развития различных осложнений в зависимости от факторов риска их развития, роли и места иммуноцитохимических характеристик опухолей, но и диктует необходимость их проведения. Получение новых эпидемиологических данных по заболеваемости, смертности от акромегалии, оценка ситуации по эффективности лечения позволяет внести реальные коррективы по эффективному управлению и контролю над заболеванием и будет способствовать не только снижению экономических затрат, направленных на улучшение ситуации, но и продолжению жизни на качественном уровне.

Настоящее научное исследование направлено на решение задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 г., в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20.06.2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научные исследования, направленные на изучение частоты акромегалии, развитие осложнений, оценку методов диагностики и лечения заболевания проводятся в ведущих мировых центрах мира, таких как Department of Internal Medicine/Endocrine Section, University of Brescia, (Брешия, Италия); Veterans Affairs Medical Center (Мичиган, США); Endocrine Section, Department of Medicine, Santiago de Compostela University (Сантьяго, Испания); Division of Endocrinology and Metabolism, Ospedale San Luca, University of Milan (Милан, Италия); Department of Medicine, University of Illinois at Chicago (Чикаго, США); Department of Endocrinology, Garvan Institute of Medical Research, St. Vincents Hospital (Сидней, Австралия); Department of Medicine, Schlosspark Klinik (Берлин, Германия); and Cedars-Sinai Research Institute, University of California–Los Angeles School of Medicine (Лос-Анджелес, Калифорния); Neuroendocrine Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School (Бостон, США); Universite ´ Paris Sud, (Орсе, Франция); Department of Endocrinology, Oxford Centre of Diabetes, Endocrinology & Metabolism, Churchill Hospital, Department of Endocrinology, Radcliffe Infirmary (Оксфорд, Великобритания).

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.iso.nbu.edu.cn; www.english.tau.ac.il; www.istanbulbilim.edu.tr; www.massachusetts.edu; www.mahidol.ac.th; www.english.tau.ac.il; www.marshall.edu; www.nih.gov; www.usp.br; www.uhn.ca; www.unc.edu; www.uh.edu; www.niddk.nih.gov; www.wisc.edu; www.jcu.cz; www.meduniwien.ac.at/web/; www.usp.br; www.endocrincentr.ru/; med.uz/endocrinology и на основе других источников.

В данных центрах проводятся исследовательские работы по исследованию осложнений акромегалии ранней диагностики и их лечению; изучению качества жизни и лечению пациентов. Примером таких исследований являются: изучение проблемы в диагностике и хирургическом, медикаментозном лечении акромегалии с акцентом на сопутствующие заболевания (институт Неврологии, США, штаты Огайо); диагностика и лечение сердечно-сосудистых осложнений акромегалии (Национальный Университет Испании, Университет Федерико II, Испания); исследование частоты СД и НТГ у больных акромегалией (медицинский университет Шарите, Германия); установлены факторы риска заболеваемости и смертности при акромегалии (Миланский Университет, Италия); установлены эндокринные параметры гендерных и возрастных особенностей акромегалии (Федеральный университет Рио-де-Жанейро, Бразилия); показаны результаты трансфеноидальной хирургии при акромегалии (Уэльский Университет, Великобритания); доказана клиническая эффективность и безопасность повышения доз пролонгированных аналогов соматостатина (Университет Орегоны, США; выявлена распространенность осложнений акромегалии и влияние примененных методов терапии (институт им. Серебру Паулу Нимейера, Эстония; Университет Орегоны, США); создан регистр больных акромегалией (РСНПМЦ Эндокринологии им. акад. Ё.Х.Туракулова, Узбекистан).

В мире проводятся ряд научно-исследовательских работ, посвященных эпидемиологии, диагностике, лечению акромегалии и ее осложнений, основными направлениями которых являются: создание национальных регистров акромегалии; создание различных рациональных схем лечения заболевания; изучение факторов повышения осложненных форм заболевания; факторов повышения смертности от акромегалии; изучение иммуноцитохимических маркёров в оценке исходов заболевания.

Степень изученности проблемы. Несмотря на то, что акромегалия относится к редким, орфанным заболеваниям, и проведение эпидемиологических исследований создает определенные трудности, на сегодняшний день имеются ряд исследований проведенных в Швеции (Tjörnstrand A., 2014), Англии (Fernandez A, 2010), Бельгии (Daly AF., 2006)), Исландии (Agustsson TT, 2015), Финляндии (Raappana A, 2010), позволяющих определить распространенность акромегалии в мире. За последнее десятилетие в мире сформированы и успешно поддерживаются национальные регистры больных акромегалией, в частности подобные регистры имеются в Узбекистане (Холикова А.О., Халимова З.Ю., 2007 г.), в России (Молитвослова Н.И., 2011), Испании (Mestron A, 2004), Бельгии (Vex M, 2007), Корею (Kwon O, 2013).

В Узбекистане в 2007 г. создан регистр больных акромегалией, который был одномоментным, и не позволял вести мониторинг, длительное отслеживание больных, комплексный анализ, в частности, не была охвачена распространенность осложнений акромегалии, с их демографическими и клинико-гормональными характеристиками, а также отсутствовали сведения

о доступности современных методов обследования и лечения в регионах республики.

Исследования частоты осложненных форм акромегалии в последние годы являются приоритетными среди проблем нейроэндокринологии, которые объясняются учащением случаев смертности у больных с акромегалией. Так, сердечно-сосудистые осложнения при акромегалии преобладают, составляя до 80 % всех осложнений и являясь причиной почти 50 % смертей (Holdaway I.M., 2004г., Ritvonen E., 2015г.). Апноэ во сне поражает 20-80 % больных и является частой причиной ночного храпа и дневной сонливости (Weiss V., Pivonello R. 2017 г.). Также значительную роль играют и метаболические осложнения, особенно вторичный сахарный диабет, частота которого встречается от 16% до 56% (Alexoroulou O., 2014г., Melmed S., 2013г.). Работы, посвященные изучению осложнений акромегалии, их частоты, а также их диагностики и лечения немногочисленны. Так Colao A. с соавт. изучали генез кардиоваскулярных осложнений, (2004); Davi' M.V. с соавт. описали частоту ночного апноэ при акромегалии (2007); Giustina, A. с соавт.- применение современного нового препарата пегвисомант в лечении акромегалии (2015). Несмотря на то, что польза контроля над акромегалией доказана, остаётся много нерешенных вопросов в плане развития осложнений акромегалии, их предикторов, а также исходов. Ввиду этого комплексное, научно- обоснованное решение вышеуказанных вопросов является востребованным и служит неоценимым инструментом для работников здравоохранения в плане оценки методов лечения и определении их эффективности и ближайших и отдаленных прогнозов у больных с акромегалией.

Иммуноцитохимические характеристики соматотропной опухоли в комплексе с клинико- гормональными показателями, отражают почти полную информацию о прогнозе болезни с учетом биологического поведения опухоли. Это позволяет разработать оптимальную стратегию ведения больных акромегалией лишь после оперативного удаления соматотропином. В работах Pinto E.M. с соавт. приводятся данные молекулярных аспектов опухолеобразования (2008); Botelho C.H. с соавт. показали роль маркера Ki-67 в пролиферативной активности соматотропином (2006).

В нашей стране проводится ряд исследований, посвященных ранней диагностике и внедрению высокотехнологичного лечения нейроэндокринных опухолей, в частности гипофиза, надпочечников (Халимова З.Ю., 2000, 2017, 2018; Урманова Ю.М., 2015); по хирургии аденом гипофиза (Махкамов К.Э., 2009, 2014); по эпидемиологии соматотропином (Холикова А.О., 2007г.), кортикотропином (Наримова Г.Д., 2018 г.), неактивных аденом гипофиза (Холова Д.Ш., 2018 г.). Несмотря на это проведение исследовательских работ по изучению частоты осложнений акромегалии, генезу их развития, а также их мониторингу, факторов риска и предикторов агрессивности аденом гипофиза является востребованным.

Таким образом, изучение частоты акромегалии и ее осложнений, особенностей клинических проявлений, изучение возможных факторов,

влияющих на развитие различных осложнений акромегалии, оценка существующих методов диагностики и лечения, изучение факторов, влияющих на исход заболевания, помогут разработать оптимальный алгоритм ведения больных с данной нейроэндокринной патологией. Все указанное выше послужило причиной для проведения настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ РСНПМЦ Эндокринологии, а также осуществлению исследований по гранту «Клинико-эпидемиологические особенности макроангиопатий при сахарном диабете и его сочетаний с патологиями гипоталамо-гипофизарной системы в рамках национальных регистров сахарного диабета, акромегалии и несахарного диабета в РУз» (ИТСС-13.2) (2008-2010гг).

Цель исследования: Оптимизация тактики лечения, ведения и долговременного отслеживания пациентов с акромегалией с учетом клинико-эпидемиологических особенностей заболевания и её осложнений в условиях РУз.

Задачи исследования:

оценить эпидемиологические и клинические характеристики акромегалии по РУз в сравнительном аспекте за 12 лет. Создать электронную базу данных пациентов с акромегалией с учетом своевременного выявления осложнений, эффективного мониторинга лечения и исходов болезни;

провести сравнительный анализ эффективности проводимых методов лечения акромегалии согласно международным критериям, выделить наиболее рациональные комбинированные методы лечения, применимые в условиях РУз. Разработать алгоритм лечения больных акромегалией;

изучить частоту развития осложнений акромегалии, с учетом гендерных, возрастных особенностей и длительности гиперсоматотропинемии. Разработать дорожную карту мониторинга осложнений акромегалии;

исследовать нейрогормональные основы развития осложнений акромегалии на примере сердечно-сосудистых осложнений;

определить маркер Ki 67 путем иммуноцитохимического исследования ткани соматотропной аденомы и оценить его прогностическую значимость на исход болезни;

разработать математическую модель определения исходов опухолевого процесса в целях рационального подхода в выборе тактики лечения и профилактики рецидивов заболевания.

Объект исследования. Объектом исследования явились данные регистра 526 больных акромегалией, находящихся на учете в регионах по РУз, обследованных и пролеченных в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз и в областных эндокринных диспансерах с 1971 г. по 2018 г.

Предмет исследования: сыворотка крови пациентов для проведения исследований, ткань опухоли для проведения иммуногистохимических исследований.

Методы исследований. В диссертации применены эпидемиологические, клинические, биохимические, гормональные исследования, функциональные тесты, а также инструментальные, нейровизуализационные (МРТ/КТ), рентгенологические, иммуноцитохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые проведен комплексный анализ эпидемиологических, клинических, гормональных, визуализационных, иммуноцитохимических показателей больных с соматотропными аденомами гипофиза в сравнительном аспекте за 12 лет. Охарактеризованы гендерные, возрастные особенности акромегалии, доступность и адекватность современных методов диагностики и лечения. Разработана компьютерная база данных больных акромегалией для эффективного мониторинга эпидемиологии и лечения больных акромегалией, раннего выявления осложнений заболевания, оценки исходов болезни;

анализированы и охарактеризованы показатели эффективности применяемых методов лечения акромегалии в ближайшие и отдаленные сроки. Разработаны рациональные комбинированные схемы лечения, применимые в условиях РУз. Впервые проведена сравнительная оценка достижения ремиссии у больных акромегалией;

получены новые данные о частоте и особенностях течения осложнений соматотропных аденом гипофиза по Республике Узбекистан с учетом пола, возраста, длительности гиперсоматотропинемии, анализированы факторы, влияющие на их течение и исходы;

проведена иммуноцитохимическая оценка соматотропных аденом гипофиза и охарактеризовано содержание Ki 67 как критерия агрессивного течения инвазивного роста опухолеобразования и прогностического фактора исхода болезни; разработан алгоритм лечения больных акромегалией;

разработана математическая модель определения исходов опухолевого процесса, позволяющая выбору различных методов лечения и профилактики развития рецидива заболевания;

на основании мультифакторного анализа основных показателей болезни установлена роль дневного ритма секреции ГР в развитии ССО и подавления уровня ГР на фоне теста толерантности к глюкозе в оценке активности и исходах акромегалии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: созданная компьютерная база данных больных акромегалией позволяет вести динамический мониторинг состояния пациентов, своевременно выявлять и лечить осложнения заболевания и проводить оценки их эффективности;

совершенствованный диагностический алгоритм позволяет осуществлять переоценку эффективности и безопасности используемых методов диагностики и лечения акромегалии, с учетом этапности оказания медицинской помощи на различных звеньях здравоохранения;

разработанная дорожная карта раннего выявления и мониторинга осложнений акромегалии способствует улучшению качества жизни и ее продолжительности у пациентов с акромегалией;

внедрение и использование шкалы дневной сонливости Эпворта позволяет внедрить дифференцированный подход в диагностике и лечении дыхательных осложнений акромегалии;

разработанная математическая модель определения значимости опухолевого маркера Ki 67 в прогнозировании степени агрессивности и злокачественности опухоли в дооперационном периоде без проведения иммуноцитохимического исследования, является не только экономически выгодным, но и позволяет определить показания к более агрессивному лечению в раннем послеоперационном периоде.

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

Научная и практическая значимость полученных результатов. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что выявлены гендерные и возрастные особенности акромегалии; частота и особенности течения осложнений соматотропных аденом гипофиза по Республике Узбекистан с учетом пола, возраста, длительности гиперсоматотропинемии, определением факторов риска предикции неблагоприятных исходов болезни; проведена иммуноцитохимическая оценка соматотропных аденом гипофиза и охарактеризовано содержание Ki 67 как критерия агрессивного течения инвазивного роста опухолеобразования и прогностического фактора исхода болезни; разработана математическая модель определения исходов опухолевого процесса, позволяющая определить оптимальный метод лечения и снизить частоту рецидивов заболевания.

Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных результатов исследования для ведения длительного мониторинга состояния больных акромегалией, своевременного выявления и лечения осложнений заболевания, что будет способствовать улучшению качества жизни и ее продолжительности у пациентов с акромегалией. Разработанная математическая модель опухолевого маркера Ki 67 позволяет прогнозировать степень агрессивности и злокачественности опухоли в дооперационном периоде.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов регистра по совершенствованию эпидемиологии, своевременной диагностики,

лечения, мониторинга акромегалии и ее осложнений по Республике Узбекистан:

внедрены методические рекомендации «Алгоритм диагностики и лечения акромегалии» (заключение МЗ РУз 8н-р/120 от 9 апреля 2019 г.), позволяющие внедрить современные методы диагностики и лечения больных акромегалией по РУз;

внедрены методические рекомендации «Дорожная карта мониторинга больных с соматотропной аденомой гипофиза» (заключение МЗ 8н-р/119 от 9 апреля 2019 г.), обеспечивающие этапность и преемственность лечебно-диагностических шагов на различных уровнях здравоохранения при мониторинге больных акромегалией;

результаты исследования по совершенствованию показателей эпидемиологии, критериев диагностики, лечения и мониторинга больных акромегалией по РУз внедрены в практику здравоохранения, в частности, в отделение Нейроэндокринологии РСНПМЦЭ им. акад. Я.Х.Туракулова, клиническую практику ОЭД Бухарской и Навоийской областей (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/190 от 12 ноября 2019 г.).

Внедрение научных результатов исследования позволило мониторить состояние здоровья больных акромегалией, своевременно выявлять тяжелые осложнения заболевания и тем самым снизить риск инвалидизации и смертности.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 40 научных работ, из них: 20 журнальных статей, из которых 10 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации: Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

В первой главе диссертации «**Обзор литературы**» проанализированы аспекты эпидемиологических исследований акромегалии в мире. В данной

главе подробно освещены вопросы этиопатогенеза соматропином, где в основе заболевания лежит хроническая избыточная секреция ГР. Проведен всесторонний глубокий анализ частоты осложнений акромегалии, патогенез их развития, приведены сравнительные данные с имеющимися современными научными исследованиями, освещающие эти вопросы. Современные методы диагностики и лечения, приведены согласно последним консенсусным рекомендациям. Изучены вопросы иммуноцитохимических методов диагностики соматотропином, роль маркеров опухолеобразования в прогнозировании исходов лечения. В целом в данной главе проведен анализ современных исследований в сравнительном аспекте с различными авторами, с учетом поставленных задач, при этом использованы результаты многоцентровых исследований, консенсусных руководств по изучаемой проблеме.

Вторая глава диссертации «**Материалы и методы исследования**» отражает характеристику обследованных больных на основании проведенного обновленного регистра акромегалии, на который получен патент №BGU00364, от 06.07.2018 г., здесь приведены статистические данные о численности населения по регионам. Автор ссылается на известные в мировой научной литературе клинические руководства по теме диссертации.

Характеристика клинического материала. Объектом исследования явились 526 больных с соматотропными аденомами гипофиза, из них мужчин – 195 (37,07 %), женщин – 331 (62,93 %), которые внесены в регистр акромегалии РУз за период с 2006 по 2019 гг. и состоят на диспансерном учете в ОЭД РУз. Все 526 больных были осмотрены на местах и на каждого была заполнена карта регистра, состоящая из 28 пунктов. 396 из пациентов прошли обследование в РСНПМЦ Эндокринологии им. Я.Х.Туракулова МЗ РУз, в том числе 210 больных получали стационарное лечение в условиях Центра.

Для изучения заболеваемости по полу и возрасту, больные распределялись на следующие группы (табл. 1).

По длительности заболевания больные были разделены на три группы: от нескольких месяцев до 10 лет – 358 больных (68 %); 10-19 лет – 116 больных (22 %); более 20 лет – 52 больных (19%). Пациенты были разделены на группы *по наличию осложнений*. (Е.Ф.Марова, 1999, J.Wass, 2005, S.Melmed, 2008, 2013)

Всем 526 пациентам с акромегалией проводились общеклинические исследования; биохимические, гормональные (исследование базального уровня гормонов гипофиза и периферических желез; определение суточного и тестированного уровней ГР, ИФР-1); рентгенологические (прицельный снимок турецкого седла, позвоночника, грудной клетки) и КТ/МРТ гипоталамо-гипофизарной области; ультразвуковое исследование внутренних органов и щитовидной железы, органов малого таза; нейроофтальмологические исследования (острота зрения, глазное дно и поля зрения), ЭхоКГ, УЗДГ, денситометрия, колоноскопия.

Таблица 1

Возрастно-половой состав больных акромегалией по РУз

Возраст	Всего		Мужчины		Женщины	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
до 24 лет	31	5,89%	18	9,23%	13	3,93%
25-29	35	6,65%	14	7,18%	21	6,34%
30-34	57	10,84%	23	11,79%	34	10,27%
35-39	73	13,88%	22	11,28%	51	15,41%
40-49	137	26,05%	60	30,77%	77	23,26%
50-59	141	26,81%	45	23,08%	96	29,00%
60-69	37	7,03%	9	4,62%	28	8,46%
70 и более	15	2,85%	4	2,05%	11	3,32%
Всего	526	100	195	37,07	331	62,93

Для выявления синдрома апноэ использован опросник по *Шкале дневной сонливости Эворта (ESS)* (Murray Johns, 1990г) – это серия вопросов, которые широко используют для изучения воздействия сна на дневной образ жизни, который рекомендуется проводить согласно последним международным рекомендациям (Melmed S, 2013).

Были проведены *иммуноцитохимические исследования* с определением маркера Ki 67 у 29 больных акромегалией, получивших лечение в РСНПМЦЭ им Я.Х.Туракулова МЗ РУз. Всем больным был после ТАГ были отобраны патологические образцы (блоки) для иммуноцитохимического исследования на содержание антигена KI 67. Исследования были проведены в референсной лаборатории «Core diagnostics», Индия.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6. Достоверность различий количественных показателей ($n > 12$) определялась по *методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов*, для определения достоверности малых выборок ($n < 12$) использовался непараметрический критерий *рандомизации компонент Фишера для независимых выборок*, для качественных значений использовался *точный критерий Фишера-Ирвина*. Различия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$, корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена. На основании уравнения линейных и нелинейных статистических регрессионных моделей, структуры которых определены с помощью нелинейных функций, посредством соответствующих компьютерных программных процедур пакета *математической статистики SPSS* разработана математическая модель прогнозируемого уровня Ki 67.

По *методам лечения* больные были распределены на следующие группы: хирургическая – 177, лучевая – 161 пациентов, медикаментозная – 176 пациентов. Эти основные группы были разделены на подгруппы в зависимости от дополнительной комбинированной терапии, которую получали часть пациентов: только хирургическое лечение (ХЛ) – 79 пациентов (15 %); только лучевая терапия (ЛТ) – 24 пациента (4,6 %); только медикаментозная терапия (МТ) – 176 пациентов (33,5 %); ХЛ + ЛТ – 38

пациентов (7,2 %); ХЛ + МТ – 60 пациентов (11,4 %); ЛТ + МТ – 99 пациентов (18,8 %).

Хирургическое лечение. По данным регистра 177 больных были оперированы. До 2010 г. им была произведена ТАГ в условиях нейрохирургического отделения Военно-Медицинской Академии г.Санкт-Петербурга (8 больных), НИИ им. Бурденко в г. Москве (9 больных) и в Республиканском Научном Центре Экстренной Медицинской Помощи г.Ташкента (13 больных). После 2010 г. ТАГ больные проходили, в основном, в отделении Нейрохирургии РСНПМЦЭ им акад. Я.Х.Туракулова МЗ РУз (147 больных).

Лучевая терапия. 161 пациент получали лучевую терапию, в том числе 158 больных – традиционную гамма-терапию гипоталамо-гипофизарной области многопольным конвергентным методом в суммарной дозе 5000-6000 рад в течение 4-6 недель в Республиканском Онкологическом Научном Центре (РОНЦ), в онкологических диспансерах г.Ташкента и областях республики; 3 больных – стереотаксическая радиохирургия в медицинских центрах Индии, Германии.

Медикаментозная терапия. В группу медикаментозной терапии вошли 176 больных, принимавшие следующие препараты агонисты дофамина: парлодел, бромэргон, бромкриптин в суточной дозе 7,5–12,5 мг/сут, каберголин в дозе 2-3 г. в неделю регулярно, 6 из них получали соматулин в дозе 60-120 мг в месяц в течении 6 есяцев.

Комбинированное лечение проводилось по показаниям и состояло из следующих комбинаций (из числа больных в каждой группе по получаемой терапии): ХЛ + ЛТ – 38 пациентов (7,2 %); ХЛ + МТ – 60 пациентов (11,4 %); ЛТ + МТ – 99 пациентов (18,8 %).

В третьей главе диссертационного исследования «**Эпидемиология акромегалии по Республике Узбекистан (анализ данных регистра за 12 лет)**» представлен анализ данных регистра акромегалии по РУз, который на 01.01.2019 г. включал 526 больных, из мужчин было 195 (37,07 %); женщин – 331 (62,93 %). Частота акромегалии за последние 12 лет имела тенденцию к увеличению: от 340 больных в 2007 г. до 526 в 2019 г. За период с 2007 по 2019 гг. выявлены 186 новых случаев акромегалии.

Частота акромегалии по РУз на 01.01.2019 г. составила 1,6 на 100 тыс. со значительным варьированием по областям РУз от 0,7 в Джизакской и Кашкадарьинской областях до 3,7 случаев на 100.тыс в г. Ташкенте. При этом к регионам с высокой частотой акромегалии относятся г.Ташкент (3,7) и Ташкентская (2,8), Хорезмская (2,6), Навоисккая (2,4), с низкой частотой - Джизакская (0,7), Кашкадарьинская (0,7), Андижанская (0,8) и Сурхандарьинская области (0,8). Согласно прогнозу акромегалии по данным литературы ожидаемая частота составляет 1330 больных, т.е. в данное время 60% больных остаются не диагностированными. Сравнение показателей заболеваемости в 2007 г. и в 2019 г. показало их увеличение с 1,3 до 1,6 случаев на 100 тыс.

Акромегалией чаще заболевали лица женского пола, причем за десятилетний период это соотношение увеличилось в соотношении мужчин к женщинам с 1:1,3 до 1:1,7 соответственно. Интересные данные были получены при изучении связи заболеваемости акромегалией с возрастом. Так, пик заболеваемости в 2019 г. приходился на возраст 40-59 лет у 52,8 % пациентов. При этом тенденция к росту заболеваемости наблюдалась к 40-49 годам (26 %) и сохранялась высокая частота до 50-59 лет (26,8 %).

Известно, что смертность среди больных акромегалией выше, чем в основной популяции. По данным Госдепартамента Статистики РУз, за январь-декабрь 2018 г. было зарегистрировано 154,7 тыс. смертей и соответственно коэффициент смертности составил 4,7 промилле. В 2018 г. умерло

6 пациентов, и коэффициент смертности при акромегалии составил 0,02 промилле. При этом, у 59,5 % умерших больных основной причиной смерти были сердечно-сосудистые заболевания. Если учесть данные мировой статистики, согласно которым смертность среди больных акромегалией превышает в 2 раза основную популяцию (Lugo G, 2012 г., Melmed S, 2014 г.), то можно заключить, что больные акромегалией до сих пор не наблюдаются у специалистов, и не отслеживаются количества умерших пациентов и причины их смерти.

Сравнительный анализ 526 больных акромегалией проводился в двух условных группах по времени установления диагноза: 1 группа – диагноз установлен 1971-2006 гг. (324 больных, из них муж. – 116, жен. – 208), 2 группа – 2007-2019 гг. (202 больных, из них муж. – 79, жен. – 123). Установлено, что за последние 12 лет увеличилась обращаемость пациентов к врачам общей практики (34,4 % против 12,7 %, $p < 0,01$) и к эндокринологу (36,1 % против 21,9 %, $p < 0,01$), что связано с усиленной работой специалистов РСНПМЦЭ и ОЭД среди населения за последние 12 лет. Хотя снизилась обращаемость больных к специалистам других профилей (1-гр. – 76,3 %; 2-гр. – 63,9 %), все же судьба пациентов зависела от решения узких специалистов – гинеколога, невропатолога, нефролога, уролога, окулиста, ревматолога и дантиста.

Установлена длительность запоздалой диагностики акромегалии, которая у пациентов 1 группы в 52,5 % составила 4-6 лет, в 37,9 % – 7-9 лет и в 9,6 % – 1-3 года. У пациентов же 2-группы увеличилось количество больных длительностью латентного периода 1 – 3 г. (1-гр. – 9,6 %, 2-гр. – 15,5 %, $p < 0,01$), уменьшились случаи с длительностью болезни 7-9 лет (1-гр. – 37,9 %, 2-гр. – 32,7 %, $p < 0,05$). При этом у половины пациентов по данным регистра (50,9 %) отсроченность диагностики составила 4-6 лет. Проведена оценка частоты осложнений за последние 12 лет, согласно которой в 1-группе установлена высокая частота артериальных гипертензий (АГ) (1-гр. – $68,2 \pm 2,6$ %, 2-гр. – $45,1 \pm 3,5$ %, $p < 0,001$), кардиопатии (1-гр. – $69,4 \pm 2,6$ %, 2-гр. – $43,6 \pm 3,5$ %, $p < 0,001$), ишемической болезни сердца (ИБС) (1-гр. – $45,7 \pm 2,8$ %, 2-гр. – $22,8 \pm 3$ %, $p < 0,001$), сахарного диабета (СД) (1-гр. – $34,6 \pm 2,9$ %, 2-гр. – $20,8 \pm 2,9$ %, $p < 0,001$), гипогонадизма (1-гр. – $45,7 \pm 2,8$ %, 2-гр. –

27,2±3,1 %, p<0,001), гипопитуитаризма (1-гр.– 60,8±2,7 %, 2-гр. – 30,2±3,2 %, p<0,001), остеопороза (1-гр. –62,7±2,8 %, 2-гр. – 49,1±3,1 %, p<0,001), новообразований (1-гр.– 39,8±2,7 %, 2-гр. – 13,9±2,4 %, p<0,001). В 2-ой группе была выше частота энцефалопатий (1-гр. – 44,4±2,8 %, 2-гр. – 55,3±3,5 %, p<0,01), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) (1-гр. –25,0±2,4 %, 2-гр. –27,7±3,1 %, p<0,001).

В данной главе проведена оценка степени охвата больных акромегалией современными методами диагностики и лечения. Так, из предыдущих исследований (Холикова А.О., 2007 г.) было известно, что лишь 58,8 % больных были подвергнуты КТ/МРТ диагностике, что было связано с недоступностью метода в связи с их дороговизной. На сегодняшний день, благодаря проведению ряда реформ в здравоохранении РУз, МРТ/КТ исследования существуют во всех регионах РУз, доступны каждому, и пациенты 2-ой группы (100%) подвергнуты МРТ дважды в год за весь период наблюдения. Это способствовало раннему выявлению соматотропином ещё на стадии микроаденом. Так, если в 1-ой группе микроаденом было 1,5 %, то их частота во 2-ой группе возросла в 1,5 раза и составила 4,7 % (p<0,01, макроаденомы преобладали в обеих группах (38,4 % и 47,8 %) и гигантские аденомы значительно снизились во 2-ой группе (21,3 % против 16,6 %, p<0,05), увеличились случаи мезоаденом от 4,9 % до 12,9 % соответственно. Учитывая длительность заболевания, в первой группе было больше случаев вторичного синдрома пустого турецкого седла (СПТС) (20,9 % и 3,6 %), это связано с тем, что пациенты в этой группе имели длительность заболевания более 10 лет и получали ЛТ.

Изучение основных диагностических маркеров – уровней ГР и ИФР-1 показало, что высокие уровни ГР (42,6±3,4 mUI/l) и ИФР-1 (726,4±29 ng/ml) были характерны для гигантских аденом гипофиза, далее в макроаденомах ГР (29,9±1,8 mUI/l) и ИФР-1 (585,6±15,8ng/ml) и мезоаденомах: 27,4±3,3 mUI/l и 536,4±31,4ng/ml соответственно. Выявлена прямая корреляция между макроаденомами, гигантскими опухолями и уровнями ГР (r=0,36, p<0,01 и r=0,24, p<0,05) и ИФР-1 (r=0,35, p<0,01 и r=0,21, p<0,05). При этом уровни ГР (жен – 49,72±5,6 mUI/l, муж.- 43,06±4,3 mUI/l) и ИФР-1 были выше у лиц женского пола (муж. – 665,12±32,5 ng/ml, жен. – 849,52±43,8 ng/ml). Самая высокая активность заболевания отмечается у больных в 30-49 лет, что совпадает и с высокой частотой распространенности заболевания в этом возрасте (ГР – 52,21±8,6 mUI/l, ИФР-1 – 977,7±54,1 ng/ml). Далее, по активности процесса акромегалии, идут молодые пациенты в возрасте до 30 лет (ГР – 45,57±5,1 mUI/l, ИФР-1 – 578,07±36,2 ng/ml) и низкая активность установлена у пациентов в возрасте 50 лет и старше (ГР – 31,82±4,9 mUI/l, ИФР-1 – 480,4±37,3 ng/ml).

Установлено, что у пациентов, наблюдавшихся до 2007 г. доминирующим методом лечения была медикаментозная монотерапия агонистами дофамина (45 %) и ЛТ (30 %), ТАГ имела место лишь в 8,8 % больных. К 2019 г. ситуация улучшилась, и высокотехнологичному ХЛ было подвергнуто 32,7 % больных, уменьшилась доля ЛТ (24,3 %) и МТ (33,5 %), также значительно увеличилась доля оперированных пациентов (от 8,8 % до

32,7 %, т.е. увеличилась в 4 раза), что является одним из серьёзных шагов в улучшении исходов акромегалии и связано с внедрением современных методов оперативного лечения аденом гипофиза в РУз. Логическим завершением данного внедрения явилось уменьшение случаев количества осложненных форм акромегалии.

Проведена оценка эффективности лечения в первую очередь по уровню ГР и ИФР-1 в зависимости от типа лечения (табл. 2).

Таблица 2.

Уровни ГР и ИФР 1 у больных акромегалией в зависимости от примененных методов лечения

Группы	Базальные уровни ГР mUI/l	Уровни ИФР-1 ng/ml
Медикаментозная (n=176)	47,3±2***	745±15,8***
Лучевая(n=24)	8,64±1,81***	440,7±16,7***
Хирургическая(n=79)	6,5±0,7*	407,9±14,8**
Комбинированная (хир.+луч.)(n=38)	4,19±0,8*	368,2±23,9*
Комбинированная (хир.+мед.)(n=60)	5,7±0,5	324,4±18,2*
Комбинированная (луч.+мед.)(n=99)	5,9±1,1	409,2±20,4**
Группа контроля (n=20)	5,4±1,9	221,6±57,1

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Как видно из таблицы 2, высокие средние уровни ГР имели место у больных, находившихся на медикаментозной терапии (ГР – 47,3±2 mUI/l, p<0,001; и ИФР-1 – 745±15,8ng/ml, p<0,001). У пациентов, находившихся на лучевой терапии, как основной единственный метод лечения, уровни ГР снизились до нормы (8,64±1,81 mUI/l (p<0,001), но при этом остаются выше, чем в группе контроля. После хирургического лечения в течении года уровни ГР достоверно снизились – 6,5±0,7 mUI/l (p<0,001), хотя уровни ИФР-1 – 407,9±14,8 ng/ml (p<0,001) продолжали персистировать на высоких значениях.

Оценка эффективности лечения в ближайшие (6 мес.) и отдаленные сроки лечения (10 лет) представлена в табл. 3.

Таблица 3.

Оценка гормональной активности в ближайшие сроки лечения

Гормональные показатели	До лечения	Через 6 мес
Оперативное лечение, n=177		
ГР базальный, mUI/l	41,5±8,7	9,5±0,7***
Уровень ИФР-1, ng/ml	620,9±24,8	490,9±14,8***
Клиническая активность , %	100	56,5
Лучевая терапия, n=137		
ГР базальный, mUI/l	56,8±9,1	43,4±1,8**
Уровень ИФР-1, ng/ml	644,5±18,8	582,5±19,3*
Клиническая активность , %	100	87,6

%		
Медикаментозной терапия, n=196		
ГР базальный, mUI/l	61,4±8,9	55,2±5,3
Уровень ИФР-1, ng/ml	672,2±21,5	596,7±11,5
Клиническая активность, %	100	100

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Как указано в таблице 3, уже у 56,5 % больных через 6 месяцев после операции уменьшилась клиническая активность заболевания, выражавшаяся в уменьшении отечности лица, рук, ног, прекращении роста кистей и стоп, отмечалось достоверное снижение уровней ГР (41,5±8,7 mUI/l против 9,5±0,7mUI/l, p<0,001) и ИФР-1 (620,9±24,8 ng/ml против 490,9±14,8 ng/ml, p<0,001). При этом, из 177 больных у 17 (9,8%) через 1-2 года развился рецидив, из-за которых больные были реоперированы; 38 больных (7,2 %), имевшие инвазивный рост опухоли, получили лучевую терапию; 60 больных (11,4 %) находились на медикаментозной терапии, ввиду отсутствия полной ремиссии заболевания.

Оценку эффективности лечения в отдаленные сроки лечения мы проводили согласно международным рекомендациям (Katznelson L, 2014 г.). (табл.4).

Таблица 4

Оценка эффективности лечения в отдаленные сроки лечения (10 лет)

Критерии ремиссии	Хир, % n=20	Хир+луч, % n=20	Хир_мед, % n=20	Луч,% n=20	Луч_мед,% n=20	Мед(%) n=20
отсутствие признаков клинической активности	100	100	100	95	100	10
ГР базальный ≤ 2,5 нг/мл (7,5mUI/l)	85	100 *	100	85	100 *	0
минимальный уровень ГР на фоне ОГТТ <1 нг / мл (2,5mUI/l)	70	90*	90*	65	95**	0
нормальный уровень ИФР-1, ng/ml	55	80 **	90**	65	95 **	0
развитие гипопитуитаризма	20	80***	15***	95	80*	80

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Так, в отдаленные сроки после ХЛ ремиссии достигли 55 %, дополнительное назначение ЛТ привело к увлечению процента достигших ремиссии до 80%, но при этом, у 80 % развился гипопитуитаризм (***p<0,001). При применении медикаментозной терапии после операции ремиссии заболевания достигли 90 % больных (***p<0,001), причем полную ремиссию смогли достичь пациенты, находившихся на комбинации аналогов соматостатина (соматулин, 6 больных) и агонистов дофамина.

Четвертая глава диссертации посвящена «**Эпидемиологии осложнений акромегалии и факторам, влияющим на их течение**». В главе изучена

частота осложнений акромегалии по РУз, исследована их взаимосвязь с полом, возрастом больных, давностью болезни, примененными методами лечения; проведена корреляционная оценка факторов, влияющих на развитие осложнений.

Как показали результаты исследования, среди больных акромегалией по РУз наиболее часто встречались эндокринно-метаболические осложнения (ЭМО) (94,5 %) и костно-суставные нейро-мышечные осложнения (КСНМО) (82,9 %), далее идут сердечно-сосудистые осложнения (ССО) (66,3 %), респираторные осложнения (РО) (34,9 %) и новообразованиями (34,4 %). Выявлено преобладание у мужчин ССО (66,5 %, $p<0,01$) и РО (41,8 %, $p<0,01$), тогда как у женщин – различных неоплазий (34,1 %, $p<0,001$) и КСНМО (82,5 %, $p<0,01$). Установлена прямая корреляция между мужским полом и РО ($r=0,1$, $p<0,05$), а также между женским полом и новообразованиями ($r=0,15$, $p<0,05$).

Установлено, что наименьшая частота всех осложнений наблюдается у пациентов до 30 лет, и с увеличением возраста больных соответственно увеличивались осложненные формы акромегалии, и наибольшая их представленность выявлена у пациентов после 50 лет. Так, в сравниваемых группах отмечается достоверно высокая разница ССО (1-гр. – $30,3\pm 5,7$ %, 2- гр. – $64,7\pm 2,9$ %, $p<0,001$, 3-гр. – $80,8\pm 2,8$ %, $p<0,001$), РО (1-гр. – $16,9\pm 4,7$ %, 2-гр. – $28,9\pm 2,8$ %, $p<0,05$, 3-гр. – $49,2\pm 3,6$ %, $p<0,001$) и неоплазий (1-гр. – $9,1\pm 3,6$ %, 2-гр. – $22,2\pm 2,6$ %, $p<0,01$, 3-гр. – $44,6\pm 1,1$ %, $p<0,001$). ЭМО (1-гр. – $93,3\pm 4,6$ %, 2-гр. – $95,1\pm 2,6$ %, $p<0,001$, 3-гр. – $97,4\pm 3,6$ %, $p<0,001$) и КСНМО (1-гр. – $72,7\pm 5,5$ %, 2-гр. – $82,7\pm 2,3$ %, $p<0,05$, 3-гр. – $86,5\pm 2,5$ %, $p<0,01$) имели самую высокую распространенность во всех возрастных группах, но при этом сохраняются тенденция увеличения частоты осложнений с возрастом.

Изучение связи давности заболевания и развития осложнений акромегалии, для которого мы разделили больных на три группы: 1 группа – от 1 года до 9 лет, 2 группа – 10-19 лет, 3 группа – 20 лет и более, показало высокую частоту ЭМО ($93\pm 1,4$ %) и КСНМО ($84,9\pm 1,9$ %). С увеличением длительности заболевания идет рост осложнений, так в 1 и 2 группах увеличивается частота ССО (1-гр. – $56,3\pm 2,6$ %, 2-гр. – $87,1\pm 3,1$ %, $p<0,001$, 3- гр. – $88,5\pm 4,5$ %, $p<0,001$), РО (1-гр. – $32\pm 2,5$ %, 2-гр. – $41,4\pm 4,6$ %, $p<0,05$, 3-гр. – $40,4\pm 6,9$ %) и неоплазий (1-гр. – $19\pm 2,1$ %, 2-гр. – $43,1\pm 4,6$ %, $p<0,001$, 3-гр. – $63,5\pm 3,3$ %, $p<0,001$).

Для оценки эффективности примененного метода лечения нами изучена частота развития осложнений акромегалии в зависимости от вида лечения. По полученным результатам отмечается достоверно низкая частота осложнений у оперированных больных – ССО (37,3 %, $p<0,001$), РО (5,6 %, $p<0,001$) и неоплазий (7 %, $p<0,001$). У больных, получавших ЛТ, отмечена самая высокая частота ССО, составившие 86,2 % ($p<0,05$) и ЭМО (99,2 %); у больных после МТ (в основном агонисты дофамина), в отличие от других групп, значительно высокая частота всех осложнений, в частности РО (64,8%, $p<0,001$) и КСНМО (97,2 %, $p<0,001$), ЭМО (96,6 %) и ССО (78,4 %). Развитие различных новообразований чаще отмечались у больных на лучевой и медикаментозной монотерапии (41,5 %).

Пятая глава диссертации посвящена **«Нейрогормональным основам развития сердечно-сосудистых осложнений акромегалии»**. Изучено влияние ритма секреции ГР, а также его подавления на фоне ОГТТ у больных с осложненной формой акромегалии. Также изучена роль эндокринных нарушений в развитии осложнений заболевания. Оценку этих параметров мы проводили на примере ССО, которые являются частой причиной смертности у данной категории больных, а в наших исследованиях была выявлена прямая корреляционную зависимость между кардиопатиями ($r=0,11$, $p<0,05$), ИБС ($r=0,19$, $p<0,05$) и летальным исходом. Исследование нейроэндокринного статуса и ритма секреции ГР у больных акромегалией с ССО мы проводили в двух группах, сравнивая со здоровым контролем: 1-группа – 20 больных, имеющих ССО; 2-группа – 20 больных, без ССО; группа здорового контроля (15 человек).

Как показали результаты, гормональный статус больных, имеющих ССО, отличался от пациентов, без этих осложнений. Так, уровни гонадотропинов были достоверно ниже у лиц с ССО, по сравнению с группой контроля. Такая тенденция отмечалась как у мужчин (ФСГ – $1,93\pm 0,7$ мМ/л, $p<0,05$; ЛГ – $2,7\pm 0,6$ мМ/л, $p<0,05$), так и у женщин (ФСГ – $5,7\pm 1$ мМ/л, $p<0,05$; ЛГ – $4,7\pm 1$ мМ/л, $p<0,05$). Также гипогонадотропинемия сопровождалась низким уровнем тестостерона у мужчин ($3,3\pm 0,9$ нмоль/л, $p<0,001$) и гипоэстрогенемией у женщин ($52,2\pm 8,8$ pg/ml, $p<0,001$). Кроме этого, у пациентов этой группы имела гиперпролактинемия у женщин ($16,8\pm 2,4$ pg/ml, $p<0,05$). У больных с ССО были более низкие показатели уровня ТТГ ($0,1\pm 0,04$ мМ/л, $p<0,01$) и кортизола ($433,7\pm 33,3$ нмоль/л), по сравнению с группой контроля и лицами без ССО. В целом, гормональный статус больных, имеющих ССО акромегалия сопровождалась гиперпролактинемией, гипогонадотропинемией и гипопитуитаризмом.

Изучение дневного ритма секреции ГР у мужчин с ССО показало, что уровни ГР в течении дня были намного выше ($45,5 - 81 - 105,5 - 62$ мUI/л, $p<0,01$), чем у больных без ССО ($24,4 - 22,4 - 23,6 - 24,9$ мUI/л). У мужчин с ССО имел место патологический дневной пик секреции ГР, который не наблюдается во 2-группе и у здоровых людей, где пик секреции приходится на ночное время. В целом, независимо от пола, для больных акромегалией с ССО в течении дня характерны высокие уровни ГР, чем у пациентов, не имеющих этих осложнений.

Учитывая гендерные различия в уровнях ГР, а также при оценке ОТТГ (Auman M., 2008), мы анализировали результаты ОТТГ отдельно у мужчин и женщин и выявили, что у мужчин с ССО высокие показатели ГР ($24,1\pm 7,4$; $31,9\pm 8,1$; $26,3\pm 8,7$; $30,7\pm 10$ мUI/л, $p<0,01$). Причем у них происходит парадоксальное увеличение секреции в ответ на введение глюкозы через 60 мин. и не снижается ниже исходных величин ГР, даже к 120 минуте. У лиц мужского пола, без ССО, после приема глюкозы уровень ГР снижается ниже исходного, но не подавляется до нормального уровня ($14,4\pm 5,4$; $10,2\pm 6,1$; $10,8\pm 7,7$; $11,8\pm 6,5$ мUI/л, $p<0,01$). У женщин с акромегалией установлены

более высокие уровни ГР – в 4 раз выше, по сравнению с лицами мужского пола, которые сочетались с парадоксальным увеличением ГР на фоне ОТТГ.

В шестой главе приводятся результаты **«Оценки роли иммуноцитохимического маркера Кі 67 на отдаленные исходы СТГ секретирующих аденом гипофиза»**. Изучена экспрессия маркера Кі-67 в соматотропных аденомах и оценено его влияние на долгосрочные исходы соматотропином. Иммуноцитохимическому обследованию подвергнуты 29 пациентов с акромегалией (17 жен., 12 муж.), которые были разделены на 2 группы: до 30 лет и старше 30 лет, в виду достоверно значимо высоких уровней ГР в этом возрастном периоде.

По результатам экспрессия Кі 67 варьировала от 0,1 % до 12 % и в среднем составила $2,7 \pm 0,5$ %, при этом у 16 пациентов (55,2 %) до 3 %, у 12 (41,2 %) – от 3 % до 6 %, у одной – 12 %. У обследованных пациентов превалировал супраселлярный рост опухоли (муж. – 91,7 %, жен. – 94,1 %), с прорастанием в кавернозный синус (муж. – 50 %, жен. – 64,7 %). При этом инфраселлярный рост опухоли преобладал у мужчин (муж. – 66,7 %, жен. – 41,2 %). Уровень экспрессии Кі 67 значимо выше был у женщин ($3,11 \pm 0,74$ % против $2,16 \pm 0,53$ %, $p < 0,05$), указывая на усиленный митотический процесс в опухолевой ткани у последних.

Изучение взаимосвязи параметров исхода заболевания с возрастом показало достоверно более высокие уровни Кі 67 у лиц старше 30 лет ($3,07 \pm 0,56$ %, $p < 0,05$). При этом инфраселлярный рост встречался относительно чаще у лиц с давностью заболевания 5 и более лет (64,3 %), тогда как остаточная ткань опухоли наблюдалась в 40 % у лиц с давностью заболевания до 5 лет. Достоверно значимые высокие уровни ГР отмечались у больных с давностью заболевания до 5 лет ($67,7 \pm 12,8$ mUI/l против $42,8 \pm 10,5$ mUI/l, $p < 0,05$), уровни ИФР-1 после операции, уровни пролактина и Кі 67 были выше у больных с давностью заболевания до 5 лет.

Была выявлена положительная корреляция между прорастанием опухоли в кавернозный синус и наличием остаточной ткани ($r=0,5$, $p < 0,05$), инфраселлярным ростом ($r=0,37$, $p < 0,01$), уровнем ГР до операции ($r=0,49$, $p < 0,01$), ГР после операции ($r=0,38$, $p < 0,01$) и уровнем ИФР-1 до операции ($r=0,42$, $p < 0,01$). Сравнение пациентов с остаточной тканью (10 больных) и без нее (19 больных) также выявило достоверно значимое повышение уровней ГР и ИФР-1 у первых ($80,4 \pm 12,6$ mUI/l, $p < 0,01$ и $898,6 \pm 79,7$ ng/ml, $p < 0,01$). Уровни Кі 67 имели значимую достоверность у больных имеющих остаточную ткань опухоли ($4,82 \pm 0,98$ % против $1,61 \pm 0,34$, $p \leq 0,001$). Выявлена положительная корреляция между остаточной тканью и инфраселлярным ростом опухоли ($r=0,41$, $p < 0,01$), ГР ($r=0,52$, $p < 0,01$) и ИФР-1 ($r=0,45$, $p < 0,01$) до операции.

Известно, что критериями агрессивности опухоли являются (ВОЗ, 2004): повышенный митотический индекс; инвазивный рост опухоли; уровень Кі-67 от 3% и более (Wolfsberger S. 2006). (табл.5).

Таблица 5.

Взаимосвязь уровня маркера Кі 67 с гормональной активностью и характером роста опухоли

Показатели	Кі 67 <3 (n=16)	Кі 67 ≥3 (n=13)	P=
Супраселлярный рост	16(94,1%)	11 (91,7%)	0,50
Прораствание в кавернозный синус	9 (52,9%)	8 (66,7%)	0,23
Остаточная опухоль	2 (11,8%)	8 (66,7%)**	0,003
Инфраселлярный рост	9 (52,9)	6 (50,0%)	0,28
Уровень ГР до операции, mUI/l	43,1±11,4	73,2±11,5 **	0,004
Уровень ГР после операции, mUI/l	8,9±3,4	8,6±1,8	0,13
Уровень ИФР-1 до операции, ng/ml	639,2±44,7	906,4±55,8**	0,001
Уровень ИФР 1 после операции, ng/ml	302,2±36,3	410,8±51,9*	0,02
Уровень пролактина, pg/ml	14,5±3,7	26,0±7,0	0,06

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Результаты показали достоверно высокие уровни экспрессии Кі 67 при остаточной ткани опухоли (66,7 %, p<0,01), высокие уровни ГР (73,2±11,5 mUI/l, p<0,01) до операции и ИФР-1 до (906,4±55,8 ng/ml, p<0,001) и после (410,8±51,9 ng/ml, p<0,05) операции. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии Кі 67 и остаточной тканью опухоли (r=0,55, p<0,001); уровнем ГР до операции (r=0,38, p<0,01); уровнем ИФР -1 до операции (r=0,57, p<0,001).

В настоящее время стало весьма востребованным использование математических моделей в прогнозе течения или исходов болезней. Учитывая дороговизну и сложность определения маркера Кі 67 до операции, нами разработана математическая модель прогнозирования уровня экспрессии Кі 67 по другим параметрам заболевания: возрасту больных, давности заболевания, уровням ГР и ИФР-1, размерам опухоли. Для создания математической модели использовался корреляционно-регрессионный анализ, при помощи которого аналитики измеряют тесноту связей показателей с помощью коэффициента корреляции. Используя этот метод, нами создана математическая модель зависимости послеоперационного значения Кі-67 от дооперационных значений некоторых основных показателей болезни акромегалия. Из всех параметров для создания модели был выбран уровень ИФР-1 до операции, как независимого переменного ввиду его относительно высокой корреляции с Кі-67 по сравнению с другими показателями. Используя эти методики, нами создана математическая модель зависимости послеоперационного значения Кі-67 от дооперационного уровня ИФР-1:

$$y = -1,828 + 0,006 * x$$

где: y- прогнозируемый уровень Кі-67, X - дооперационный уровень ИФР-1.

Выявлена прямая высокая зависимость уровня маркера Кі-67 с его прогнозируемой математической моделью (рис.1)

Вероятностный график (доли) для регрессии для Стандартизованный остаток

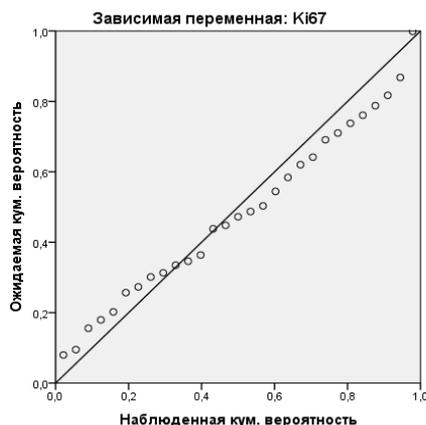


Рис.1. Взаимосвязь уровня маркера Ki-67 с его прогнозируемой математической моделью.

Таким образом, разработанная математическая модель прогнозируемого уровня Ki 67, позволяет еще в дооперационном периоде выявлять агрессивные соматотропиномы и раннее начало необходимой терапии.

По полученным результатам исследований оптимизированы алгоритмы диагностики и лечения акромегалии, разработана дорожная карта мониторинга осложнений акромегалии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации Холиковой А.О. «Соматотропиномы: клиничко-эпидемиологические аспекты, частота осложнений оценка эффективности лечения по Республике Узбекистан» на соискание ученой степени доктора медицинских наук могут быть сделаны следующие выводы:

1. Частота акромегалии по РУз составляет 1,6 на 100 тыс. населения, со значительным варьированием по регионам от 0,7 в Джизакской и Кашкадарьинской областях до 3,7 случаев на 100 тыс. населения в г.Ташкенте, которые сопоставимы с мировыми тенденциями. Заболеваемость преобладает у лиц женского пола в соотношении 1:1,7 с высокой частотой в возрасте 40-59 лет (52,8 % больных).

2. Установлено улучшение диагностики акромегалии (по сравнению с 2007 г.): уменьшилась отсроченность диагностики в сроки от 6 до 9 лет с 37,9% до 32,7 % ($p<0,05$), от 3 до 6 лет с 52,5 % до 50 %, улучшилось установление диагноза в ранние сроки болезни (от 1 года до 3 лет) от 9,6 % до 15,5 % ($p<0,01$) и обращаемость пациентов к врачам общей практики (34,4% против 12,7 %, $p<0,01$) и к эндокринологу (36,1 % против 21,9 %, $p<0,01$), что связано с улучшением качества и преемственности работы врачей различного профиля. Отмечено достоверно значимое снижение осложненных форм заболевания (по сравнению с 2007 г.) – гипопитуитаризма на 30,6 %, новообразований – на 25,9 %, кардиопатий – на 25,8 %, артериальной гипертензии – на 23,1%, ишемической болезни сердца – на 21,9 %, гипогонадизма – на 18,5 %, сахарного диабета – на 13,8 %,

остеопороза – на 13,6 %, что подтверждалось значительным улучшением диагностики и лечения на ранних этапах болезни с 32,3 % до 42 %.

3. Выявлено улучшение охвата высокотехнологичной визуализационной диагностикой (МСКТ/МРТ от 58,8 % в 2007 г. до 100 % к 2019 г.), позволившее раннему выявлению соматотропином на стадии микро- (с 1,5 % до 4,7 %, $p < 0,05$) и мезоаденом – (с 4,9% до 12,9%, $p < 0,01$) с уменьшением случаев гигантских аденом с 21,3 % до 16,6 % ($p < 0,001$). Отмечено достоверно значимое гендерное повышение уровней ГР и ИФР-1 у женщин с пиком секреции в возрасте 30-49 лет ($52,21 \pm 8,6$ mUI/l, ИФР -1- $977,7 \pm 54,1$ ng/ml, $p < 0,05$) являющийся серьезным фактором предикции неоплазий у женщин молодого возраста.

4. Установлено 4-х кратное увеличение частоты применения хирургического лечения с 2007 г. (8,8 % в 2007 г. до 32,7 % в 2019 г.), уменьшение доли пациентов с медикаментозной (с 45 % до 33,5 %) и лучевой терапией (с 30 % до 24,3 %). При этом наиболее эффективными по уровням ГР и ИФР-1 оказались комбинированные методы терапии – ХЛ+ЛТ (ГР – $4,19 \pm 0,8$ mUI/l, ИФР-1 – $368,2 \pm 23,9$ ng/ml, $p < 0,05$) и ХЛ + МТ (ГР – $5,7 \pm 0,5$ mUI/l и ИФР-1 – $324,4 \pm 18,2$ ng/ml), о чем свидетельствует увеличение частоты случаев достижения ремиссии и контроля над болезнью с 16 % до 37%.

5. Установлена высокая частота осложненных форм акромегалии с превалированием ЭМО (94,5 %), КСНМО (82,9 %) и ССО (66,3 %) осложнений с преобладанием ССО (66,5 %, $p < 0,01$) и РО (41,8 %, $p < 0,01$) у лиц мужского пола, неоплазии (34,1 %, $p < 0,001$) и КСНМО (82,5 %, $p < 0,01$) у женщин. Доказано, что развитие осложнений зависит не только от степени гиперсекреции ГР, но и возраста пациентов (наименьшая – до 30 лет, высокая – после 50 лет), имеющие положительную корреляцию с возрастом и ССО ($r = 0,33$, $p < 0,01$), неоплазиями ($r = 0,29$, $p < 0,05$), РО ($r = 0,25$, $p < 0,05$), ЭМО ($r = 0,14$, $p < 0,05$).

6. Доказана значимая роль ССО (66,3 %) в течении и исходах акромегалии, в том числе кардиомиопатии – 59,5 %, АГ – 55,7 % и ИБС – 36,9 %. Установлена высокая прямая корреляция между возрастом больных, длительностью болезни, гигантским размером опухоли гипофиза и артериальной гипертензией ($r = 0,37$, $p < 0,05$), кардиопатиями ($r = 0,29$, $p < 0,05$), ИБС ($r = 0,26$, $p < 0,05$). Выявлена гендерная зависимость ССО с превалированием АГ (у муж. – 58,8 %, у жен. – 51,5 %, $p < 0,05$), кардиомиопатий (у муж. – 67,9 %, у жен. – 60,4 %), а также ИБС (у муж. – 45,9%, у жен. – 37,5 %,) у лиц мужского пола.

7. Определено, что секреция ГР у больных с ССО акромегалии имеет неадекватный, нарушенный парадоксальный ритм, характеризовавшийся достоверно высокими значениями у лиц мужского пола, по сравнению с женщинами, и здоровым контролем. В развитии ССО важными факторами оказались гиперпролактинемия, гипогонадотропинемия и нарушенная реакция соматотрофов в ответ на ОТТГ, выражающийся парадоксальным

увеличением уровня ГР после приема глюкозы и усугубляющий течение болезни.

8. В структуре ЭМО высокую частоту занимают нарушения углеводного обмена (78,6 %): СД в 29,3 %, нарушенная толерантность к глюкозе – 39,2 %, нарушение гликемии натощак – 10 %. Гипопитуитаризм обнаружен в 69,7 %, гипогонадизм в 38,6 % с преобладанием лиц старше 50 лет 66,5 %, ($p < 0,001$) и 52,2 % ($p < 0,001$) соответственно. Установлена высокая прямая корреляция между возрастом больных и гипогонадизмом ($r=0,33$, $p < 0,01$), гипопитуитаризмом ($r=0,48$, $p < 0,01$), СД ($r=0,25$, $p < 0,05$). ЭМО преобладали у лиц, получавших медикаментозную терапию: от 41,5 % при гипогонадизме, 60,2 % при гипопитуитаризме, до 81,5 % при нарушениях углеводного обмена.

9. Структура КСНМО состояла из артропатий (57,4 %), синдрома карпального канала (49,6 %) и остеопороза (48,9 %) и в целом наблюдались у 82,9 % пациентов. Установлена прямая корреляционная связь КСНМО с гигантскими опухольями гипофиза ($r=0,15$, $p < 0,05$), АГ ($r=0,12$, $p < 0,05$), кардиомиопатиями ($r=0,10$, $p < 0,05$), СД ($r=0,10$, $p < 0,05$), уровнем ГР ($r=0,16$, $p < 0,05$) и ИФР-1 ($r=0,35$, $p < 0,01$).

10. Респираторные осложнения, встречаясь у 34,9 %, являются серьезным фактором риска смертности и они состояли из апноэ сна (29,5 %), рестриктивных дыхательных нарушений (52 %), обуславливались макроглоссией (52 %), прогнатизмом (73 %), увеличением грудной клетки и межреберных промежутков (84,8 %). РО коррелировали с мужским полом ($r=0,10$, $p < 0,05$), возрастом ($r=0,2$, $p < 0,05$), с уровнем ГР ($r=0,48$, $p < 0,01$) и ИФР -1 ($r=0,47$, $p < 0,01$), оказались обратимыми и снижались на фоне хирургического лечения в 4 раза, лучевой терапии в 1,1 раз.

11. Установлена высокая частота развития неоплазий, которая по данным регистра РУз составила 34,4 %, с преобладанием у лиц женского пола (54,7 % против 26,2 %, $p < 0,001$). При этом наибольшая частота опухолей наблюдалась у больных, находящихся на медикаментозной (42 %) и лучевой терапии (29,2 %). Выявлена прямая корреляция между неоплазиями и женским полом ($r=0,15$, $p < 0,05$), гигантскими опухольями ($r=0,09$, $p < 0,01$), гипопитуитаризмом ($r=0,15$, $p < 0,05$), АГ ($r=0,27$, $p < 0,05$), ИБС ($r=0,21$, $p < 0,05$), кардиомиопатиями ($r=0,25$, $p < 0,05$), уровнем ГР ($r=0,16$, $p < 0,05$), уровнем ИФР-1 ($r=0,14$, $p < 0,05$).

12. Изучен уровень экспрессии содержание Ki 67 в гистопатологических образцах соматотропином, который варьировал от 0,1 % до 12 % и в среднем составил $2,7 \pm 0,5$ %. При этом у 41,4 % Ki 67 был выше 3 %, являющийся отрицательным прогностическим фактором исхода заболевания. Доказано прогностическое значение иммуногистохимического маркера Ki 67 при агрессивных и инвазивных соматотропиномах. Выявлена высокая прямая корреляция между Ki 67 и остаточной тканью опухоли ($r=0,55$, $p < 0,001$), уровнем ГР ($r=0,38$, $p < 0,01$) и ИФР -1 до операции ($r=0,57$, $p < 0,001$).

13. Разработана математическая модель прогнозируемого уровня Ki 67, позволяющая еще в дооперационном периоде выявлять агрессивные

соматотропиномы, что дает возможность своевременно проводить необходимую специализированную помощь для данной категории больных.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREE
DSc.27.06.2017.Tib.30.02. AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER FOR ENDOCRINOLOGY named after
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOV**

KHOLIKOVA ADLIA OMONULLAYEVNA

**SOMATOTROPINOMAS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL
ASPECTS, THE FREQUENCY OF COMPLICATIONS, ASSESSMENT OF
THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN THE REPUBLIC OF
UZBEKISTAN**

14.00.03 – Endocrinology

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

TASHKENT – 2019

The theme of the dissertation of the Doctor of Science (DSc) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.3.DSc/Tib388.

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

The abstract of the dissertation was posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:

Khalimova Zamira Yusufovna
Doctor of Medical sciences

Official opponents:

Shagzatova Barno Khabibullayevna
Doctor of Medical sciences, Professor

Akbarov Zoirkhuja Sobirovich
Doctor of Medical sciences, Professor

Makhkamov Kozim Ergashevich
Doctor of Medical sciences, Professor

Leading organization:

**A.I. Yevdokimov Moscow State University of
Medicine and Dentistry (Russian Federation)**

The defence of the dissertation will be held on «____» _____ 2019, at ____ at of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25), e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25.

The abstract of dissertation was distributed on «____» _____ 2019.

(Registry record No. ____ dated «____» _____ 2019)

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

S.I. Ismailova

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research was to optimize treatment, management and long-term follow-up of patients with acromegaly with clinical-epidemiological peculiarities of the disease and its complications in the Republic of Uzbekistan, taken into account

The object of the research included the data from the Register for 526 acromegalics and the data for persons registered in the regions of Uzbekistan, those referred to and provided with medical care at the Center for the Scientific and Clinical Study of Endocrinology, Uzbekistan Public Healthcare Ministry, and in the regional endocrine dispensaries within the period from 1971 to 2018.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, a comprehensive analysis of the epidemiological, clinical, hormonal, imaging, immunohistochemical parameters of patients with somatotropic pituitary adenomas in a comparative aspect for 12 years was carried out. The gender, age-related features of acromegaly, the availability and adequacy of modern methods of diagnosis and treatment are characterized. A computer database of patients with acromegaly has been developed for effective monitoring of the epidemiology and treatment of patients with acromegaly, early detection of complications of the disease, and assessment of disease outcomes;

the effectiveness indicators of the applied methods of treatment of acromegaly in the near and long term were analyzed and characterized. Rational combined treatment regimens applicable in the conditions of the Republic of Uzbekistan have been developed. For the first time, a comparative assessment of the achievement of remission in patients with acromegaly was carried out;

new data were obtained on the frequency and characteristics of the course of complications of somatotropic pituitary adenomas in the Republic of Uzbekistan taking into account the sex, age, and duration of hypersomatotropinemia, factors affecting their course and outcomes were analyzed;

an immunohistochemical evaluation of somatotropic pituitary adenomas was carried out and Ki 67 content was characterized as a criterion for the aggressive course of invasive tumor growth and a prognostic factor for the outcome of the disease. An algorithm for the treatment of patients with acromegaly has been developed;

a mathematical model for determining the outcomes of the tumor process has been developed, which allows the selection of various methods of treatment and prevention of the development of relapse of the disease;

based on a multivariate analysis of the main indicators of the disease, the role of the daily rhythm of GR secretion in the development of MTR and suppression of the level of GR against the background of the glucose tolerance test in assessing the activity and outcomes of acromegaly is established.

The implementation of research results. Based on the results of the register on improving epidemiology, timely diagnosis, treatment, monitoring of acromegaly and its complications in the Republic of Uzbekistan:

methodological recommendations “Algorithm for the diagnosis and treatment of acromegaly” were introduced (conclusions of the Ministry of Health 8n-p / 120 dated April 9, 2019), allowing the introduction of modern methods of diagnosis and treatment of patients with acromegaly in the Republic of Uzbekistan;

Methodological recommendations were also introduced “Roadmap for monitoring patients with somatotropic pituitary adenoma” (conclusions of the Ministry of Health 8n-r / 119 of April 9, 2019), which ensure the stages and continuity of treatment and diagnostic steps at various levels of health care when monitoring patients with acromegaly;

the results of the study on improving the indicators of epidemiology, diagnostic criteria, treatment and monitoring of patients with acromegaly in the Republic of Uzbekistan are implemented in healthcare practice, in particular, in the clinical practice of the OED of Bukhara and Navoi regions (the conclusion of the Ministry of Health 8n-z / 190 of November 12, 2019). The introduction of scientific research results will allow monitoring the health status of patients with acromegaly, timely detecting serious complications of the disease and thereby reduce the risk of disability and mortality.

Structure and volume of the thesis. The dissertation consists of introduction, 6 chapters, conclusion, conclusions, list of used literature and applications. The volume of the dissertation is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Халимова З.Ю., Холикова А.О. Патогенез метаболических осложнений акромегалии // Журнал «Проблемы биологии и медицины», - Самарканд, 2010. - №1. - С. 6 -11 (14.00.00; №19).

2. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Насырова Х.К. Изучение эффективности медикаментозной терапии агонистами дофамина в ближайшие и отдаленные сроки лечения // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана, -Ташкент, 2010. - №3.- С. 60-62 (14.00.00; №17)

3. Холикова А.О., Халимова З.Ю. Респираторные осложнения акромегалии // Журнал теоретической и клинической медицины,-Тошкент, 2012. - №6. - С. 152-156 (14.00.00; №3)

4. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Исаева С.С. Развитие осложнений акромегалии в ближайшие и отдаленные сроки после лучевой терапии// Журнал теоретической и клинической медицины,-Тошкент, 2013. - №6. - С.103-106 (14.00.00; №3)

5. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Жабборова Г.М. Value of IGF-1 and IGFBP-3 levels in definition of the disease activity in patients with acromegaly// J.European review,- Austria, 2017. - №5-6. May–June.- С. 51-53. (14.00.00; №19)

6. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М. Влияние длительности гиперсоматотропинемии на развитие осложнений акромегалии // Педиатрия, Илмий амалий журнал, - Тошкент, 2018. - №2. - С. 152-156 (14.00.00; №3)

7. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Исаева С.С. Влияние гиперсоматотропинемии на развитие неврологических осложнений акромегалии // Журнал теоретической и клинической медицины- Тошкент, 2018. - №5. - С.128-130 (14.00.00; №3)

8. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Исаева С.С. Нейроэндокринный статус у больных с эндокринно-метаболическими осложнениями акромегалии // Журнал теоретической и клинической медицины,- Тошкент, 2019. - №3. - С.114-118 (14.00.00; №3)

9. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Оценка эффективности различных методов лечения акромегалии // Журнал теоретической и клинической медицины, - Тошкент, 2019. - №3. - С.118-125 (14.00.00; №3)

10. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Мирсаидова У., Абидова Д. Prevalence of Acromegaly in the Republic of Uzbekistan //American Journal of Medicine and Medical Sciences,-The USA, 2019. - V 9, N 8 June - P. -293-298 (14.00.00; №2)

11. Холикова А.О., Халимова З.Ю. Частота случаев акромегалии среди населения Сурхандарьинской и Кашкадарьинской областей. // Проблемы биологии и медицины, -Самарканд, 2019,- № 3 (111), -С. 114-122. (14.00.00; №19),

12. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М. Возрастно-половые особенности развития осложнений акромегалии по данным регистра Республики Узбекистан. // Вестник Ташкентской медицинской академии, специальный выпуск, посвященный научно-практической конференции. - Ташкент, 2019.-С. 138-141. (14.00.00; №13)

13. Холикова А.О., Халимова З.Ю. База данных «Регистр больных с акромегалией» Муаллифлик гувоҳномаси №BGU 00364 (от 28.05.2018г.)

II бўлим (II часть; II part)

14. Халимова З.Ю., Холикова А.О., Урманова Ю.М., Алиева Д.А. Сравнительный анализ частоты развития осложнений акромегалии в зависимости от примененного метода лечения. // Вестник эндокринологии, - Алматы, 2010.-№1 (17) март, - С. 41- 43.

15. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М. Сердечно-сосудистые осложнения акромегалии // Международный эндокринологический журнал.- Украина, 2010г, - № 7, - С. 42-46.

16. Холикова А.О., Акромегалоидная кардиомиопатия // Интеллектуал ешлар – Ватанимиз келажаги, Сборник научных трудов по медицине. - Ташкент, 2012.-С. 326-335.

17. Холикова А.О., Роль ИФР-1 связанного с белком-3, как диагностического маркера уровня гормона роста у больных акромегалией// Международный эндокринологический журнал, -Украина, 2013.-№1 (49).- С.42-44.

18. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М. Функциональное состояние нейроэндокринного статуса у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями акромегалии // «Молодой ученый» научный журнал - г.Казань, 2015.-№ 21(101), ноябрь.- С. 314-316.

19. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Характеристика случаев акромегалии среди населения Ферганской долины // European research, -2016.- October, № 10 (21). – С. 90-94.

20. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Исаева С.С. Функциональное состояние нейроэндокринного статуса у больных с различными осложнениями акромегалии // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования, - Москва, 2017.-№ 4(3), С. 89-95.

21. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Нейроэндокринный статус у пациентов с акромегалией на фоне лучевой терапии. // Педиатрия. Илмий амалий журнал. - Тошкент, 2018. - №2. - С. 148-152 (14.00.00; №3)

22. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Урманова, Ю.М., Алиева Д.А., Наримова Г.Д., Насырова Х.К., Сафарова Ш.М., Алимухамедова Г.А. Распространенность метаболических и сосудистых осложнений у больных с

акромегалией по регионам Республики Узбекистан// Конференция Высокие технологии в эндокринологии. - Москва, 23-26 ноября 2009.-С.15.

23. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Урманова, Ю.М., Алиева Д.А., Наримова Г.Д., Насырова Х.К., Сафарова Ш.М., Алимухамедова Г.А. Факторы манифестации заболевания у больных с акромегалией в Республике Узбекистан// Москва, 23-26 ноября 2009г Конференция Высокие технологии в эндокринологии - С. 131

24. Халимова З.Ю., Холикова А.О., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Насырова Х.К., Сафарова Ш.М., Алимухамедова Г.О., Наримова Г.Д. Исследование частоты сосудистых осложнений акромегалии по РУз// Прага, 2010. - Апрель ЕСЕ, Конференция Европейского Общества Эндокринологов. -С. 56

25. Исмаилов С.И., Халимова З.Ю., Холикова А.О., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Наримова Г.Д., Насырова Х. К., Алимухамедова Г.О., Сафарова Ш.М, Муртазаева Л.А. Сравнительная эффективность различных методов терапии при акромегалии. // Апрель ЕСЕ, Конференция Европейского Общества Эндокринологов. - Прага, 2010.-С145.

26. Халимова З.Ю., Холикова А.О., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Алимухамедова Г.О., Сафарова Ш.М., Насырова Х.К., Наримова Г.Д. Клинико-эпидемиологические особенности акромегалии по РУз // Апрель ЕСЕ, Конференция Европейского Общества Эндокринологов. - Прага, 2010.- С 231

27. Kholikova A.O., Ismailov S.I., Khalimova Z.Yu., Urmanova Yu.M., Salakhova N.S, Murtazaeva L.A., Khodgaev Sh. O., Khodgaev Sh. R Effectiveness of therapy by Mydolat (Vazonit) in acromegaly with macrovascular complications in the Republic of Uzbekistan (RUz). /14th Meeting of the European Neuroendocrine Association, -ENEA, 22-25 September, 2010.-P.136

28. Kholikova A.O., Ismailov S.I., Grossman A.B., Powell M.P., Khalimova Z.Yu., Urmanova Yu.M., Alieva D.A., Narimova G.D., Nasyrova Kh.K., Alimukhamedova G.O., Shakirova M.Yu., Akbutaev A. Perspectives of neuroendocrinology and transphenoidal surgery development in patients with mass lesions of sellar region in the Republic of Uzbekistan //14th Meeting of the European Neuroendocrine Association, -ENEA, 22-25 September, 2010. - P.132.

29. Исмаилов С.И., Халимова З.Ю., Холикова А.О., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Насырова Х.К., Алимухамедова Г.О., Сафарова Ш.М Холикова А.О., З.Ю. Халимова, Ю.М. Урманова, Д.А. Алиева, Г.Д. Наримова, Х.К. Насырова, Ш.М. Сафарова, Г.О. Алимухамедова, М.М. Каримова Частота метаболических и сосудистых осложнений у больных с акромегалией в некоторых регионах Республики Узбекистан// Конференция «Поленовские Чтения-2010», - г. Санкт-Петербург, Апрель, 2010 г.,-P.124.

30. Исмаилов С.И., Халимова З.Ю., Холикова А.О., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Насырова Х.К., Алимухамедова Г.О., Сафарова Ш.М Изучение эффективности медикаментозной терапии агонистами допамина при акромегалии в ближайшие и отдаленные сроки лечения. // Конференция «Поленовские Чтения-2010». - г. Санкт-Петербург, Апрель, 2010.-P112.

31. Холикова А.О.Халимова З.Ю. Levels of IGFBP-3 in patients with acromegaly, receiving various kinds of therapy Abstract book,15th Meeting of the European Neuroendocrine Association // Enea, 2012, Vienna, Austria- P-002.

32. Холикова А.О.Халимова З.Ю., Насырова Х.К. Sandostatin in treatment of acromegaly after radiotherapy // Abstract book,16th Meeting of the European Neuroendocrine Association, Enea, Sofia Bulgaria, 2014. - P. 62.

33. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М. Особенности развития осложнений акромегалии Сборник конференции, IV Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция “Актуальные вопросы медицины”, Баку, Азербайжан 29-30 октябрь, 2015г, - С. 83

34. Холикова А.О. Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Endocrine profiles in the acromegalics with various complications Abstrakt book, 17th Congress of the European Neuroendocrine Association, Milan Enea 2016, October, - P. 93

35. Холикова А.О. Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Исаева С.С. Register of acromegaly on the Uzbekistan Abstrakt book, 17th Congress of the European Neuroendocrine Association, Milan Enea 2016, October, P. 58

36. Холикова А.О. Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Сафарова М. Syndrom hyperprolactinemia in patients with acromegaly. 5th Enea Workshop Hyperprolactinimia and other endocrine causes of infertility. Saint-Petersburg, Russia. September 7-9, 2017.

37. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Акбутаев А., Рахимова М. Early outcomes of transsphenoidal pituitary surgery 18th Congress of the European Neuroendocrine Association, Wroclaw, Poland, Abstraktbook, Enea 2018, October, P. 54.

38. Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Иссаева С.С., Алиева Д.А. Development of complication of acromegaly, depending on the age of patients and duration of the disease 18th Congress of the European Neuroendocrine Association, Wroclaw, Poland, Abstraktbook, Enea 2018, October, P. 39.

39. Холикова А.О., Халимова З.Ю. «Алгоритм диагностики и лечения акромегалии» // Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. - 30 с.

40. Холикова А.О. Халимова З.Ю. «Дорожная карта мониторинга больных с соматотропной аденомой гипофиза» // Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. - 32 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Разрешено к печати: 25 ноября 2019 года
Объем – 3,5 уч. изд. л. Тираж –100 . Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0468-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru