

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

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАК-  
ТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ  
им. АКАДЕМИКА Я.Х.ТУРАКУЛОВА**

**ХОЛИКОВА АДЛИЯ ОМОНУЛЛАЕВНА**

**«СОМАТОТРОПИНОМЫ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ, ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНО-  
СТИ 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](http://www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» [www.ziyo.net](http://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](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул.Фароби, 2. 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 опубликованными сведениями, 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 человек<sup>1</sup>. 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 имеются 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»<sup>2</sup>, особое значение приобретает повышение качества социальных и медицинских услуг, снижение уровня общей заболеваемости. В ходе 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 забо-

---

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

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

левания, сопровождающееся прогрессирующим системным поражением организма, приводящее к ранней инвалидизации и смертности, во-вторых – высокозатратным 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 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 диссертации<sup>3</sup>.**

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,*

---

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

*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).*

В данных центрах разрабатываются исследовательские работы по изучению осложнений акромегалии ранней диагностики и их лечению; изучению качества жизни и лечение 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 проведенные в Швеции (Tjörnstrand A. 2014), Англии

(Fernandez A,2010), Бельгии (Daly AF., 2006)), Исландии (Agustsson TT,2015), Финляндии (Raappana A,2010), позволяющие определить распространенность акромегалии в мире. За последнее десятилетие в мире были сформированы и успешно поддерживаются национальные регистры больных акромегалией, в частности подобные регистры имеются в Узбекистане (Холикова А.О., Халимова З.Ю., 2007г), в России (Молитвословова Н.И., 2011), Испании (Mestron A,2004), Бельгии (Vex M,2007), Корею (Kwon O,2013).

В Узбекистане в 2007 году был 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 клиничко-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 IM, 2004г., Ritvonen E, 2015г.). Апноэ во сне поражает 20-80% больных и является частой причиной ночного храпа и дневной сонливости (Weiss V,200г., Pivonello R. 2017г). 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 по изучению посвященные изучению осложнений акромегалии, их частоты, а также их диагностики и лечения немногочисленны. Так Colaio A с соавт. изучали генез кардиоваскулярных осложнений, (2004); Davi' MV 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 определения их эффективности и ближайших и отдаленных прогнозов у больных с акромегалией.

Иммуноцитохимические характеристики соматотропной опухоли в комплексе с клиничко- гормональными показателями, отражают почти полную информацию о прогнозе болезни с учетом биологического поведения опухоли,

позволяющая разработать оптимальную стратегию в ведении больных акромегалией лишь после оперативного удаления соматотропином. В работах Pinto EM с соавт. приводятся данные молекулярных аспектов опухолеобразования (2008); Botelho С.Н. с соавт. показали роль маркера Ki- 67 в пролиферативной активности соматотропином (2006).

В нашей стране проводятся 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., 2018г), неактивных аденом гипофиза (Холова Д.Ш., 2018г). 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 в рамках грантовых исследований- «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.

**Объектом 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 года по 2018 год.

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

**Методы исследований.** В диссертации применены клинико-биохимические, гормональные исследования, функциональные тесты, а также инструментальные, нейровизуализационные (нейроофтальмо-логические, рентгенологические, МРТ/КТ гипофиза), 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. Разра-



ботаны 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, своевременное выявление и лечение осложнений заболевания и проведение 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 дифференцированному подходу 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 проведению более агрессивных методов лечения 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 выбору различных методов лечения и профилактики рецидивов заболевания.

Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных результатов исследования для ведения длительного мониторинга состояния больных акромегалией, своевременного выявления и лечение осложнений заболевания, способствующие 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 Республики Узбекистан: внедрены методические рекомендации «Алгоритм диагностики и лечения акромегалии» (заключение МЗ РУз 8н-р/120 от 9 апреля 2019 года), позволяющие внедрению современных методов 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 года), 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 года). 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 11 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, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику здравоохранения результатов исследования, 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 трайловых, 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 №ВГУ00364, от 06.07.2018г, 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 2019гг 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 них прошли обследование в РСНПМЦ Эндокринологии им. Я.Х.Туракулова МЗ РУз, 210 больных в том числе, 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 пациентов (4,6%); только медикаментозная терапия (МТ) - 176 пациентов (4,6%); 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 2010г ТАГ больные проходили в основном в отделении Нейрохирургии РСНПМЦЭ им акад. Я.Х.Туракулова МЗ РУз (147 больных).

*Лучевая терапия.* 161 пациентов 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.

*Комбинированное лечение* проводилось по показаниям и состояло из следующих комбинации (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 собственных исследований «**Эпидемиология акромегалии по Республике Узбекистан (анализ данных регистра за 12 лет)**» представлен анализ данных регистра акромегалии по РУз, который на 01.01.2019г включал 526 больных, из которых мужчин было 195 (37,07%); женщин – 331 (62,93%). Частота акромегалии за последние 12 лет имела тенденцию к увеличению: от 340 больных в 2007г до 526 -в 2019г. За период с 2007 по 2019 гг выявлены 186 новых случаев акромегалии.

Частота акромегалии по РУз на 01.01.2019г. составила 1,6 на 100 тыс. со значительным варьированием по областям РУз от 0,7 в Джизакской и Кашка-

дарьинской 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), Навоиская (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 2007г 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. Интересные данные были получены при изучении связи заболеваемости акромегалией с возрастом. Так, пик заболеваемости в 2019г приходился на возраст 40-59 лет у 52,8% пациентов. При этом тенденция к росту заболеваемости наблюдалась к 40-49 годам (26%) и сохраняется 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 года было зарегистрировано 154,7 тыс. смертей и соответственно коэффициент смертности составил 4,7 промилле. В 2018г 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,2012г., Melmed S, 2014г.), 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 диагноз: 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 (1гр. -76,3%; 2 гр. -63,9%), все же судьба наших 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 – 3г (1гр.- 9,6%, 2 гр -15,5%,  $p<0,01$ ), уменьшились случаи с длительностью болезни 7-9 лет (1гр.- 37,9%, 2 гр -32,7%,  $p<0,05$ ). При этом, у половины пациентов по данным регистра (50,9%) остроченность диагностики составила 4-6 лет. Проведена оценка частоты осложнений за последние 12 лет, согласно которой в 1- группе установлена высокая частота артериальных гипертензий (АГ) (1гр. -68,2±2,6%, 2гр.- 45,1±3,5%,  $p<0,001$ ), кардиопатии (1гр. -69,4±2,6%, 2гр.- 43,6±3,5%,  $p<0,001$ ), ишемической болезни сердца (ИБС) (1гр. -45,7±2,8%, 2гр.- 22,8±3%,  $p<0,001$ ), сахарного диабета (СД) (1гр. -34,6±2,9%, 2гр.- 20,8±2,9%,  $p<0,001$ ), гипогонадизма (1гр. -45,7±2,8%, 2гр.- 27,2±3,1%,  $p<0,001$ ), гипопитуитаризма (1гр. -60,8±2,7%, 2гр.- 30,2±3,2%,  $p<0,001$ ), остеопороза (1гр. -62,7±2,8%, 2гр.- 49,1±3,1%,  $p<0,001$ ), новообразований (1гр. -39,8±2,7%, 2гр.- 13,9±2,4%,  $p<0,001$ ). В 2-ой группе была выше частота энцефалопатий (1гр. - 44,4±2,8%, 2гр.- 55,3±3,5%,  $p<0,01$ ), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) (1гр. -25,0±2,4%, 2гр.- 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., 2007г) 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 позволило 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, 5раза 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%,  $p<0,05$ ) и 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%), что связано с тем, что пациенты в этой группе имели длительность заболевания более 10 лет и принимали 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 допамина (45%) и ЛТ (30%), ТАГ имела место лишь в 8,8% больных. К 2019г 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 серьезных 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  $-745 \pm 15,8 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,001$ ). У пациентов, находившихся на лучевой терапии как основной единственный метод лечения, уровни ГР снизились до нормы ( $8,64 \pm 1,81 \text{ mUI/l}$  ( $p < 0,001$ )), но при этом остаются выше, чем в группе контроля. После хирургического лечения в течении года уровни ГР достоверно снизились -  $6,5 \pm 0,7 \text{ mUI/l}$  ( $p < 0,001$ ), хотя уровни ИФР-1  $-407,9 \pm 14,8 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,001$ ) 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	$41,5 \pm 8,7$	$9,5 \pm 0,7^{***}$
Уровень ИФР-1, ng/ml	$620,9 \pm 24,8$	$490,9 \pm 14,8^{***}$
Клиническая активность, %	100	56,5
Лучевая терапия, n=137		
ГР базальный, mUI/l	$56,8 \pm 9,1$	$43,4 \pm 1,8^{**}$
Уровень ИФР-1, ng/ml	$644,5 \pm 18,8$	$582,5 \pm 19,3^*$
Клиническая активность, %	100	87,6
Медикаментозной терапия, n=196		
ГР базальный, mUI/l	$61,4 \pm 8,9$	$55,2 \pm 5,3$
Уровень ИФР-1, ng/ml	$672,2 \pm 21,5$	$596,7 \pm 11,5$
Клиническая активность, %	100	100

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

Как видно из таблицы 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 ( $41,5 \pm 8,7 \text{ mUI/l}$  против  $9,5 \pm 0,7 \text{ mUI/l}$ ,  $p < 0,001$ ) и ИФР-1 ( $620,9 \pm 24,8 \text{ ng/ml}$  против  $490,9 \pm 14,8 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,001$ ). При этом, из 177 больных у 17 (9,8%) через 1-2 лет 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, 2014г). (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 $\leq 2,5$ 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 неоплазии (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 увеличивались осложненные формы акромегалии и наибольшая их представленность выявлена у пациентов после 50 лет. Так, в сравниваемых группах отмечается достоверно высокая разница ССО (1гр. –  $30,3 \pm 5,7\%$ , 2 гр. –  $64,7\% \pm 2,9$ ,  $p < 0,001$ , 3 гр. –  $80,8 \pm 2,8\%$ ,  $p < 0,001$ ), РО (1гр. –  $16,9 \pm 4,7\%$ , 2 гр. –  $28,9 \pm 2,8\%$ ,  $p < 0,05$ , 3 гр. –  $49,2 \pm 3,6\%$ ,  $p < 0,001$ ) и неоплазий (1гр. –  $9,1 \pm 3,6\%$ , 2 гр. –  $22,2 \pm 2,6\%$ ,  $p < 0,01$ , 3 гр. –  $44,6 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,001$ ). ЭМО (1гр. –  $93,3 \pm 4,6\%$ , 2 гр. –  $95,1 \pm 2,6\%$ ,  $p < 0,001$ , 3 гр. –  $97,4 \pm 3,6\%$ ,  $p < 0,001$ ) и КСНМО (1гр. –  $72,7 \pm 5,5\%$ , 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 (1гр. –  $56,3 \pm 2,6\%$ , 2 гр. –  $87,1 \pm 3,1\%$ ,  $p < 0,001$ , 3 гр. –  $88,5 \pm 4,5\%$ ,  $p < 0,001$ ), РО (1гр. –  $32 \pm 2,5\%$ , 2 гр. –  $41,4 \pm 4,6\%$ ,  $p < 0,05$ , 3 гр. –  $40,4 \pm 6,9\%$ ) и неоплазий (1гр. –  $19 \pm 2,1\%$ , 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 имелась 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 эти осложнения.

Учитывая гендерные различия в уровнях ГР, а также при оценке ОТТГ (Auman M., 2008г), 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 Ki 67 на отдаленные исходы СТГ секретирующих аденом гипофиза». Изучена экспрессия маркера Ki-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 Ki 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 Ki 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 Ki 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 Ki 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 Ki 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 Ki-67 от 3% и более (Wolfsberger S. 2006). (табл.5).

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

**Таблица 5.**

**Взаимосвязь уровня маркера Кi 67 с гормональной активностью и характером роста опухоли**

Показатели	Ki 67 <3 (n=16)	Ki 67 ≥3 (n=13)	P=
Супраселлярный рост	16(94,1%)	11 (91,7%)	0,50
Прорастание 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: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$

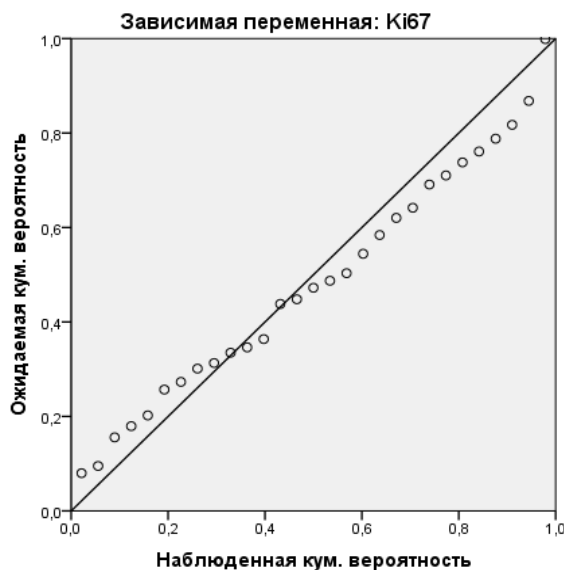
В настоящее время стало весьма востребованным использование математических моделей в прогнозе течения или исходов болезней. Учитывая дороговизну и сложность определения маркера Кi 67 до операции, нами разработана математическая модель прогнозирования уровня экспрессии Кi 67 по другим параметрам заболевания: 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 Кi-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 Кi-67 по сравнению с другими показателями. Используя эти методики нами создана математическая модель зависимости послеоперационного значения Кi-67 от дооперационного уровня ИФР-1:

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

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

Выявлена прямая высокая зависимость уровня маркера Ki-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.

## 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 2007г.): 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 2007г.) – 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 2007г до 100% к 2019г), 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 2007г (8,8% в 2007г до 32,7%), 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 опухолями 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 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 опухолями ( $r=0,09$ ,  $p < 0,01$ ), 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.

Алгоритм диагностики акромегалии

**ВОП**

Жалобы: на увеличение рук, ног, изменение черт лица, увеличение надбровных дуг, носа, губ, ушей, нижней челюсти (прогнатизм), появление щелей между зубами (диастема), головные боли, увеличение грудной клетки, нарушение менструального цикла, снижение либидо, потенции, бесплодие.

Клиническое обследование. Антропометрия, внешний осмотр, изучение изменения внешности по фотографиям больного, измерение АД и пульса.

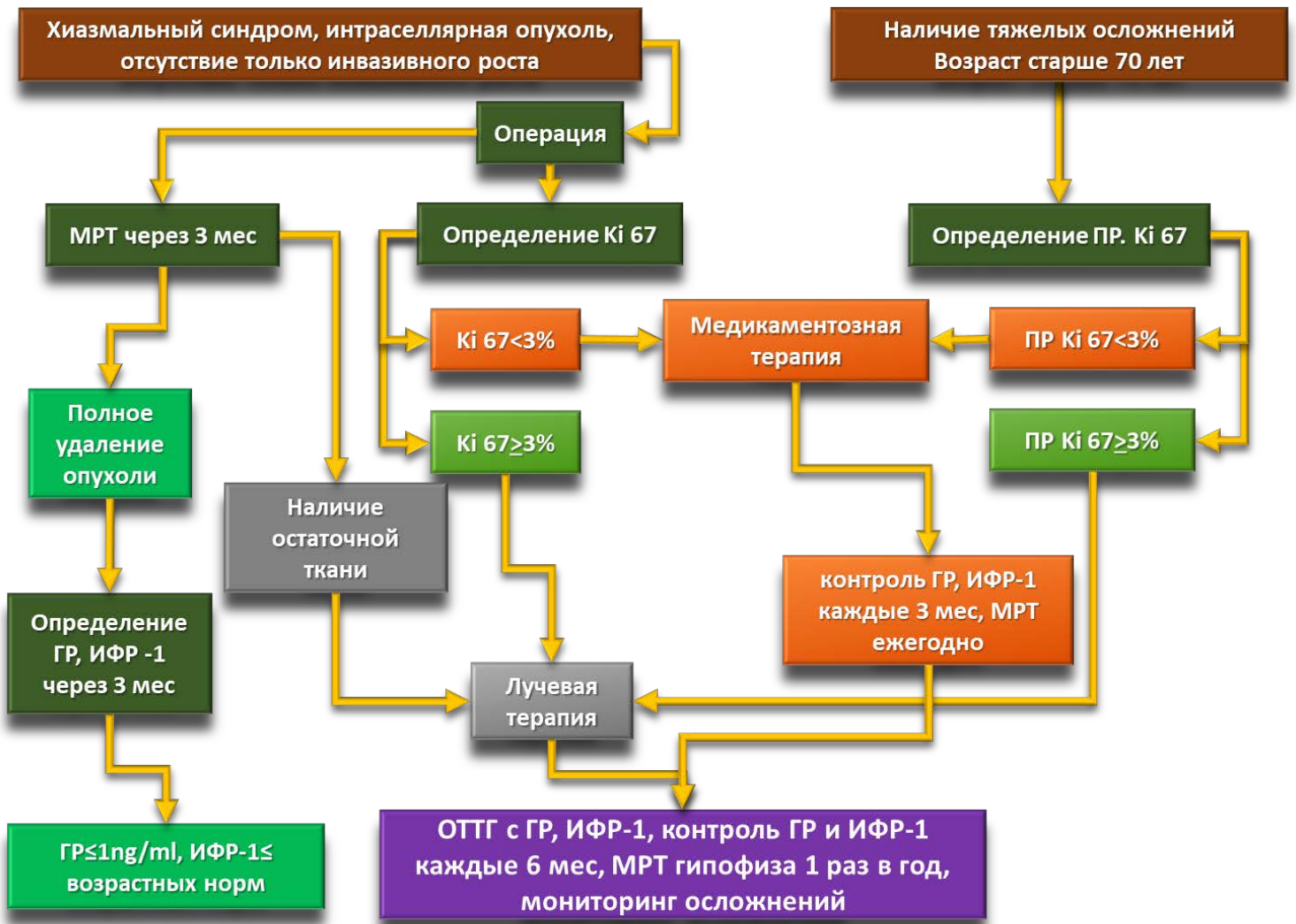
**Районные  
врачи**



**ОЭД**



Алгоритм лечения больных акромегалией



**Дорожная карта мониторинга осложнений акромегалии**

<p><b>Врачи общей практики</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Измерение АД - каждые 3 мес</li> <li>• Измерение глюкозы крови – каждые 3 мес</li> <li>• ЭКГ – каждые 3 мес</li> </ul>
<p><b>Врачи многопрофильных районных поликлиник</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рентген грудной клетки – ежегодно</li> <li>• Рентген позвоночника – ежегодно</li> <li>• Определение гликированного гемоглобина - каждые 6 мес</li> <li>• Определение уровня кальция – каждые 6 мес</li> <li>• УЗИ щитовидной железы, матки, яичников, молочных желез, простаты – ежегодно</li> <li>• консультация окулиста, невропатолога, уролога, гинеколога - ежегодно</li> </ul>
<p><b>Областные эндокринные диспансеры</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Измерение глюкозы крови - каждые 3 мес</li> <li>• Определение гликированного гемоглобина - каждые 3 мес</li> <li>• ГР, ИФР-1, ТТГ, Т4 св., кортизол - каждые 3 мес</li> <li>• Тестостерон, пролактин (у мужчин) - ежегодно</li> <li>• ЛГ, ФСГ, эстрадиол, пролактин (у женщин) – ежегодно</li> <li>• Консультация окулиста, невропатолога, уролога - ежегодно</li> <li>• Эхо КГ, доплерография сосудов головного мозга- ежегодно</li> <li>• Шкала Эпворта - ежегодно</li> </ul>
<p><b>РС-НПМЦЭ</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение теста толерантности к глюкозе, с определением уровней ГР – по показаниям</li> <li>• Определение суточного ритма ГР – по показаниям</li> <li>• Колоноскопия 1 раз в 10 лет</li> <li>• DEXA – у пациентов с остеопенией/остеопорозом 1 раз в 2 года</li> <li>• Полисомнография по показаниям</li> <li>• </li> </ul>