

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**ИССАЕВА САОДАТ САЙДУЛЛАЕВНА**

**СОМАТОТРОП ГИПОФИЗ АДЕНОМАЛАРИДА НУР БИЛАН  
ДАВОЛАШНИНГ ЭРТА ВА КЕЧКИ НАТИЖАЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.4.PhD/Tib421 рақам билан рўйхатга олинган.**

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

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

**Илмий раҳбар:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

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

**Ибрагимов Шавкат Нарзикулович**  
тиббиёт фанлари номзоди

**Етакчи ташкилот:**

**Асфандияров номидаги Қозоқ Миллий Тиббиёт Университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-25).

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.

(2020 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 (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда бугунги кунда гипофиз соматотроп аденомаларида нур билан даволашнинг эрта ва кечки натижалари долзарб тиббий ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. Акромегалия – оғир эндокринопатия бўлиб, ўсиш гормони (ЎГ) ва инсулинга ўхшаш ўсиш омили-1 (ИЎО-1) нинг сурункали гиперсекрецияси билан намоён бўлади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...акромегалиянинг тарқалиши 100 000 аҳолига 2,8 дан 13,7 гача ҳолатни ташкил қилади»<sup>1</sup>. Акромегалия билан касалланган беморларни даволашнинг уч хил усули мавжуд: хирургик, нур билан даволаш (НД) ҳамда дори моддалари билан даволаш. НДга кўрсатмалар, унинг самарадорлиги ва натижалари, НДни монотерапия ёки уни дори моддалари ва хирургик даволаш усуллари билан биргаликда қўллаш тўғрисида бир қанча қарама-қаршиликлар мавжуд. Шунинг учун соматотроп гипофиз аденомаларида нур терапиянинг қўлланилиши долзарб ҳисобланади.

Жаҳонда НД акромегалияни даволашда марказий ўринни эгаллайди. Хирургик даволаш усуллариининг яхшиланганлиги, медикаментоз даво диапазони ва самарадорлиги ошган бўлсада, НД соматотроп гипофиз аденомалари (ГА)ни даволашда асосий ўринни эгаллайди. НД ўсманинг ўсишини 80-90% назорат қилади ва 10 йилдан кейин 50-60% ҳолатларда ЎГ/ИЎО-1 миқдорларини нормаллашувига олиб келади. Бироқ НДнинг самарадорлиги ва потенциал токсиклиги мунозарали мавзу бўлиб қолмоқда. Ўсмани мукамал назорат қилиши билан бирга НДнинг кечки токсик таъсир қилиш хавфлари ҳам муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлашни ислоҳ қилиш бўйича давлат дастурларини амалга ошириш доирасида аҳолига эндокринология ёрдамини кўрсатишнинг яхлит, вертикал интеграциялашган тизими яратилди. Эндокринология муассасаларини юқори технологияли ускуналар билан жиҳозлаш ва эндокрин касалликларни профилактика, диагностика қилиш ҳамда даволашнинг замонавий усуллариини жорий этиш бўйича ишлар амалга оширилмоқда. Шу билан бирга, эндокринология хизматини янада ривожлантириш эпидемиологик вазиятни баҳолаш бўйича комплекс чоратадбирлар қабул қилишни, шунингдек, эндокринология йўналишларини талаб юқори бўлган йўналишлари билан биргаликда қайта кўриб чиқишни талаб этмоқда. Ихтисослашган самарали ва замонавий эндокринология ёрдами тизимини шакллантириш ва эндокрин касалликлар профилактикаси ва уларни барвақт аниқлаш чораларини янада такомиллаштириш, аҳолига ихтисослашган юқори малакали эндокринология ёрдамини кўрсатиш сифати ва имкониятларини ошириш мақсадида 2019-2021 йилларда мамлакатимиз аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш бўйича миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисидаги Ўзбекистон Республикаси Президентининг қарори тасдиқланган. Унга кўра «...эндокрин

<sup>1</sup> Georgia Ntali, Niki Karavitaki. F1000Research: Recent advances in the management of acromegaly 2019

касалликларнинг олдини олиш, уларни барвақт аниқлаш ва аҳолини профилактика тадбирлари билан қамраб олиш бўйича вазиятни тубдан яхшилаш...»<sup>2</sup> га, ижтимоий ва тиббий хизмат сифатини ошириш, давлат ҳимоясига муҳтож бўлувчи эндокрин касалликлар билан касалланишни камайтиришга алоҳида эътибор берилган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 майдаги ПФ-4295-сон «2019 — 2021 йилларда республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш бўйича миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Замонавий маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, ушбу мавзуга оид нашрларнинг тобора кўпайиб бораётганига қарамай, соматотроп ГАда нур терапиянинг самарадорлиги ва қўлланилиши эндокринология ва нейроэндокринологияда кам ўрганилган муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. НД гипофиз аденомаларида 100 йилдан кўп вақтдан бери қўлланилади. XX аср бошларида хирургик ўлим кўп бўлганлиги сабабли НД асосий усул деб ҳисобланган. Охириги 30 йил ичида НДни ўтказиш ва қўллаш бўйича янги технологиялар ишлаб чиқилди (Pereira A.M. et al., 2014). Замонавий НД мақсадли тўқималарга ионлаштирувчи нурланишни комплекс етказиб беришни ўз ичига олади. Аксарият анъанавий нур терапия бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасига кўра, нур терапиядан 5-10 йилдан кейин 85-95% ҳолатларда аденома ўсишини назорат қилишга эришилди, ЎГ миқдори эса 80% ҳолатларда 5 нг/мл дан камайиши аниқланди (Aldallal S., 2018). L.E. Barrande ва бошқаларнинг маълумотарига кўра, нур билан даволанган беморларнинг 22% ида 2 йилдан кейин, 36% ида 5 йилдан кейин, 60% ида 10 йилдан кейин ва 74% ида 15 йилдан кейин ЎГ миқдори мақсадли кўрсаткичгача (<2,5 нг/мл) пасайган. Акромегалияда биохимик назоратга эришиш ЎГ ва ИЎО-1 ни нур билан даволашдан аввалги даврдаги миқдорига боғлиқдир. Ҳозирги вақтда фракцион стереотаксик радиотерапия соматотроп гипофиз аденомалари учун кенг тарқалган радиацион даволаш режими бўлиб, у аденома ҳажмини нисбатан яхшироқ назорат қилади ва эндокринологик ремиссияни таъминлайди (Loeffler et al., 2017).

Сўнгги пайтларда стереотаксик усул беморларда соғлом мия тўқималарига нурланиш таъсирини камайтириш ҳамда НДнинг узок муддатли асоратларини минималлаштириш, шунингдек унинг

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 майдаги ПФ-4295-сон «2019-2021 йилларда Республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш бўйича миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида»ги Қарори.

самарадорлигини ошириш мақсадида қўлланилмоқда (Ntali G.H., 2019). Хорижий адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, нур терапиянинг кечки асоратлари орасида гипопитуитаризм асосий ўринни эгаллайди ва нур терапиядан кейин кузатув давомийлиги ошиши билан гипопитуитаризм учраш частотаси ҳам ошиб боради ҳамда 10 йилдан сўнг 60% га етади. Кўришнинг бузилишига олиб келувчи кўрув нейропатияси 1-5%, мия соғлом тўқимаси некрози – 0-2% ҳолатларда аниқланди (Thalassinos N.C., 2012, Minniti G., 2015).

Ўзбекистонда нейроэндокрин ўсмаларни эрта ташхислаш ва юқори технологияли даволаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, гипофиз соматотроп аденомаларининг эпидемиологияси, клиника ва ташхисотига асосланган тадқиқотлар олиб борилган (Халимова З.Ю., Холикова А.О., 2007, 2018), бироқ акромегалияда нур терапиясининг ўз вақтида қўлланилиши ва натижалари аниқланмаганлиги, соматотропиномани даволашни эрта ва кечки натижалари баҳоланмаганлиги мазкур масалага йўналтирилган тадқиқотларни давом эттириш заруриятини кўрсатади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ПЗ 20170928355 "Нейроэндокрин тизим (НЭТ) ўсмаларини эрта ташхислаш ва дифференциал даволашнинг юқори технологияли усулларини ишлаб чиқиш" (2018-2020 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** гипофиз соматотроп аденомасида нур билан даволашнинг эрта ва кечки натижаларини аниқлаш ҳамда нур билан даволаш фонида касаллик натижаларини башорат қилишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

нур терапия самарадорлигининг гипофиз соматотроп аденомаларида эрта ва кечки даврларида ёшга, жинсга ва касаллик давомийлигига боғлиқлигини аниқлаш;

гипофиз соматотроп аденомаси мавжуд беморларда нур билан даволашнинг эрта ва кечки даврларида клинко-гормонал кўрсаткичларни баҳолаш;

соматотропиномаларни нур билан даволашнинг визуализацион натижаларини асослаш;

гипофиз соматотроп аденомаси мавжуд беморларда НТнинг эрта ва кечки натижаларини математик моделини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 1971–2018 йилларда Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази поликлиникасига мурожаат қилган, радиотерапия олган соматотроп ГАли 161 бемордан мониторинг даврида клиник, гормонал, биокимёвий ва визуал текширувлар тўлиқ ўтказилган 94 нафари тадқиқот учун олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида гипофиз гормонларининг этишмовчилиги ва гиперпродукция даражасини баҳолаш учун қон зардоби ва текширилган беморларнинг гипоталамус-гипофиз соҳаси тасвирланган МРТ плёнка ва компакт-дисклари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун умумклиник, биокимёвий, гормонал, визуализацион ва статистик текшириш усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагича:

илк бор нур билан даволаш самарадорлиги клиник, гормонал ва нейровизуализацион мезонларининг узвий боғлиқлиги аниқланган;

гипофиз соматотроп аденомаси мавжуд бўлган беморларда нур билан даволашдан кейинги натижа ва башоратни белгиловчи кўрсаткичлар исботланган;

соматотропиномаларда нур терапияси асоратларининг учраш даражаси ва нур терапия самарадорлиги бемор жинси, ёши, касаллик давомийлиги ва аденома ҳажмига қараб аниқланган;

илк бор ўсиш гормони, инсулинга ўхшаш ўсиш омили-1 миқдорининг давомли гиперсекрецияси ҳамда гипофиз аденомаси ўлчамига асосланган математик модель ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилар:

клиник, гормонал ва визуал жиҳатлар бўйича олинган натижалар асосида соматотроп ГАда радиотерапиянинг самарадорлиги исботланган;

акромегалияда нур билан даволашнинг натижа ва прогнозни белгиловчи омиллар ишлаб чиқилган;

жинсга, ёшга, касаллик давомийлиги ва аденома ўлчамига қараб радиотерапиянинг самарадорлиги ва асоратлари асослаб берилган;

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашувлар, усулларнинг корректлиги, НД олган соматотроп ГАли беморларнинг танланмаси етарлича миқдорда олингани, замонавий статистик усуллар, клиник, биокимёвий, диагностика ва визуализация усулларидадан фойдаланилганлиги; олинган натижалар хорижий ва маҳаллий тадқиқотчилар натижалари билан таққосланганлиги ва ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланган хулосалар билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, гипофиз соматотроп аденомасида нур билан даволашнинг эрта ва кечки натижаларини ёшга, жинсга, касаллик давомийлигига боғлиқлигини аниқлаш усуллари ишлаб чиқиш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган, шунингдек, кўп омилли регрессия таҳлили қўлланилиши соматотроп гипофиз аденомаларида нур билан даволаш фонидида касаллик натижаларини башоратлаш моделининг яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти нур билан даволанган гипофиз соматотроп аденомаларида беморларни мониторинг асосида кузатиш, касаллик асоратларини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш натижасида

беморлар умрини узайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган. ЎГ, ИҶО-1 миқдорининг давомий гиперсекрецияси ҳамда гипофиз аденомаси ўлчамига асосланган математик модел ишлаб чиқилиши НДдан кейинги даврда касаллик қайталанишини эрта башорат қилиш билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Акромегалияда нур терапиянинг ёшга, касаллик давомийлигига боғлиқ равишда самарадорлигини аниқлаш, нур терапиядан кейинги ривожланувчи асоратларни олдини олиш ва эрта аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида:

“Акромегалияда нур терапиядан кейин беморларни юритиш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 25 сентябрдаги 8н-р/375-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома акромегалияли беморларда НДнинг эрта ва кечки прогнозини аниқлаш асосида, профилактика тадбирларини режалаштириш ва эрта рецидивга қарши даволаниш имконини берган.

НД олган акромегалияли беморларни ташхислаш ва даволаш бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, академик Ё.Х. Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт марказига, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиалига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 21 октябрдаги 8н-р/230-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиниши НДдан кейин акромегалияли беморларда асоратларни эрта аниқлаш, ҳаёт сифатини яхшилаш, ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Диссертация тадқиқоти натижалари 3 та халқаро ва 2 та республика илмий ва амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 17 та илмий иш чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхати қисмларидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 саҳифани ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти 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 диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Акромегалия. Диагностика ва даволашга замонавий ёндашувлар**» деб номланган биринчи бобида замонавий адабиётлар шарҳи келтирилиб, диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган.

Акромегалияни даволашнинг замонавий жарроҳлик, медикаментоз ва НД усуллари таҳлил қилинган. НДнинг турлари, қўлланилиши, самарадорлиги ва натижалари алоҳида таъкидланган. Қўйилган вазифалар доирасида замонавий тадқиқотлар турли муаллифлар маълумотлари билан қиёсий жиҳатдан таҳлил қилинди ва бунда кўп марказли тадқиқотлар натижалари, ўрганилаётган муаммо бўйича консенсус қўлланмаларидан фойдаланилган.

Диссертациянинг «**Гипофиз соматотроп аденомаларида нур билан даволашнинг методологияси ва материаллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари акс эттирилган.

Барча соматотроп ГА ли беморлар кунора 20-25 фракциядан 45-60 грей суммар дозада конвергент усул ёрдамида гипоталамус-гипофиз соҳасига анъанавий гамма-терапия олдилар, фақат 2 нафар бемор стереотаксик радиохирургия (СРХ) – бир марталик 45 грей доза олишган.

НД фонида кузатув давомийлигига қараб, беморлар уч гуруҳга бўлинган: I гуруҳ – 1 йилдан кейин – 26 бемор; II гуруҳ – 1 йилдан 5 йилгача – 21 бемор; III гуруҳ – 5 йилдан 10 йилгача – 47 бемор.

Олинган маълумотларга Microsoft Excel ва «MINITAB» 14.2.1 версияли компьютер дастурлари ёрдамида ишлов берилди. Мустақил гуруҳларни миқдорий мезонлар бўйича таққослаш учун Манна-Уитни усули, тегишли гуруҳлар учун эса Вилкоксон тести ишлатилган. Сифат характеристикаларининг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш учун параметрик бўлмаган Мак Немар таҳлилидан фойдаланилган.

Математик моделлаштиришда чизиқли регрессия ҳам қўлланилган. Асосий белгилар сифатида СТГ, ИҶО-1 ва гипофиз аденомаси ҳажмининг узлуксиз ўзгариши қаралган. Ушбу таҳлилда чизиқли регрессиясини қўллаш якуний моделда омилларнинг минимал тўплами билан моделнинг максимал самарадорлигига эришиш учун предикторлар сони ва тўпламини оптималлаштиришга имкон берган.

Тадқиқот усуллари клиник материалнинг умумий тавсифини, лаборатория-функционал, ИФА, РИА усулда гормонларини аниқлаш ва статистик таҳлил усулларини ўз ичига олган.

Гормонал таҳлиллар РИА усулида «Immunotech.a.s.» (Чехия) тўпламлари ёрдамида ўтказилган. ҶГ, ИҶО-1, пролактин, ТТГ, ФСГ ва ЛГ, кортизол ва эркин Т4 таркиби баҳоланган.



**«Нур терапия самарадорлигининг гипофиз соматотроп аденомаларида ёшга, жинсга ва касаллик давомийлигига боғлиқлиги»** деб номланган учинчи боби уч бўлимда тақдим этилган. Биринчи бўлимда НД самарадорлиги касалликнинг давомийлиги, бемор жинси ва ёшига қараб таҳлил қилинган. Ёш кўрсаткичлари бўйича беморлар 4 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ – 16 ёшдан 29 ёшгача – 9 бемор (9,6%), 2-гуруҳ – 30 ёшдан 44 ёшгача – 44 бемор (46,8%), 3-гуруҳ – 45 ёшдан 59 ёшгача – 34 бемор (36,2%), 4-гуруҳ – 60 ёшдан 74 ёшгача – 7 та бемор (7,4%). НДдан фойдаланиш барча ёшдаги беморларда СТГ, ИҶО-1 даражасининг сезиларли даражада пасайишига ва соматотропинома ўлчамининг кичрайишига олиб келди. 60 ёшдан 69 ёшгача бўлган беморларда НДдан кейинги кечки муддатда натижаларнинг сезиларли яхшиланиши кузатилди ( $p < 0,01$ );

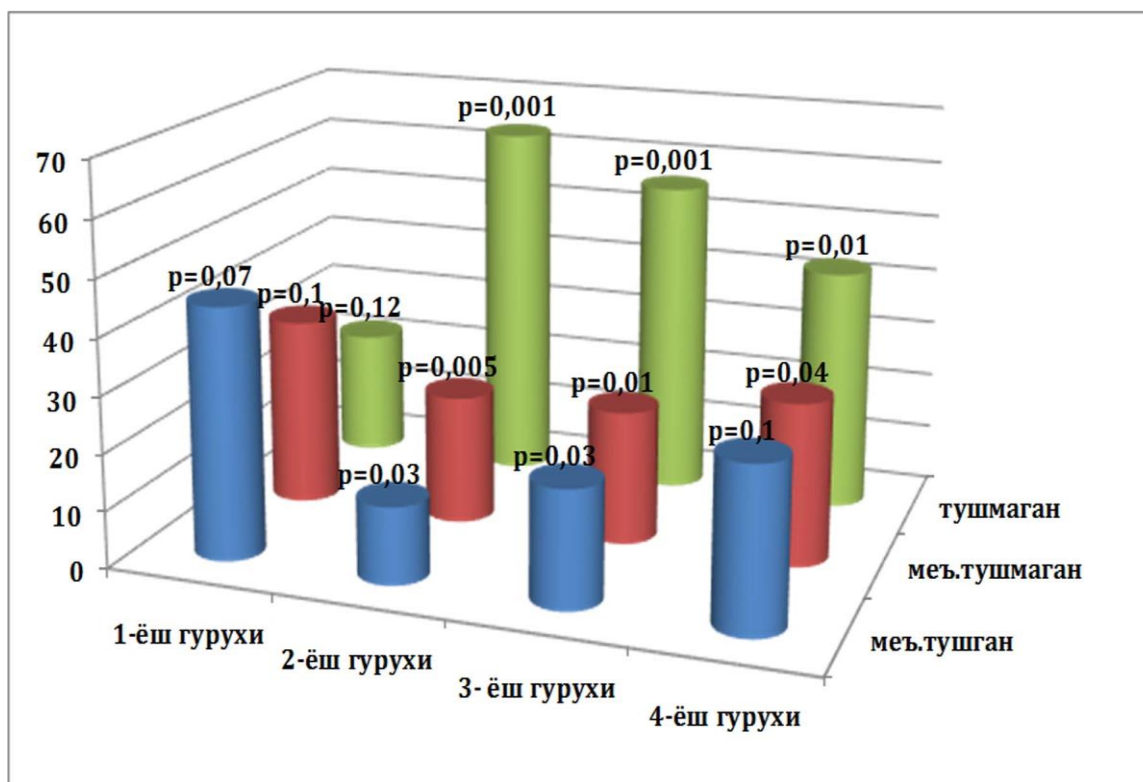
Тадиқот натижалари кўрсатишича, барча беморларда НД дан олдин СТГ даражаси ошган. Ёшга боғлиқ 1-гуруҳнинг 44,4% беморларида НД дан кейин ҶТ миқдори пасаймаган (ўртача  $41,1 \pm 34,5$  мМе/л,  $p = 0,07$ ; 1-расм). Беморларнинг 33,3%ида ( $p = 0,10$ ) пасайиш бўлган, аммо меъёр даражасигача эмас. Амалда ёшга боғлиқ 1-гуруҳ беморларининг фақатгина 22,2% қисмида биокимёвий ремиссияга эришилди, СТГ нинг ўртача даражаси  $1,2 \pm 1,14$  мМе/л ни ташкил этди ( $p = 0,12$ ). 30 ёшдан 44 ёшгача бўлганларда СТГ кўрсаткичи умуман пасаймаганлар ва меъёргача пасаймаганлар 22,7%ни ташкил қилди (ўртача СТГ  $12,8 \pm 7,8$  мМе/л, мос равишда  $p = 0,03$  ва  $p = 0,005$ ), лекин 54,6% беморларда ремиссияга эришилди ( $p = 0,001$ ). НДдан кейин 3-ёш гуруҳида СТГ беморларнинг 20,6%ида пасаймагани ( $p = 0,03$ ) ва беморларнинг 23,5%ида меъёргача камаймаслик қайд этилди.

Шуни таъкидлаш лозимки, ушбу ёш гуруҳида СТГ даражасининг мақсадли кўрсаткичларгача пасайиши 55,9% га етди ( $p = 0,001$ ). 60 ёшдан 74 ёшгача бўлган беморларнинг 14,3%ида СТГ миқдори камаймади ( $p = 0,10$ ), 28,6% ( $p = 0,04$ ) беморларда бўлса меъёргача камаймаслик, 57,1% беморларда ремиссияга эришилди ( $p = 0,01$ ).

НДдан кейинги натижалар кўрсатганидек, СТГнинг мақсадли даражасига етиш ҳолатлари бемор ёши ошиши билан ўсди ва мос равишда 22,2%, 54,6%, 55,9% ва 57,1%ни ташкил этди.

Маълумки, акромегалияда ремиссияга эришиш учун муҳим мезон – ИҶО-1 даражасининг ёшга тегишли меъёр билан мувофиқлашидир. Шундай қилиб, 1-ёш гуруҳидаги таҳлил натижалари беморларнинг 55,6%ида ИҶО-1 миқдори камаймагани ва 44,4% ида ( $p = 0,05$ ) ёшга мос меъёргача камайиши кузатилди. 2- ёш гуруҳида мос равишда 56,8% ва 43,2% ( $p = 0,01$ ); 3-ёш гуруҳида 38,2% ва 61,8% ( $p = 0,001$ ); 4-ёш гуруҳида 28,6% ва 71,4% ( $p = 0,10$  ва  $p = 0,05$ ) кўрсаткичларга эришилди.

Умуман олганда, НД дан кейинги даврда, ёшни ҳисобга олган ҳолда, беморларнинг 57,4%ида СТГ нуқтаи назаридан ремиссияга эришилди, бу кўрсаткич бемор ёши ошган сари ўсиб борди ( $p = 0,01$ ) ва беморларнинг 52%ида ИҶО-1 миқдори нормада бўлди ( $p = 0,05$ ).



1-расм. Турли ёш гуруҳларида НД фонида гипофиз ўсиш гормони миқдорининг меъёрлашуви

НД дан олдин ва ундан кейин беморлар гормонал статусининг ўзгариши устида ўтказилган тадқиқотлар нафақат НДнинг самарадорлигини баҳолашга, балки акромегалия билан оғриган беморларни кейинчалик олиб бориш тактикасини аниқлашга имкон беради.

Белгиланган мақсадга мувофиқ, НД дан кейин ЎГ ва ИЎО-1 ўртасидаги гендер тафовутлар таҳлил қилинди. Эркакларда ЎГ миқдори 15,4% ( $p < 0,01$ ) ҳолда пасаймаган, 34,6% ( $p < 0,05$ ) ҳолда меъёргача пасаймаган, ремиссияга 50% ( $p = 0,001$ ) ҳолда эришилган. Аёлларда мос равишда бу кўрсаткичлар 22,1% ( $p < 0,05$ ), 17,7% ( $p < 0,01$ ) ва 60,3% ( $p = 0,001$ ) бўлди. Эркакларда НДдан кейин ИЎО-1 миқдори 53,9% ҳолда пасаймаган, 46,2% ( $p < 0,01$ ) ҳолда ёш меъёри даражасида пасайган. Аёлларда мос равишда 39,7% ( $p < 0,05$ ) ва 60,3% ( $p < 0,001$ ) кўрсаткичлар қайд этилди.

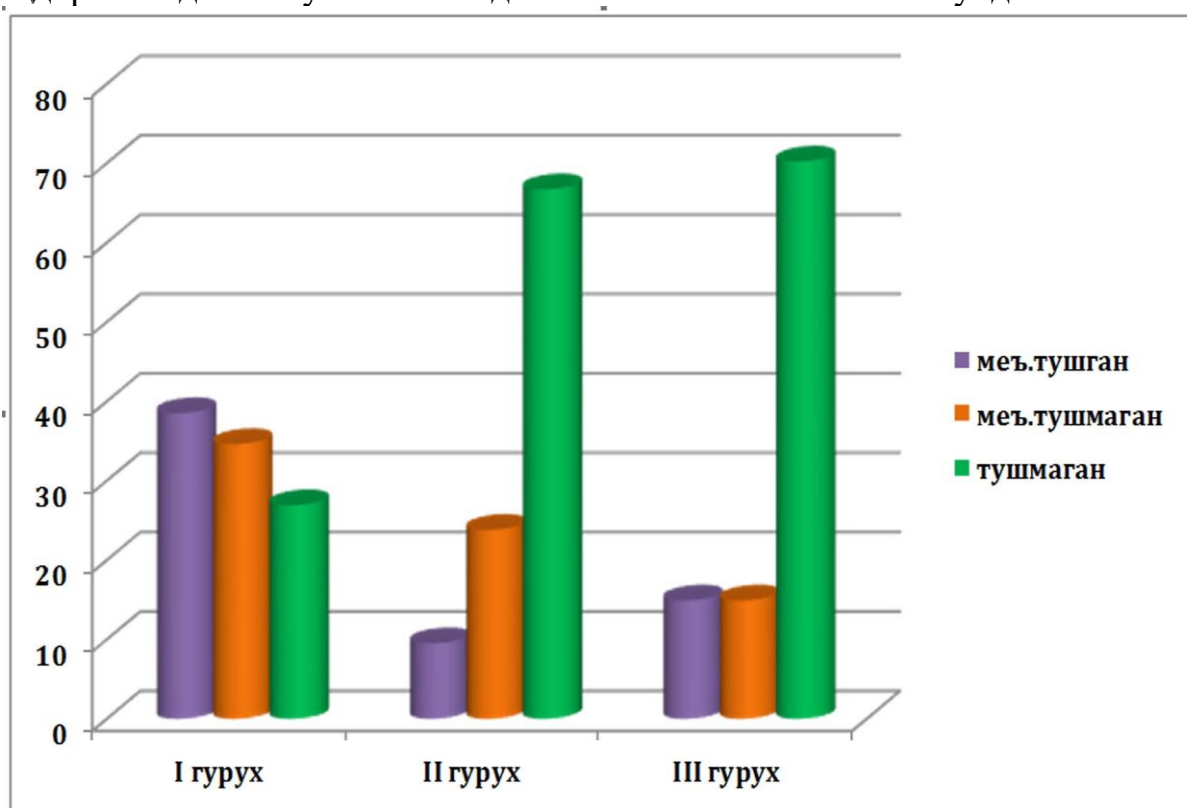
Шундай қилиб, эркакларга караганда аёлларда ремиссияга кўпроқ эришилди. Аёлларда ИЎО-1 ва ЎГ миқдори эркакларга нисбатан анча паст бўлди.

Аденома ўлчами ва унинг ўзгариши НДдан олдин ва ундан кейин жинсга боғлиқ равишда баҳоланди. Адабиётлардаги маълумотлар шуни кўрсатадики, эркаклар ва аёллар НД таъсирига турлича жавоб беришади.

Эркакларда (84,6%) ва аёлларда (84% ҳолда) энг кўп макроаденомалар аниқланди ( $p < 0,01$ ). Гигант аденомаларнинг учраш частотаси анча паст бўлди (мос равишда 11,5% ва 13,2%) ва бизнинг тадқиқотимизда микроаденомалар эркакларда 3,4%, аёлларда эса 2,9% ҳолда аниқланди. НДдан кейин эркакларда микроаденомалар 34,6%гача, аёлларда эса 33,8% ( $p < 0,05$ ) гача

ўсди. Макроаденома учраш частотаси, гигант ва макроаденомаларнинг кичрайиши ҳисобига, мос равишда 65,4% ( $p<0,01$ ) ва 63,2% ( $p<0,01$ ) гача камайди. Гигант аденомалар учраши 2,9% гача камайди.

Шуни таъкидлаш керакки, фақат иккита аёлда соматотропиномаларнинг қайта ўсиши рўй берди. Бу ҳол НДдан кейин гигант аденомалар макроаденомалар ҳажмигача камайганлиги ва макроаденомали битта беморда рецидив юзага келганлиги билан изоҳланди, иккинчи беморда эса НДга нисбатан резистентлик кузатилдики, бу СТГ ва ИҶО-1 нинг юқори миқдори ва аденома ўсишининг давом этиши билан намоён бўлди.



2-расм. Акромегалияда НД фонида соматотроп гормони кўрсаткичлари

Бобнинг иккинчи бўлимида НД нинг давомийлигига боғлиқ ҳолда (I гуруҳ - 1 йилдан кейин; II гуруҳ - 2-5 йил; III гуруҳ - 6-10 йил), соматотроп ГА бўлган беморларнинг клиник ва гормонал кўрсаткичлари келтирилган.

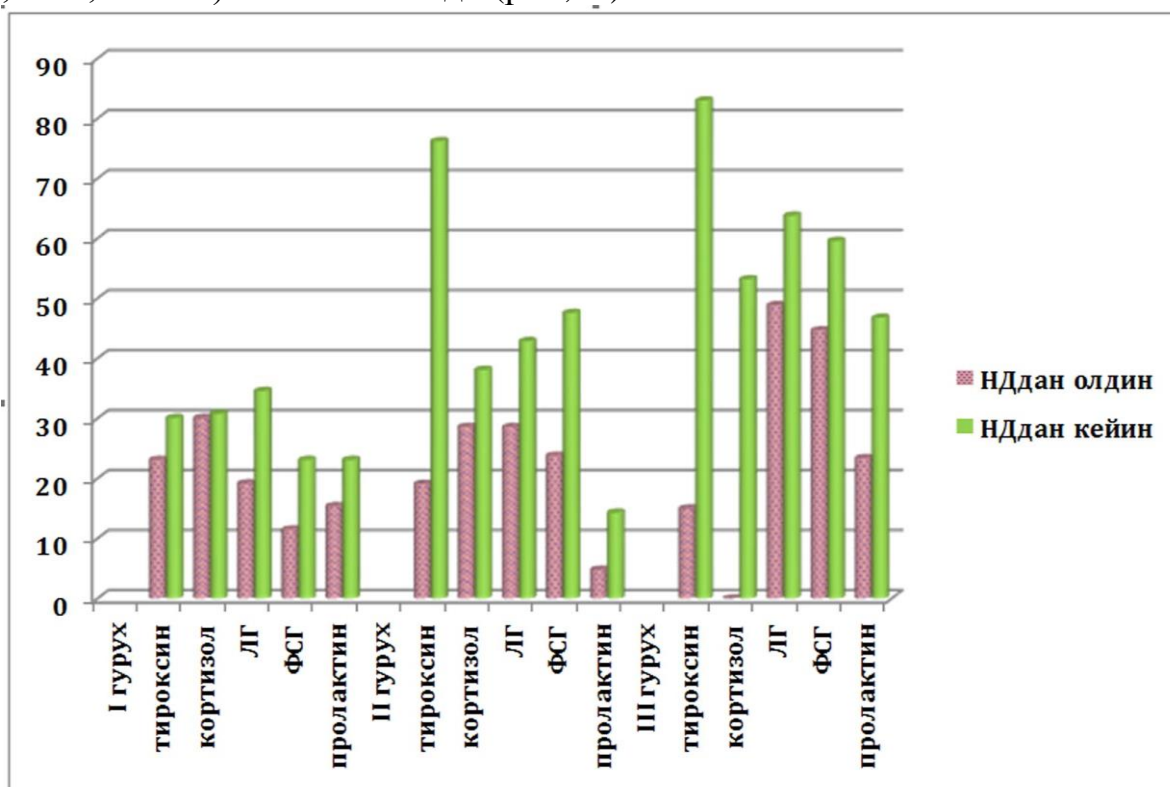
НД фонида ҶГ қуйидаги ўзгаришларни кўрсатди: ҶГнинг НДдан олдин ўртача кўрсаткичи  $72,9 \pm 45,8$  мМе/л (range=178,3; max=198; min=19,7; квантили  $Q1=38,5$ ; median=57,1;  $Q3=104,6$ ), НДдан кейин бу кўрсаткич сезиларли даражада  $12,6 \pm 14,4$  мМе/л гача пасайди ( $p=0,001$ ). Умуман олганда, НДдан олдин беморларнинг фақатгина 20,2% ( $p=0,005$ )ида ҶГ миқдори пасаймаган, 22,3% ( $p=0,008$ ) беморларда меъёргача пасаймаган ва ремиссия 57,5% беморларда кузатилган ( $p=0,018$ ).

Бир йилдан сўнг беморларнинг 38,4%и да ҶГ миқдори пасаймади ( $p=0,005$ ), 34,6% ида у ёш меъёригача тушмади ва ўртача  $12,1 \pm 6,54$  мМе/л ни ташкил этди ( $p=0,008$ ). Ремиссия беморларнинг фақат 27%ида кузатилди ( $p=0,018$ ). 2-5 йил ўтгач 9,5% ҳолатларда ГР пасаймади ( $p=0,10$ ), 23,8% ида меъёргача тушмади ( $p=0,04$ ) ва 66,7% да ремиссия қайд этилди ( $p=0,001$ ).

НДдан 6-10 йил ўтгач ЎГ даражаси куйидагича пасайди: 7 (15%) беморда ГР миқдори пасаймади ва меъерий қийматларгача тушмади ва мос равишда  $32,6 \pm 26,89$  мМе/л ва  $13,7 \pm 8,7$  мМе/л ( $p=0,005$  ва  $p=0,008$ ) ни ташкил қилди. Ўз навбатида беморларнинг 70,2%ида ремиссияга эришилди ва ЎГ даражаси  $1,4 \pm 1,2$  мМе/л ( $p=0,001$ ) ни ташкил этди (2-расм).

НДдан бир йил кейин 77% беморларда ИЎО-1 даражаси мақсадли кўрсаткичларгача пасаймади, беморларнинг 23%ида ИЎО-1 нинг ёш нормаларигача пасайиши аниқланди ( $p<0,01$ ). 2-ёш гуруҳида мос кўрсаткичлар 43% ва 57%ни ( $p<0,001$ ); 3-ёш гуруҳида 30% ва 70% ни ташкил этишди ( $p<0,001$ ). Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, радиацион терапиядан фойдаланиш барча даврларда СТГ ва ИЎО-1 миқдорларининг сезиларли даражада пасайишига олиб келади ва бу хусусан 3 - гуруҳ беморларида ишончли намоён бўлди ( $p=0,001$ ).

Эрта гормонал бузилишлардан бири гиперпролактинемик ҳолат бўлиб, I, II ва III гуруҳларда НДдан олдин беморларнинг мос равишда 15,4% (ўрт.  $20,8 \pm 7,6$  нг/мл), 4,8% ( $11,5 \pm 5,2$  нг/мл) ва 23,4% ( $28,7 \pm 11,3$  нг/мл) қисмида аниқланган. Шу билан бирга, НДдан кейин гиперпролактинемик ҳолатларнинг частотаси ўсиб борди (2 мартагача) ва бу учта гуруҳда мос равишда 23,1% ( $31,7 \pm 16,8$  нг/мл) ( $p<0,10$ ), 14,3% ( $31,7 \pm 16,8$  нг/мл) ва 46,8% ( $59,9 \pm 17,3$  нг/мл) ни ташкил этди ( $p<0,05$ ).



3-расм. НДдан кейинги турли муддатларда гормонлар миқдорининг пасайиши (пролактиннинг кўпайиши) (%).

Аденогипофиз етишмовчилигини таҳлил қилиш натижалари шуни кўрсатдики (3-расм), НДдан олдин I гуруҳда куйидаги гормонал ҳолатнинг бузилиши аниқланди: беморларда тироксин миқдори 23,1% ( $1,47 \pm 0,6$  нг/дл),

кортизол 30,1% (484±195 нмоль/л), ЛГ 19,2% (3,2±2,4 МЕ/л) ва ФСГ 11,5% (5,4±5 МЕ/л) пасайган. Бир йил ўтгач, ушбу кўрсаткичлар мос равишда 30,1% (1,3±0,9 нг/дл) ( $p<0,01$ ), 30,8% (403,8±123 нмоль/л), 34,6% (2,9±1,8 МЕ/л) ва 23,1% (3,3±2,5 МЕ/л) ( $p<0,05$ )гача ўзгарган.

НДдан олдин II гуруҳда тиреотроп 19,1% (1,5±0,4 нг/дл), кортикотроп 28,6% (382,3±171 нмоль/л), гонадотроп: ЛГ 28,6% (2,7±1,9 МЕ/л) ва ФСГ функциянинг 23,8% (4,4±2,5 МЕ/л) беморда пасайиши кузатилган. 2-5 йилдан кейин гормонлар пасайиши мос равишда 76,2% (1,2±0,5 нг/дл) ( $p<0,01$ ), 38,1% (289,1±88,6 нмоль/л), 42,9% (1,7±0,9 МЕ/л) ( $p<0,001$ ) ва 47,6% (2,6±1,3 МЕ/л) ( $p<0,01$ ) беморларда қайд этилди. НДдан олдин III гуруҳда мос равишда: 15% (1,6±0,4 нг/дл), 0% (кортизолнинг пасайиши аниқланмаган ва 591,9±99,6 нмоль/л ни ташкил қилган), 48,9% (1,9±0,3 МЕ/л) ва 44,7% (3,5±1,9 МЕ/л) ва 6-10 йилдан кейин гормонларнинг, айниқса тироксиннинг 83% (1,1±0,8 нг/дл) ( $p<0,05$ ), 53,2% (197,4±53 нмоль/л), 63,8% (0,8±0,4 МЕ/л) ва 59,6% (1,6±0,7 МЕ/л) ( $p<0,001$ ) сезиларли пасайиши кузатилди.

Бизнинг натижаларимиз гувоҳлик беришича, НДдан кейин кузатув давомийлигининг ошиши билан гипопитуитаризм учраши ошиб боради. Айни вақтда соматотроп ГАда гипофиз троп функцияларининг пасайиши қонуниятига сақланади, бу ҳол бизнинг натижаларимиз билан ҳам тасдиқланди. Бунда гипофизнинг тиреотроп, гонадотроп ва адренкортикотроп функциялари кетма-кет пасаяди.

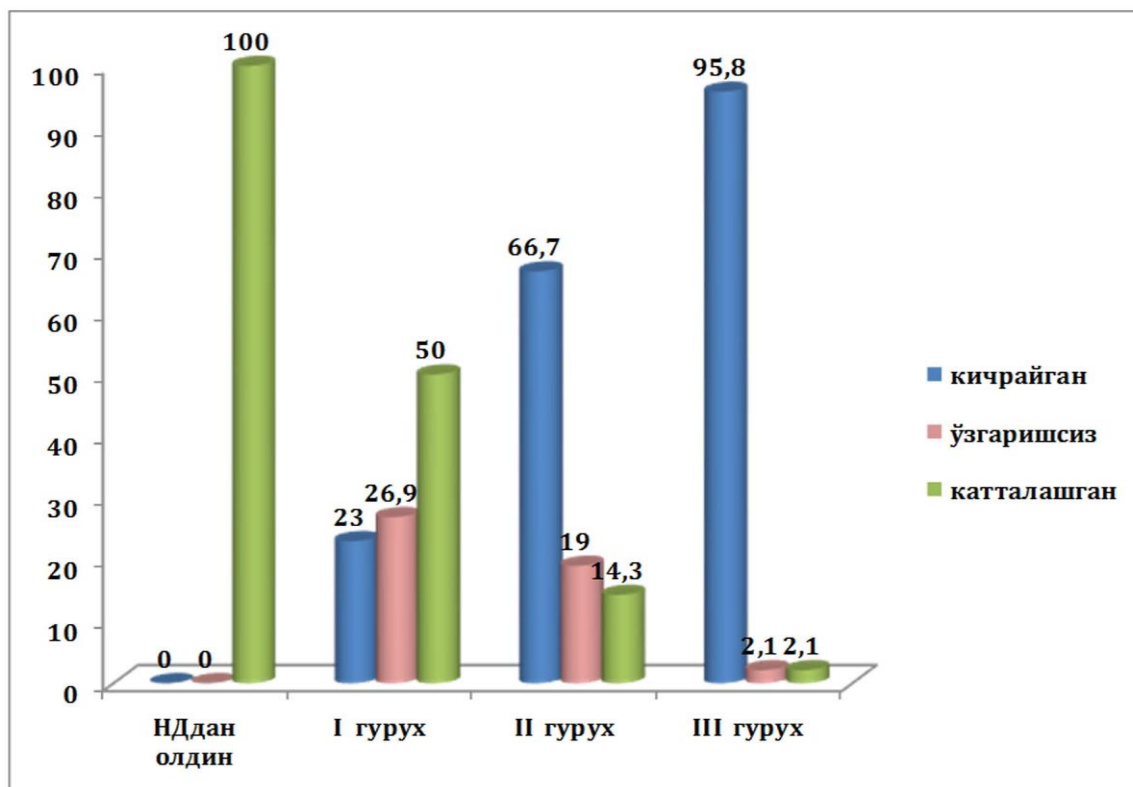
Тадқиқотларимиз натижалари тироксин миқдори пасайишининг юқори частотасини кўрсатди, бу гипофиз тиреотрофларининг нур таъсирига юқори сезувчанлигини билдиради. Аксинча гипофиз кортикотрофлари радиорезистент бўлиб, уларнинг функциялари нисбатан сақланади ҳамда НДдан кейин иккиламчи адренал етишмовчиликнинг паст частотаси билан бирга кечади.

"Соматотроп гипофиз аденомаларининг НД натижасида визуализация натижаларини тавсифлаш" деб номланган 3.3-бўлимда НДдан кейин турли муддатларда гипофиз безининг ҳажми ва ўлчами динамикаси ўрганилди.

НДдан олдинги даврда ( $n=94$ ) МРТда 3 (3,2%) микро, 79 (84%) макро ва 12 (12,8%) ҳолларда гигант ГА аниқланди. НДдан сўнг гипофиз ҳажмининг пасайиши туфайли микроаденомалар учраш частотаси 34% гача ( $p<0,001$ ), макроаденомали беморларнинг сони 63,8% гача ( $p<0,05$ ) ва гигант аденомалар 2,1% гача ( $p<0,10$ ) камайди. НДдан олдин 1-гуруҳнинг ( $n=26$ ) 2 (7,7%) беморида микро ва гигант аденомалар, 22 (84,6%) беморида макроаденомалар аниқланди. НДдан бир йил ўтганидан сўнг микроаденома 5 (19,2%) ( $p<0,05$ ), макроаденома 21 (80,8%) беморда учраган. 2-гуруҳда ( $n=21$ ) НДдан кейинги давр узайиши билан ушбу кўрсаткичлар қуйидаги кўринишда бўлди: НДдан олдин микро (4,8%), макро 16 (76,2%) ва гигант ГА 4 (19,1%) беморда ва НДдан 6-10 йил ўтганидан кейин микро 7 (33,3%) ( $P<0,001$ ) ва макроаденома 14 (66,7%) ( $p<0,01$ ) беморда аниқланди. Ушбу гуруҳда гигант ГА кузатилмади. НДдан олдин 3-гуруҳ беморларида фақат

макро (87,2%) ва гигант ГА (12,8%) аниқланди. НДдан 6-10 йил ўтгач 46,7% микро, 25 (53,2%) да макро ва 2 (2,1%) гигант ГА қайд этилди.

Тадқиқотимизда рентген ва магнит-резонанс томографияда қўлланиладиган учта параметрни ўлчашга асосланган гипофиз безининг ҳажмини аниқлаш усулидан фойдаландик: узунлиги, кенглиги ва баландлиги – краниокаудал ўлчам. Бу усул тиббий амалиётга Di-Chiro-Nelson усули номи билан кириб келган:  $V=1/2H \times W \times L$ , бу ерда  $V$  – гипофиз безининг ҳажми, мм<sup>3</sup>;  $H$  – баландлиги, мм;  $W$  – кенглиги, мм;  $L$  – узунлиги, мм [3].



4-расм. НДдан кейин турли муддатларда гипофиз беzi ҳажмининг (мм<sup>3</sup>) динамикаси (p < 0.01)

4-расмдан кўриниб турибдики, НДдан 1 йил ўтгач, гипофиз беzi ўсишга мойил бўлган. Хусусан 26 та бемордан 13 тасида (50%) гипофиз ҳажми НДга нисбатан ошди, 26,9% да ўзгармади ва фақатгина 23% беморларда ҳажмининг пасайиши тенденцияси кузатилди (p > 0,05). Бу ҳол шундан далолат берадики, НДдан кейинги дастлабки йилларда гипофиз тўқималарининг маҳаллий радиацион шикастланиши ва шиши ривожланади. 2 йилдан 5 йилгача ўтган беморларда гипофиз беzi НДдан олдин 910- 47850 мм<sup>3</sup> ни ташкил қилди. Ва у сезиларли даражада қуйидагича ўзгарди: гипофиз ҳажми 14 ҳолда (66,7%) 5 мартагача камайди ва ўртача 189-4830 мм<sup>3</sup> ни ташкил этди (p = 0,001). 6-10 йилдан кейинги беморларда НДдан олдин гипофиз ҳажми 1521-36708 мм<sup>3</sup> бўлган, НДдан кейин бу кўрсаткич 6 бараварга камайди ва ўртача 24-4199 мм<sup>3</sup> ни ташкил этди (p = 0,001). 27,7% беморда БТЭС ва 11% беморда РБТЭС ривожланди.



НДнинг турли муддатларида гипофиз ҳажми динамикасининг юқоридаги таҳлили шундан далолат берадики, НДдан кейинги вақтнинг узайиши билан гипофиз безининг ҳажми сезиларли даражада камайиб борди ва бу турли даражадаги гипопитуитаризм ривожланишининг ифодаланганлиги билан тасдиқланди.

Тўртинчи «Гипофиз соматотроп аденомаси мавжуд беморларда НДнинг эрта ва кечки натижаларининг математик моделини ишлаб чиқиш» бобида НД натижалари ва прогнозларининг математик модели тақдим этилди.

СТГ нинг базал концентрацияси ва ИЎО-1, пролактин, ТТГ, ЛГ, кортизол ва гипофиз ҳажми ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўрганилди (1-жадвал).

1-жадвал

СТГнинг базал концентрацияси ва ИЎО-1, пролактин, ТТГ, ЛГ, кортизол ва гипофиз ҳажми ўртасидаги ўзаро боғлиқлик

	Y	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>
Y	1	0,84	-0,14	0,13	0,04	0,09	0,88
X <sub>1</sub>	0,84	1	-0,22	0,12	0,10	0,07	0,71
X <sub>2</sub>	-0,14	-0,22	1	0,12	0,08	-0,06	-0,11
X <sub>3</sub>	0,13	0,12	0,12	1	0,23	0,03	0,11
X <sub>4</sub>	0,04	0,10	0,08	0,23	1	-0,097	0,005
X <sub>5</sub>	0,09	0,07	-0,06	0,03	0,097	1	0,12
X <sub>6</sub>	0,88	0,71	-0,11	0,11	0,005	0,12	1

Бу ерда Y – СТГ, X<sub>1</sub> – ИФР-1, X<sub>2</sub> – ТТГ, X<sub>3</sub> – ПРЛ, X<sub>4</sub> – ЛГ, X<sub>5</sub> – кортизол, X<sub>6</sub> – гипофиз ҳажми;

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{(n-1)s_x s_y}$$

Фаол акромегалияли беморларда СТГ – пролактин, СТГ – кортизол, СТГ – ТТГ, СТГ – ЛГ даражалари ўртасидаги корреляцион таҳлил натижалари ушбу гуруҳ омиллари ўртасида боғлиқлик йўқлигини кўрсатди.

Ушбу танловда аденома ҳажми ва СТГ миқдори ўртасида кучли боғлиқлик (r=0,88) аниқланди. Шуниси эътиборга лойиқки, СТГ ва ИЎО-1 концентрацияси ўртасида кучли боғлиқлик (r=0,84) аниқланди. ИЎО-1 ва гипофиз ҳажми (r=0,71) ўртасида ҳам ўзаро кучли боғлиқлик аниқланди: соматотропинома массаси қанча катта бўлса, қонда СТГ ва ИЎО-1 концентрацияси шунчалик юқори бўлади.

Ушбу корреляциянинг мавжудлиги касалликнинг клиник ва лаборатор белгилари бўлган беморларда гипофиз аденомаси ҳажмидан ва ИЎО-1 миқдоридан базал ЎГнинг прогностик кўрсаткичи сифатида фойдаланишга имкон беради.

Объектни математик моделлаштириш учун регрессион таҳлил ўтказдик. СТГ (y) ва ИЎО-1 (x) кўрсаткичлари орасидаги муносабатни ифодалаш учун тузган регрессия тенгламамиз қуйидаги шаклга эга бўлди:

$$y = -11,06 + 0,09457 X.$$

$a = -11,1$  ( $t = -6,42$ ;  $p = 0,001$ ),  $b = 0,095$  ( $t = 15,4$ ;  $p = 0,001$ ) қийматларида ҳисоб натижалари статистик жиҳатдан юқори аҳамиятли бўлди.

$b$  параметри шуни англатадики, ИЎО-1 концентрациясининг 1нг/мл га ошиши СТГ миқдорини ўртача 0,095 мМе/л га оширади. Константа  $a$  регрессия чизиғи ордината ўқи билан кесишган жойни кўрсатади, яъни эркили ўзгарувчининг қиймати 0 га тенг бўлганида эркисиз ўзгарувчининг қийматини англатади. Бизнинг ҳолатда бу константа катта аҳамиятга эга эмас, чунки ЎГ ҳеч вақт  $-11,06$  бўлолмайди. Ушбу ҳолат эркисиз ўзгарувчининг қийматини фақат эркили ўзгарувчининг диапазони учун ўринли эканлигини аниқ кўрсатмоқда ва унинг асосида регрессия тенгламаси қурилган. Юқоридаги тенгламадан фойдаланган ҳолда СТГнинг ИЎО-1 даражаси ёш меъёрларининг энг кичик қийматидан юқори бўлганида фойдаланиш ва регрессия чизиғи иккала йўналишида ҳам мавжуд маълумотлардан анча четланиши мумкин.

СТГ ( $y$ ) ва гипофиз ҳажми ( $X$ ) орасидаги регрессия формуласи қуйидагича бўлди:

$$y = 3,446 + 0,003324 X.$$

Бу ҳолда коэффициентларнинг  $a = 3,45$  ( $t = 2,9$ ;  $p = 0,004$ ),  $b = 0,003$  ( $t = 12,4$ ;  $p = 0,001$ ) қийматлари статистик аҳамиятга эга. Ушбу формулага асосланиб, гипофиз ҳажми 1 мм<sup>3</sup> га ошиши билан СТГ концентрацияси ўртача 0,003 мМе/л га ошади деб айтишимиз мумкин.

Натижа СТГ ва гипофиз ҳажми ўртасидаги кучли ижобий алоқани кўрсатди. Детерминацион коэффициент  $R^2$  ҳам яхши натижани кўрсатди - 77,5%.

Шунингдек биз СТГ ( $y$ ) билан ИЎО-1 ( $X_1$ ) ва гипофиз ҳажми ( $X_2$ ) ўртасида кўп омилли регрессия таҳлилини ўтказдик. Регрессия тенгламаси қуйидагича бўлди:

$$y = -8,53 + 0,065 X_1 + 0,00181 X_2.$$

Ушбу регрессия таҳлилининг кўрсатишича, коэффициентларнинг  $a = -8,53$  ( $t = -6,13$ ;  $p = 0,001$ ),  $b_1 = 0,065$  ( $t = 10,5$ ;  $p = 0,001$ ),  $b_2 = 0,002$  ( $t = 7,6$ ;  $p = 0,001$ ) қийматлари статистик аҳамиятга эга бўлган натижаларни беради.

$b_1$  ва  $b_2$  параметрлар шуни англатадики, ИЎО-1 концентрациясининг 1нг/мл га ошиши ва гипофиз аденомаси ҳажмининг 1 мм<sup>3</sup> га ошиши билан СТГ миқдори ўртача 0,065 мМе/л ва 002 мМе/л га ошади.

Математик моделлаштириш усули турли табиатга эга мураккаб тизимларни, шу жумладан биомедиқал тизимларнинг фаолияти асосида ётган қонунларни ўрганиш учун муҳим воситадир. Мураккаб тизимларни математик моделлаштиришнинг асосий принципи – оптималлик принциpidир. Бу шуни англатадики, модель (шунингдек тенгламалар ҳам) иложи борича содда бўлиши керак, яъни ўзгарувчилар сонининг минимал



миқдорини, шунингдек ўзгарувчилар орасидаги содда муносабатларни ўз ичига олади. Аслида мақбул моделни тузиш – бу тизимли ёндашувни англатади (В. Mukhopadhyay et al. 2015).

## ХУЛОСАЛАР

«Соматотроп гипофиз аденомаларида нур билан даволашнинг эрта ва кечки натижалари» мавзусидаги фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида қуйидаги хулосалар қилинди:

1. Ўзбекистон Республикасидаги акромегалия регистрига мувофиқ беморларнинг 30,6%и (526 бемордан 161 нафари) радиотерапия олган, шулардан тўлиқ клиник кўриқдан ўтказилган 94 нафарида (58,4%) 52,1% медикаментоз терапия билан, 47,9% жарроҳлик билан бирга ўтказилган. Беморларнинг аксарият қисмини 30-59 ёшдагилар ташкил этди.

2. Радиотерапиянинг энг юқори самарадорлиги акромегалия давомийлиги 6 йилдан 10 йилгача 60-74 ёшдаги аёлларда аниқланди ва бу ремиссиянинг юқори даражаси (83,3%) билан тасдиқланди ( $p=0,001$ ).

3. Пострадиацион давр давомийлиги ошиши билан СТГ ва ИЎО-1 миқдори сезиларли даражада пасайиши аниқланди. Биринчи гуруҳ беморларида клиник ва гормонал кўрсаткичларнинг яхшиланиши 3 мартадан кўпроқ, иккинчи ва учинчи гуруҳларда 8 мартадан ошди ( $p=0,001$ ). Биринчи гуруҳнинг 38,4% беморларида СТГ ва ИЎО-1 пасаймади, 34,6% беморларда эса меъёргача пасайиш бўлмади ва 27% беморда ремиссияга эришилди. Иккинчи гуруҳда мос равишда 9,5%, 23,8% ва 66,7% кўрсаткичларга эришилди. Учинчи гуруҳда 70,2% ҳолатда ремиссия кузатилди. Умуман олганда, биринчи гуруҳ беморларининг 38,4%и, иккинчи гуруҳнинг 23,8%и ва учинчи гуруҳ беморларининг 15%ида мақсадли кўрсаткичларга эриша олинмади.

4. НДнинг узоқ муддатли натижаларини баҳолаш шуни кўрсатдики, гипопитуитаризм ривожланиши НД дан олдин 11,5% беморда кузатилди. НДдан кейинги давр узайиши билан кўрсаткичлар ошди; бир йилдан сўнг 19,2%, 2-5 йилдан кейин 57,1% ( $p<0,10$ ), 6-10 йилдан кейин эса 68,1% ( $p<0,05$ ) ни ташкил қилди. Шу билан бирга, аденогипофиз хужайраларнинг турли даражадаги радиосенситивлиги аниқланди: юқори сезгир тиреотрофлар бўлиб чиқди, кейин гонадотрофлар ва янада чидамлилиари кортикотрофлар, бу НД дан 6-10 йилдан кейин иккиламчи гипотиреознинг 83% ( $p<0,01$ ), гипогонадизмнинг 63,8% ( $p<0,05$ ), гипокортицизмнинг 53,2% ( $p<0,01$ ) юқори частотаси билан тасдиқланди.

5. НД самарадорлигини объектив баҳолаш гипофиз ҳажмининг динамик хусусиятини белгиловчи гипоталамо-гипофизар соҳани визуализация қилиш эканлиги кўрсатилди. НДдан олдин, умуман олганда, 3 та беморда (3,2%), микроаденома, 79 та беморда (84%) макроаденома ва 12 та беморда (12,8%) гигант аденома юзага келган. Визуализацион тасвир НДдан кейин сезиларли даражада яхшиланди ва НД дан 6-10 йилдан кейин гигант ва

макроаденомалар (53%) ўлчами қисқариши ҳисобига микроаденомалар учраш даражаси ошди (42,6%). Пострадиацион кузатув давомийлиги ошиши билан макро ва гигант аденомалар ҳажми сезиларли даражада пасайган.

6. Акромегалияда НД натижаларининг математик модели ишлаб чиқилди. 74% ҳолларда натижа ИҶО-1 миқдори ва гипофиз ҳажмига боғлиқ эканлиги аниқланди. Айни вақтда ИҶО-1 даражаси 0,07 нг/мл га ва гипофиз ҳажми 0,003 мм<sup>3</sup> га ортиши СТГ нинг 1 мМе/л га (95% ИО) кўпайиши билан бирга кечади, бу эса гиперсоматотропинемиянинг жиддий асоратлари ривожланишини тезлаштиради ва кучайтиради.

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

---

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

**ИССАЕВА САОДАТ САЙДУЛЛАЕВНА**

**БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ  
ТЕРАПИИ ПРИ СОМАТОТРОПНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТАШКЕНТ – 2020**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.4.PhD/Tib421.**

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

Автореферат 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.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Научный руководитель:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

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

**Ибрагимов Шавкат Нарзикулович**  
кандидат медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Казахский Национальный Медицинский  
Университет им. С.Д. Асфендиярова**

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878)150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878)150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.

(реестр протокола рассылки №\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.).

**А.Г. Гадаев**

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.А. Набиева**

Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**С.И. Исмаилов**

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире на сегодняшний день ближайшие и отдаленные результаты лучевой терапии при соматотропных аденом гипофиза является одной из актуальных медицинских и социально-экономических проблем. Акромегалия — тяжелая эндокринопатия, обусловленная хронической гиперсекрецией гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). По данным ВОЗ, «...распространенность акромегалии варьирует от 2,8 до 13,7 случаев»<sup>1</sup>. Имеются три основных метода лечения больных с акромегалией: хирургический, лучевая терапия (ЛТ) и медикаментозный. Существует ряд противоречий в плане показаний, эффективности и исходов ЛТ, применения ЛТ в виде монотерапии или в комбинации с медикаментозной и хирургическим лечением. Поэтому применение ЛТ при соматотропных аденом гипофиза является одной из актуальных проблем.

В мире ЛТ играет центральную роль в лечении акромегалии. Несмотря на улучшение хирургических методов терапии, увеличение диапазона и эффективности медикаментозной терапии, ЛТ всё ещё остается ценным видом лечения при соматотропными аденомами гипофиза (АГ). ЛТ приводит к контролю роста опухоли у 80-90% и нормализации ГР/ИФР-1 у 50-60% пациентов через 10 лет. Тем не менее, эффективность и потенциальная токсичность ЛТ остаются предметом дискуссий. Несмотря на превосходный контроль над опухолями, существуют опасения относительно потенциальной поздней токсичности ЛТ.

В рамках реализации государственных программ реформирования здравоохранения в стране создана целостная, вертикально интегрированная система оказания эндокринологической помощи населению. Осуществляется работа по оснащению эндокринологических учреждений высокотехнологичным оборудованием и внедрению современных методов профилактики, диагностики и лечения эндокринных заболеваний. Вместе с тем дальнейшее развитие эндокринологической службы требует принятия комплексных мер по оценке эпидемиологической ситуации. В целях дальнейшего формирования эффективной и современной системы специализированной эндокринологической помощи, совершенствования мер профилактики и раннего выявления эндокринных заболеваний, повышения качества и доступности высококвалифицированной специализированной эндокринологической помощи населению утвердили Национальную программу по совершенствованию эндокринологической помощи населению республики на 2019 - 2021 годы. По его словам, «...значительно улучшились профилактика эндокринных заболеваний, их раннего выявления и охвата населения профилактическими мероприятиями...»<sup>2</sup>, повышение качества

---

<sup>1</sup> Georgia Ntali , Niki Karavitaki. F1000 Research: Recent advances in the management of acromegaly 2019

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № ПП-4295 «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению республики на 2019 — 2021 годы» от 7 мая 2019г.

социальных и медицинских услуг, снижение заболеваемости эндокринными заболеваниями, нуждающимися в государственной защите.

Настоящее научное исследование направлено на решение задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан № ПФ-4295 «Об утверждении национальной программы совершенствования оказания эндокринологической помощи населению республики на 2019-2021 годы» от 7 мая 2019 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 Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Анализ современной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что, несмотря на постоянно увеличивающееся число публикаций по этой тематике, проведение и эффективность ЛТ при соматотропных АГ и ведение являются недостаточно изученной проблемой в эндокринологии и нейроэндокринологии. ЛТ аденомы гипофиза применяется более 100 лет. В начале XX века ЛТ была основным методом лечения из-за высокой оперативной смертности (Pereira A.M. et. al., 2014). Современная ЛТ включает в себя сложную подачу ионизирующего излучения в ткань мишени. ЛТ приводит к контролю роста опухоли у 80-90% и нормализации ГР/ИФР-1 у 50-60% пациентов через 10 лет (Aldallal S., 2018). По данным L.E. Barrande и др. пациенты с акромегалией, после традиционной ЛТ облучением гипофиза пациенты, достигших целевого уровня ГР (<2,5 нг/мл) составили 22% через 2 года, 36% через 5 лет, 60% через 10 лет и 74% через 15 лет. Период достижения биохимической ремиссии акромегалии зависит от предрадиационных уровней ГР/ИФР-1. В настоящее время фракционная стереотаксическая радиотерапия представляет распространенный режим радиационного лечения для ГР-секретирующих опухолей, обеспечивающий сравнительно высокую частоту контроля размера опухоли и эндокринологической ремиссии с низкой морбидностью (Loeffler et al., 2017).

В последнее время стереотаксические способы облучения применялись у пациентов с целью меньшей нагрузки облучения здоровой мозговой ткани и минимизирования долгосрочных последствий от ЛТ, наряду с улучшением его эффективности. Анализ зарубежных литератур показывает, что гипопитуитаризм занимает первое место в ряду поздних осложнений ЛТ, и его частота увеличивается с увеличением периода наблюдения, достигая 60% через 10 лет. Опубликованные случаи зрительной нейропатии, приводящей к зрительному дефициту составили 1-5% и некроз здоровых структур мозга - 0-2% (Thalassinos N.C., 2012, Minniti G., 2015).

В Узбекистане проводится ряд исследований, посвященных ранней диагностике и внедрению высокотехнологичного лечения нейроэндокринных опухолей В частности по эпидемиологии соматотропином (Халимова З.Ю.,

Холикова А.О., 2007, 2018), но ещё не изучены исходы и своевременность проведения ЛТ при акромегалии в условиях Республики Узбекистан, не оценены ближайшие и отдаленные результаты лечения соматотропином. Все вышеуказанные послужили причиной для проведения настоящего исследования.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Я.Х. Туракулова в рамках прикладного проекта «Разработка высокотехнологичных методов ранней диагностики и дифференциальной терапии опухолей нейроэндокринной системы (НЭС)» (2018-2020 гг.).

**Целью исследования является** изучение ближайших и отдаленных результатов лучевой терапии у больных с соматотропными аденомами гипофиза и прогнозирование исходов болезни на фоне лучевой терапии.

**Задачи исследования:**

определение эффективности лучевой терапии в зависимости от возраста, пола и давности болезни в ближайшие и отдаленные сроки при её применении у больных с соматотропными аденомами гипофиза;

провести оценку клинико-гормональных показателей больных с соматотропными аденомами гипофиза в ближайшие и отдаленные сроки после лучевой терапии;

характеризовать визуализационные исходы лучевой терапии соматотропином;

разработка математической модели ближайших и отдаленных прогнозов у больных с соматотропными аденомами гипофиза.

**Объектом исследования** являются 161 больной с соматотропными АГ, получавшие ЛТ, из которых 94 пациентов включены в исследование, которым полностью проведены клинические, гормональные, биохимические и визуализационные исследования в период мониторинга в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз и в областных эндокринных диспансерах с 1971 г. по 2018 г.

**Предметами исследования** служили сыворотка крови для оценки степени дефицита и гиперпродукции гормонов гипофиза, МРТ-плёнки и СД-диски с изображениями гипоталамо-гипофизарной области обследованных больных.

**Методы исследований.** В диссертации применены общеклинические, биохимические, гормональные, визуализационные методы исследования и статистические методы.

**Научная новизна исследования заключается** в следующем:

впервые основана эффективность лучевой терапии на связи между клиническими, гормональными и нейровизуальными критериями;

доказано факторы, определяющие исход и прогноз у больных с соматотропными аденомами гипофиза;

определены эффективность и частота развития осложнений лучевой терапии у больных с соматотропиномами в зависимости от пола, возраста, давности болезни и размеров образования;

впервые разработана математическая модель ближайших и отдаленных результатов ЛТ у больных с соматотропными аденомами гипофиза.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

полученные результаты по клиническим, гормональным и визуализационным аспектам будут способствовать глубокому пониманию природы соматотропной АГ;

разработанный алгоритм ведения больных акромегалией после ЛТ позволит значительному сокращению многоплановых диагностических процедур и диагностических шагов по выявлению и дальнейшему ведению больных с соматотропными аденомами гипофиза. Результаты работы легли в основу методических рекомендаций «Алгоритм ведения больных акромегалией после лучевой терапии»;

результаты исследования способствуют повышению знаний врачей по дополнительным данным патогенеза опухолеобразования.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточным объёмом выборки больных с соматотропными АГ, получавшие ЛТ, применением современных статистических, клинических, биохимических, диагностических и визуализационных методов; сопоставлением полученных результатов с результатами зарубежных и отечественных исследований; заключением, подтвержденным полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что разработка методов определения ранних и поздних результатов ЛТ при соматотропной аденоме гипофиза в зависимости от пола, возраста, давности болезни и размеров образования. Создание модели для прогнозирования исхода заболевания на фоне лечения.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что мониторинг пациенты с соматотропными аденомами гипофиза после ЛТ, для своевременного выявления осложнений заболевания и улучшения ожидаемой продолжительности и качества жизни пациентов в результате проведенного лечения. Разработка математической модели, основанной на непрерывной гиперсекреции ГР, ИФР-1 и размера аденомы гипофиза, объясняется для раннего прогноза рецидивирующего течения акромегалии после ЛТ.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов исследований для определения эффективности лучевой терапии при акромегалии в зависимости от возраста и длительности заболевания, профилактики и раннего выявления осложнений после лучевой терапии:



Методическая рекомендация «Алгоритм ведения пациентов после лучевой терапии при акромегалии» (Заключение № 8н-р / 375 Министерство Здравоохранения от 25 сентября 2019 г.). Данная методическая рекомендация была основана на определении раннего и позднего прогноза ЛТ у больных акромегалией, что позволило планировать профилактические мероприятия и проводить лечение ранних рецидивов.

Результаты исследования по диагностике и ведению больных с акромегалии после ЛТ внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в клиническую практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени акад. Я.Х.Туракулова, а также в практическую деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии для ведения больных с соматотропными АГ, получающих ЛТ, в зависимости от возраста больных, давности болезни и размера образования (Заключение №8н-р/375 Министерство Здравоохранения от 25 сентября 2019г.). Внедрение научных результатов исследования позволило мониторить состояние здоровья больных акромегалией, своевременно выявлять осложнения заболевания после ЛТ и тем самым снизить риск инвалидизации и смертности.

**Апробация результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 17 научных работ, из них: 6 журнальных статей, в том числе 2 в зарубежном журнале, рекомендованный ВАК РУз для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация включает введение, четырех глав, заключение, список использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 119 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

В первой главе «**Ближайшие и отдаленные результаты лучевой терапии при акромегалии**» приводится обзор современной литературы с обоснованием актуальности и востребованности темы диссертации.

Проанализированы современные методы лечения акромегалии: хирургическая, медикаментозная и лучевая терапия. Особо подчеркнуты виды, применения, эффективность и результаты ЛТ. Проведен анализ современных исследований в сравнительном аспекте с различными авторами в рамках поставленных задач, при этом использованы результаты многоцентровых исследований, консенсусных руководств по изучаемой проблеме.

Вторая глава диссертации освещает **«Материалы и методы оценки эффективности лучевой терапии соматотропных аденом гипофиза»**.

Все больные с соматотропными АГ получали традиционную гамматерапию гипоталамо-гипофизарной области многопольно-конвергентным методом в суммарной дозе 45-60 грей на 20-25 фракцией через день, только 2 больных получали стереотаксическую радиохирургию (СРХ) - кибернож РОД 45 грей.

В зависимости от сроков наблюдения на фоне ЛТ больные были разделены на 3 группы: группа I – через 1 год – 26 больных; группа II – от 1 года до 5 лет – 21 больных; группа III – от 5 до 10 лет – 47 больных.

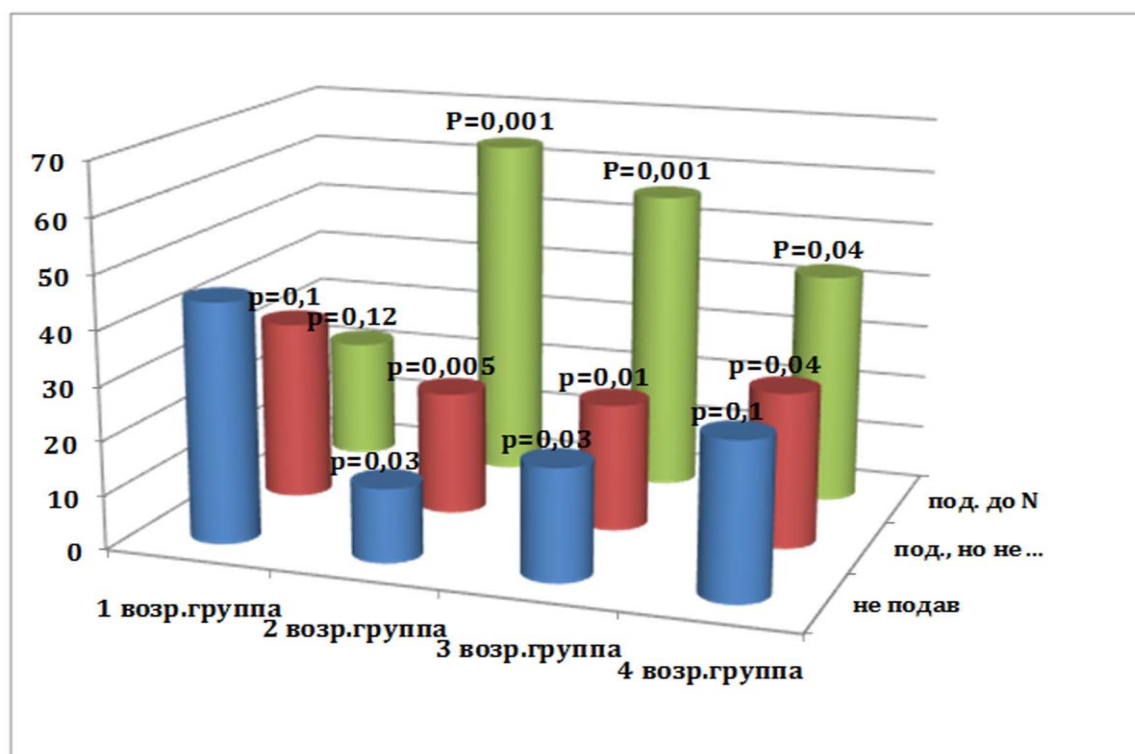
Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и «MINITAB» версия 14.2.1. Для сравнения по количественному признаку использовался метод Манна-Уитни, критерий Вилкоксона. Для анализа связи качественных признаков применялся непараметрический анализ по Мак Немару. Также применялась линейная регрессия математического моделирования.

Методы исследования включают в себя общую характеристику клинического материала, лабораторно-функциональных, ИФА, РИА определение гормонов и методов статистического анализа.

Гормональные исследования проводились РИА с использованием наборов «Immunotech.a.s.» (Чехия). Оценивалось содержание ГР, ИФР-1, пролактин, ТТГ, ФСГ и ЛГ, кортизола, свободного Т4.

Третья глава **«Оценка эффективности лучевой терапии при акромегалии»** представлена 3 подглавами. В первой подглаве провели анализ эффективности ЛТ в зависимости от возраста, пола и давности болезни. По возрастным показателям больные были разделены на 4 группы: группа I – возраст от 16 до 29 лет – 9 больных (9,6%), группа II – возраст от 30 до 44 лет – 44 больных (46,8%), группа III – возраст от 45 до 59 лет – 34 больных (36,2%), группа IV – возраст от 60 до 74 лет – 7 больных (7,4%). Применение лучевой терапии приводит к значительному снижению уровня СТГ, ИФР-1 и уменьшению размеров соматотропиномы во всех возрастных периодах. В возрастном периоде от 60 до 69 лет в отдаленные сроки после ЛТ наблюдалось достоверное улучшение результатов ( $p < 0,01$ );

Согласно результатам исследования, уровень СТГ до ЛТ у всех больных был повышен. Снижение уровня СТГ после ЛТ у больных в I возрастной группы показало отсутствие подавления у 44,4% больных (в среднем составил  $41,1 \pm 34,5$  мМЕ/л,  $p = 0,07$ ; рис. 1).



**Рис. 1. Нормализация уровня соматотропного гормона гипофиза на фоне ЛТ в разных возрастных группах**

Подавлен, но не до нормы у 33,3% больных ( $p=0,1$ ). Фактически у пациентов возрастной группы I биохимическая ремиссия достигнута лишь у 22,2% больных, о чем свидетельствовали средние уровни СТГ, составившие  $1,2 \pm 1,14$  мМЕ/л ( $p=0,12$ ). В возрасте от 30 до 44 лет не подавлен и подавлен, но не до нормы, у 22,7% больных, со средним уровнем СТГ  $12,8 \pm 7,8$  мМЕ/л ( $p=0,03$  и  $p=0,005$  соответственно), достигли ремиссии 54,6% ( $p=0,001$ ). В возрастной группе III после ЛТ СТГ не подавился у 20,6% больных ( $p=0,03$ ) и был снижен, но не до нормы у 23,5% больных ( $p=0,01$ ). Следует отметить, что в данной возрастной группе снижение уровня СТГ до целевых значений достигли 55,9% больных ( $p=0,001$ ). В возрасте от 60 до 74 лет уровень СТГ не подавлено у 14,3% больных ( $p=0,1$ ) и был снижен, но не до нормы, у 28,6% больных ( $p=0,04$ ), достигли ремиссии 57,1% ( $p=0,01$ ).

Как показали результаты, в постлучевом периоде случаи достижения целевых значений уровня СТГ возрастали с увеличением возраста, т.е. 22,2%, 54,6%, 55,9% и 57,1% соответственно.

Известно, важным критерием достижения ремиссии при акромегалии является нормализация уровня ИФР-1 до соответствующей возрастной нормы. Так, результаты анализа в возрастной группе I показывали отсутствие подавления ИФР-1 в 55,6% больных ( $p=0,10$ ) и у 44,4% наблюдалось снижение до возрастных норм ( $p=0,05$ ). В возрастной группе II – 56,8% vs 43,2% ( $p=0,001$ ); в группе III – 38,2% ( $p=0,005$ ) и 61,8% ( $p=0,001$ ); в возрастной группе IV 28,6% и 71,4% ( $p=0,10$  и  $p=0,05$ ) соответственно.

В целом в постлучевом периоде независимо от давности с учётом их возраста по уровню СТГ достигли ремиссии у 57,4% больных, который был

увеличен с увеличением возраста ( $p=0,01$ ), а по уровню ИФР-1 - 52% больных ( $p=0,05$ ). При этом выявлена слабая отрицательная корреляционная связь по Пирсону между возрастом больных и уровнем ГР ( $r=-0,2$ ;  $p=0,01$ ) и уровнем ИФР-1 ( $r=-0,12$ ;  $p=0,01$ ).

Проведенные исследования, динамика гормонального статуса больных до и после ЛТ, позволяют не только оценить эффективность ЛТ в целом, но и определить тактику дальнейшего ведения больных с акромегалией.

В соответствии с поставленными задачами были анализированы гендерные различия ГР и ИФР-1 после ЛТ. Уровни ГР у мужчин в 15,4% ( $p<0,01$ ) не подавляются, не до нормы подавились в 34,6% ( $p<0,05$ ), достигли ремиссии в 50% ( $p=0,001$ ). У женщин 22,1% ( $p<0,05$ ), 17,7% ( $p<0,01$ ) и 60,3% ( $p=0,001$ ) соответственно. Уровни ИФР-1 после ЛТ у мужчин не подавлены у 46,2% ( $p<0,01$ ), подавлены до возрастных норм в 53,9% ( $p<0,001$ ), у женщин в 39,7% ( $p<0,05$ ) и 60,3% ( $p<0,001$ ) соответственно. Таким образом, женщины достигали ремиссию чаще, чем мужчины и имели более низкие уровни ИФР-1 и ГР по сравнению с мужчинами.

Нами изучалось влияние ЛТ на размеры образования и их изменения до и после ЛТ в зависимости от пола. Так как в литературе имеются разноречивые мнения по этому поводу – мужчины и женщины по разному реагируют на ЛТ. У мужчин (в 84,6% случаев) и у женщин (в 84% случаев) достоверно чаще ( $p<0,01$ ) встречались макроаденомы. Частота встречаемости гигантских аденом были значительно ниже (11,5% и 13,2% соответственно), а микроаденомы в нашем исследовании встречались у мужчин 3,4%, у женщин лишь 2,9%. После ЛТ случаи микроаденомы у мужчин увеличились до 34,6% и у женщин – до 33,8%. Частота макроаденом снизилась до 65,4% и 63,2% соответственно за счет сморщивания гигантских и макроаденом. Случаи гигантских аденом уменьшились до 2,9%.

Следует отметить, что только у 2-х женщин выявлено рецидив соматотропиномы. Это объясняется тем, что гигантские аденомы после ЛТ уменьшились в размерах до макроаденом, но у одного больного с макроаденомой развился рецидив и у второго больного определена резистентность к ЛТ, которая проявлялась с высоким содержанием уровня СТГ и ИФР-1 и продолжающим ростом соматотропиномы.

Во второй подглаве представлены клинико-гормональные показатели больных с соматотропными АГ в зависимости от давности ЛТ (I группа – через 1 год; II группа – 1-5 лет; III группа – 5-10 лет).

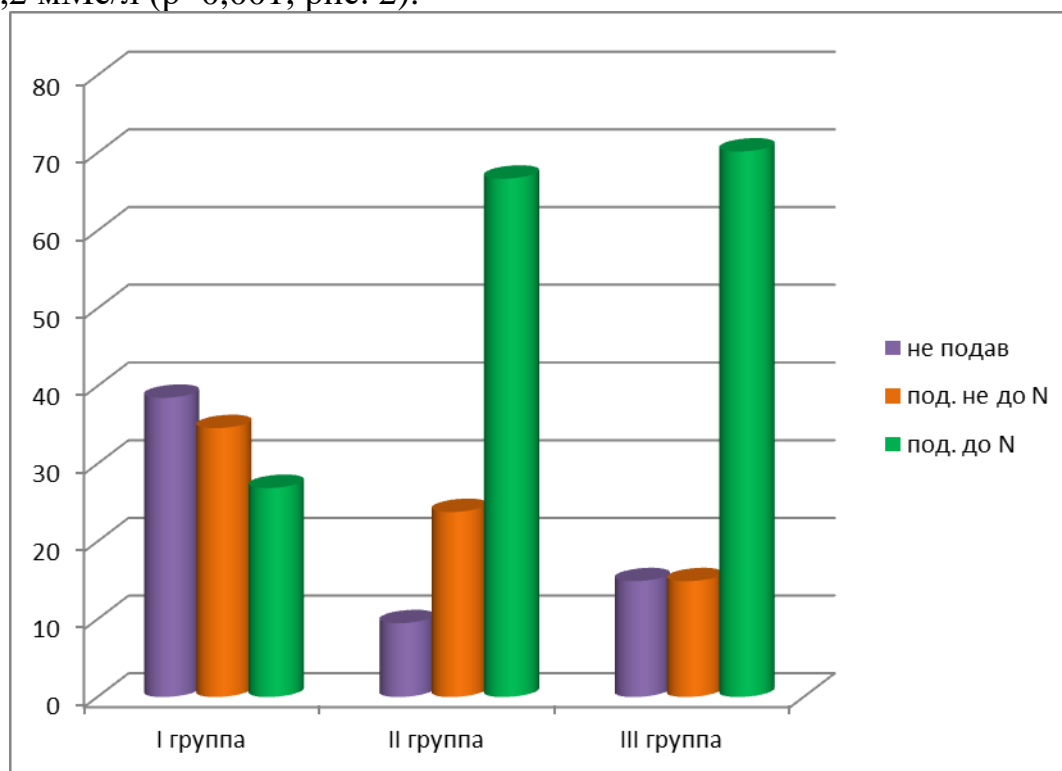
Уровень ГР в целом на фоне ЛТ показал следующие изменения: средний показатель ГР до ЛТ  $72,9\pm 45,8$  мМе/л (range=178,3; max=198; min=19,7; квантили  $Q1=38,5$ ; median=57,1;  $Q3=104,6$ ), после ЛТ этот показатель достоверно снизился до  $12,6\pm 14,4$  мМе/л ( $p=0,001$ ).

Анализ показывает, что в целом до ЛТ уровень ГР не подавлен всего у 20,2% больных ( $p=0,005$ ), подавился не до нормы у 22,3% ( $p=0,008$ ) и достигли ремиссии 57,5% ( $p=0,018$ ).

При этом через год у 38,4% больных уровень ГР не подавлялся ( $p=0,005$ ), у 34,6% подавлялся не до нормы и составил в среднем  $12,1 \pm 6,54$  мМЕ/л ( $p=0,008$ ). Ремиссия наблюдалась лишь только у 27% больных ( $P=0,018$ ).

Через 2-5 лет в 9,5% случаях ГР не подавлялся ( $p=0,10$ ), в 23,8% ( $p=0,04$ ) подавлялся не до нормы и в 66,7% установлена ремиссия ( $p=0,001$ ).

Через 6-10 лет после ЛТ уровень ГР снизился следующим образом: не подавлен и подавлялся не до нормальных значений – у 7 (15%) больных и составил  $32,6 \pm 26,89$  мМЕ/л и  $13,7 \pm 8,7$  мМЕ/л соответственно ( $p=0,005$  и  $p=0,008$ ), у 70,2% пациентов достигнута ремиссия и уровень ГР составил  $1,4 \pm 1,2$  мМЕ/л ( $p=0,001$ ; рис. 2).



**Рис. 2. Показатели соматотропного гормона на фоне ЛТ при акромегалии**

Как показали результаты исследования через год после ЛТ у 77% больных уровень ИФР-1 не подавился до целевых значений, у 23% выявлено снижение ИФР-1 до возрастных норм ( $p<0,01$ ). Во второй группе – 43% и 57% ( $p<0,001$ ); в третьей группе – 30% и 70% ( $p<0,001$ ) соответственно.

Таким образом, применение лучевой терапии приводит к значительному снижению уровня СТГ и ИФР-1 во всех периодах и особенно достоверное снижение наблюдалось у пациентов третьей группы ( $p=0,001$ ).

Одним из ранних гормональных нарушений было гиперпролактинемическое состояние, которое было установлено до ЛТ в группах I, II и III у 15,4% (ср.  $20,8 \pm 7,6$  нг/мл), 4,8% ( $11,5 \pm 5,2$  нг/мл) и 23,4% ( $28,7 \pm 11,3$  нг/мл) больных соответственно. При этом прогрессивно увеличилась частота (до 2-х раз) гиперпролактинемических состояний после ЛТ, которая составила 23,1% ( $31,7 \pm 16,8$  нг/мл) ( $p<0,10$ ), 14,3% ( $31,7 \pm 16,8$  нг/мл), и 46,8% ( $59,9 \pm 17,3$  нг/мл) ( $p<0,05$ ) соответственно в трех группах.

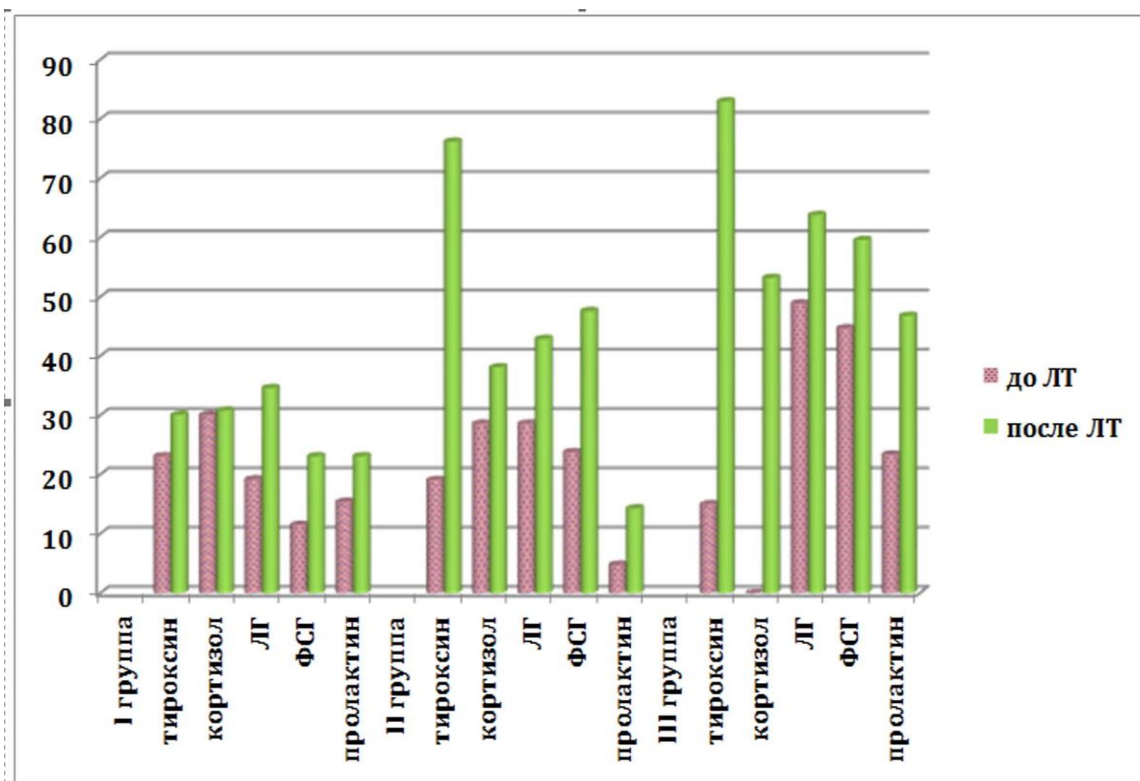


Рис. 3. Динамика снижения уровня (%) гормонов (повышение пролактина) в различные сроки после ЛТ

Результаты анализа аденогипофизарных недостаточности показывают, что в группе I до ЛТ обнаружались следующие нарушения гормонального статуса (рис.3): снижение уровня тироксина у 23,1% ( $1,47 \pm 0,6$  нг/дл), кортизола – у 30,1% ( $484 \pm 195$  нмоль/л), ЛГ в 19,2% ( $3,2 \pm 2,4$  МЕ/л) и ФСГ – у 11,5% ( $5,4 \pm 5$  МЕ/л) больных. А через год эти показатели изменились следующим образом: 30,1% ( $1,3 \pm 0,9$  нг/дл) ( $p < 0,01$ ), 30,8% ( $403,8 \pm 123$  нмоль/л), 34,6% ( $2,9 \pm 1,8$  МЕ/л) и 23,1% ( $3,3 \pm 2,5$  МЕ/л) ( $p < 0,05$ ) соответственно. В группе II до ЛТ снижение тиреотропной функции у 19,1% ( $1,5 \pm 0,4$  нг/дл), кортикотропной функции – у 28,6% ( $382,3 \pm 171$  нмоль/л), ЛГ – у 28,6% ( $2,7 \pm 1,9$  МЕ/л) и ФСГ – у 23,8% ( $4,4 \pm 2,5$  МЕ/л) больных. Через 2-5 лет снижение гормонов у 76,2% ( $1,2 \pm 0,5$  нг/дл) ( $p < 0,01$ ), 38,1% ( $289,1 \pm 88,6$  нмоль/л), 42,9% ( $1,7 \pm 0,9$  МЕ/л) ( $p < 0,001$ ) и 47,6% ( $2,6 \pm 1,3$  МЕ/л) ( $p < 0,01$ ) соответственно. В группе III до ЛТ: 15% ( $1,6 \pm 0,4$  нг/дл), 0% (не выявлено снижение кортизола и составило  $591,9 \pm 99,6$  нмоль/л), 48,9% ( $1,9 \pm 0,3$  МЕ/л) и 44,7% ( $3,5 \pm 1,9$  МЕ/л) и через 6-10 лет наблюдалось значительное снижение гормонов, особенно тироксина у 83% ( $1,1 \pm 0,8$  нг/дл) ( $p < 0,05$ ), 53,2% ( $197,4 \pm 53$  нмоль/л), 63,8% ( $0,8 \pm 0,4$  ме/л) и 59,6% ( $1,6 \pm 0,7$  ме/л) ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Как показывают наши результаты, с увеличением длительности наблюдения после лучевого лечения частота развития гипопитуитаризма прогрессирует. При этом сохраняется закономерность выпадения тропных функций гипофиза при соматотропных аденомах гипофиза, что

подтверждается и в наших случаях. При нем последовательно выпадают тиреотропная, гонадотропная и аденокортикотропная функции гипофиза.

Результаты наших исследований свидетельствуют о высокой частоте снижения уровня тироксина, которая свидетельствует о высокой чувствительности тиреотрофов гипофиза к действию луча. Кортикотрофы гипофиза наоборот являются радиорезистентными и сопровождаются с относительной сохраненной функцией, низкой частотой вторичной надпочечниковой недостаточности в постлучевом периоде.

В подглаве 3.3 «Характеристика визуализационных исходов лучевой терапии соматотропных аденом гипофиза» изучена динамика объема и размеров гипофиза в различные сроки после ЛТ.

В долучевом периоде (n=94) в целом при МРТ обнаружено у 3 (3,2%) микро, у 79 (84%) макро и у 12 (12,8%) гигантских аденом гипофиза. После ЛТ за счет уменьшения объема гипофиза частота встречаемости микроаденом увеличилось до 34% (p<0,001) число больных с макроаденомами уменьшился до 63,8% (p<0,05), а гигантские аденомы – до 2,1% (p<0,10). До ЛТ в группе I (n=26) выявлены случаи микро- и гигантских аденом у 2 (7,7%) больных, а макроаденом – у 22 (84,6%). Через год наблюдения после ЛТ их количество составило: микроаденомы – у 5 (19,2%) (p<0,05), макроаденомы – у 21 (80,8%) больных. В группе II (n=21) с увеличением постлучевого периода эти показатели выглядели следующим образом: до ЛТ микроаденомы – у 1 (4,8%), макроаденомы – у 16 (76,2%) и гигантские АГ – у 4 (19,1%), и через 10 лет после ЛТ – у 7 (33,3%) (p<0,001) микроаденомы и у 14 (66,7%) (p<0,01) макроаденомы. В этой группе не было выявлено случаи гигантских АГ. В группе III до ЛТ у больных выявлено только макроаденома (87,2%) и гигантские АГ (12,8%). Через 6-10 лет после ЛТ встретилась микроаденома у 46,7% (p<0,001), макроаденома – у 25 (53,2%) (p<0,05) и у 2 (2,1%) (p<0,05) гигантские АГ.

В нашем исследовании использован способ определения объема гипофиза, применяемый в рентгеновской и магнитно-резонансной томографии, основанный на измерении трех его параметров: длины (переднезадный размер), ширины (латеральный размер) и высоты – краниокаудальный размер. В медицинскую практику он вошел под названием способа Di-Chiro-Nelson:  $V=1/2H \times W \times L$ , где V – объем гипофиза, в мм<sup>3</sup>; H – высота гипофиза, в мм; W – ширина, в мм; L – длина гипофиза, в мм (Di Chiro Nelson et al., 2009).

Как видно из рис. 4, у пациентов через 1 год после ЛТ объем гипофиза имел тенденцию к увеличению в целом. В частности, из 26 больных у 13 (50%) увеличился объем гипофиза по сравнению до ЛТ (p<0,01), у 26,9% (p<0,05) (не изменялся и лишь у 23% больных наблюдалась тенденция к уменьшению объема, P<0,10). Это свидетельствует о том, что в ранние сроки после ЛТ развивается локальное лучевое повреждение и отек ткани гипофиза.



У больных с давностью постлучевого периода от 2 до 5 лет объем гипофиза до ЛТ составил 910- 47850 мм<sup>3</sup>. И заметно менялся и характеризовался следующими изменениями: в целом уменьшение объема составило у 14 (66,7%) больных, 5 раз и в среднем составило 189-4830мм<sup>3</sup> (p=0,001). При этом у 19% не менялись размеры гипофиза и у 3 (14,3%) больных имела тенденция к увеличению размера АГ (p=0,001). У пациентов более 6-10 лет долучевые значения объема гипофиза были 1521-36708мм<sup>3</sup>, которые достоверно значимо снизились в 6 раз и составили 24-4199 мм<sup>3</sup> (p=0,001). У 27,7% развивалось СПТС и ФСПТС у 11%.

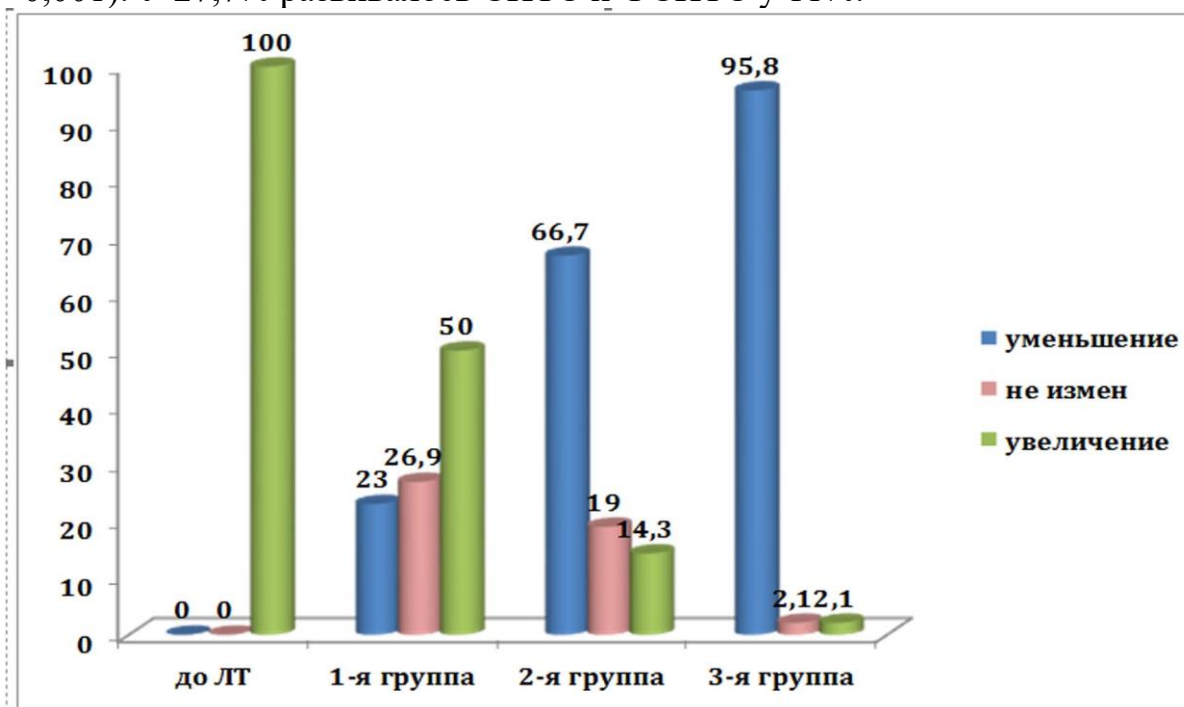


Рис. 4. Динамика объема (мм<sup>3</sup>) гипофиза в различные сроки после ЛТ (p<0,01).

Вышеприведенный анализ динамики объема гипофиза в различные сроки ЛТ свидетельствует и доказывает то, что с удлинением периода наблюдения достоверное уменьшение объема гипофиза после ЛТ, которое клинически подтверждается развитием выраженности гипопитуитаризму в различной степени.

В четвёртой главе «**Разработка математической модели ближайших и отдаленных результатов ЛТ у больных с соматотропными аденомами гипофиза**» представлена математическая модель исходов и прогнозов ЛТ.

Изучена корреляционная связь между базальной концентрацией СТГ с уровнями ИФР-1, пролактина, ТТГ, ЛГ, кортизола и объема гипофиза (табл.1).

Результаты корреляционного анализа между уровнем СТГ – пролактин, СТГ – кортизол, СТГ – ТТГ, СТГ – ЛГ у больных с активной акромегалии показали, что взаимосвязи между факторами роста в указанной группе отсутствуют.

В данной выборке выявлена более сильная взаимосвязь (r=0,88) между объемом опухолевой ткани и уровнем СТГ. Обращает на себя внимание наличие сильной корреляции (r=0,84) между СТГ и концентрацией ИФР-1.



Между ИФР-1 и объемом гипофиза тоже выявлена сильная корреляция ( $r=0,71$ ), т. е. чем больше масса соматотропиномы, тем выше концентрация СТГ и ИФР-1 в крови.

**Таблица 1**  
**Корреляционная связь между базальной концентрацией СТГ с уровнями ИФР-1, пролактина, ТТГ, ЛГ, кортизола и объема гипофиза**

	Y	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>
Y	1	0,84	-0,14	0,13	0,04	0,09	0,88
X <sub>1</sub>	0,84	1	-0,22	0,12	0,10	0,07	0,71
X <sub>2</sub>	-0,14	-0,22	1	0,12	0,08	-0,06	-0,11
X <sub>3</sub>	0,13	0,12	0,12	1	0,23	0,03	0,11
X <sub>4</sub>	0,04	0,10	0,08	0,23	1	-0,097	0,005
X <sub>5</sub>	0,09	0,07	-0,06	0,03	0,097	1	0,12
X <sub>6</sub>	0,88	0,71	-0,11	0,11	0,005	0,12	1

где Y – СТГ, X<sub>1</sub> – ИФР-1, X<sub>2</sub> – ТТГ, X<sub>3</sub> – ПРЛ, X<sub>4</sub> – ЛГ, X<sub>5</sub> – кортизол, X<sub>6</sub> – объем гипофиза;

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{(n-1)s_x s_y}.$$

Наличие данной корреляции у больных с клинико-лабораторными проявлениями заболевания позволяет использовать объем аденомы гипофиза и уровень ИФР-1 как прогностический показатель базального СТГ.

Для математического моделирования объекта проводили регрессионный анализ. Составленное нами уравнение регрессии между показателями СТГ (y) и ИФР-1 (X) имеет следующий вид:

$$y = -11,06 + 0,09457 X.$$

Анализ результатов показывает, что значения коэффициентов  $a=-11,1$  ( $t=-6,42$ ;  $p=0,001$ ),  $b=0,095$  ( $t=15,4$ ;  $p=0,001$ ) результаты расчета оказались статистически высокозначимыми.

Параметр  $b$  означает, что при увеличении концентрации ИФР-1 на 1нг/мл уровень СТГ повышается в среднем на 0,095 мМЕ/л. Константа  $a$  показывает, где регрессионная прямая пересечет ось ординат, то есть показывает значение зависимой переменной при нулевом значении независимой переменной. В нашем случае константа  $a$  не имеет большого смысла, так как СТГ не может равняться – 11,06. Данная ситуация наглядно

демонстрирует, что прогнозировать значение зависимой переменной следует только для фиксированного диапазона независимой переменной, на основании которого было построено уравнение регрессии. Прогнозировать СТГ с помощью вышеприведенного уравнения целесообразно только при уровне ИФР-1 выше от минимальных возрастных норм, несмотря на то, что регрессионную прямую можно провести далеко за пределы имеющихся данных в оба направления.

Формула регрессии между СТГ ( $y$ ) и объемом гипофиза ( $X$ ) имела вид:

$$y = 3,446 + 0,003324 X.$$

В данном случае значения коэффициентов  $a=3,45$  ( $t=2,9$ ;  $p=0,004$ ),  $b=0,003$  ( $t=12,4$ ;  $p=0,001$ ) статистически значимы. Исходя из этой формулы, можно сказать, что при увеличении объема гипофиза на  $1 \text{ мм}^3$  концентрация СТГ повышается в среднем на  $0,003 \text{ мМЕ/л}$ .

Результат показывает сильную положительную связь между СТГ и объемом гипофиза. Коэффициент детерминации  $R^2$  тоже показал хороший результат –  $77,5\%$ .

Далее мы проводили многофакторный регрессионный анализ между СТГ ( $y$ ) и показателями ИФР-1 ( $X_1$ ) и объема гипофиза ( $X_2$ ). Уравнение регрессии имело вид:

$$y = -8,53 + 0,065 X_1 + 0,00181 X_2.$$

Данный регрессионный анализ показывает, что значения коэффициентов  $a=-8,53$  ( $t=-6,13$ ;  $p=0,001$ ),  $b_1= 0,065$  ( $t=10,5$ ;  $p=0,001$ ),  $b_2= 0,002$  ( $t=7,6$ ;  $p=0,001$ ) дают статистически значимые результаты.

Параметры  $b_1$  и  $b_2$  означают, что при увеличении концентрации ИФР-1 на  $1 \text{ нг/мл}$  и увеличении объема новообразования гипофиза на  $1 \text{ мм}$  уровень СТГ повышается в среднем на  $0,065 \text{ мМЕ/л}$  и  $,002 \text{ мМЕ/л}$  соответственно.

Метод математического моделирования является важным инструментом при изучении закономерностей, лежащих в основе функционирования сложных систем произвольной природы, в том числе биомедицинских. Основной принцип математического моделирования сложных систем – принцип оптимальности. Это означает, что модель должна быть максимально простой, т.е. содержать минимальное число переменных (и, следовательно, уравнений), а также сравнительно простые связи между переменными. Сравнительно простые нелинейные модели содержат богатые возможности описания нетривиальных явлений, а сложные модели, содержащие большое число переменных, как правило, не позволяют провести качественный анализ и поэтому оказываются практически бесполезными. По существу построение оптимальной модели представляет собой то, что понимается под системным подходом (В.Мukhopadhyay et al., 2015).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы на тему «Ближайшие и отдаленные результаты лучевой терапии при соматотропных аденомах гипофиза» на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам сделаны следующие выводы:

1. Согласно регистру акромегалии по Республике Узбекистана 30,6% (161 больных из 526) находились на лучевой терапии, из них полному клиническому обследованию были подвергнуты 94 (58,4%), в том числе 52,1% получали ЛТ в комбинации с медикаментозной терапией, 47,9% с хирургией. При этом преобладающее большинство пациентов составили лица в возрасте 30-59 лет.

2. Установлена наибольшая эффективность ЛТ в возрасте 60-74 лет у лиц женского пола, продолжительностью акромегалии от 6 до 10 лет и более, которая подтверждалась высокой частотой достижения ремиссии (83,3%).

3. Выявлено, что с увеличением продолжительности постлучевого периода достоверно значимо снижаются уровни СТГ и ИФР-1. Через год после ЛТ клинико-гормональные показатели улучшились в 3 раза, через 2-5 и 6-10 лет в 8 раз ( $p=0,001$ ). Выявлено, что у 38,4% больных подавление уровней СТГ и ИФР-1 через год после ЛТ - отсутствует, у 34,6% больных - снижены, но не достигнуты целевых уровней и у 27% - ремиссия достигнута; через 2-5 лет: – у 9,5%, 23,8% и 66,7% соответственно; через 6-10 лет достигли ремиссии в 70,2% случаев. В целом через год после ЛТ 73% пациентов, через 2-5 лет 23,8% и через 6-10 лет 15% больных не достигли целевых значений.

4. Оценка долгосрочных исходов ЛТ показала, что у 11,5% пациентов в долучевом периоде клиника заболевания сопровождалась развитием гипопитуитаризма. После ЛТ, с увеличением постлучевого периода показатели гипопитуитаризма увеличились; через год - на 19,2%, через 2-5 лет - на 57,1% ( $p<0,10$ ), и спустя 6-10 лет – на 68,1% ( $p<0,05$ ). При этом выявлена разная степень радиочувствительности аденогипофизарных клеток: высокочувствительными оказались тиреотрофы, затем гонадотрофы и более резистентными были кортикотрофы, что подтверждается высокой частотой вторичного гипотиреоза в 83% ( $p<0,01$ ), гипогонадизма – в 63,8% ( $p<0,05$ ), гипокортицизма – в 53,2% ( $p<0,01$ ) случаях через 6-10 лет.

5. Показано, что объективной оценкой эффективности ЛТ являлась визуализация хиазмально-селлярной области с динамической характеристикой объема гипофиза. До ЛТ в целом микроаденома имела место у 3 пациентов (3,2%), макроаденома – у 79 пациентов (84%), гигантская аденома – у 12 пациентов (12,8%). Визуализационная картина значительно и достоверно улучшилась через 6-10 лет после ЛТ за счет сокращения размеров гигантских и макроаденом (53%) и увеличилась частота случаев микроаденом (42,6%). С увеличением продолжительности постлучевого периода достоверно значимо уменьшились объемы макро - и гигантских аденом.

6. Разработана математическая модель исходов ЛТ при акромегалии. Установлено, что в 74% случаях исход зависит от уровня ИФР-1 и объема гипофиза. При этом увеличение уровня ИФР-1 на 0,07 нг/мл и объема гипофиза на 0,003 мм<sup>3</sup> сопровождается повышением СТГ на 1 мМЕ/л (95% ДИ), который ускоряет и усугубляет развитие серьезных осложнений гиперсоматотропинемии.

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

---

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

**ISSAEVA SAODAT SAYDULLAEVNA**

**IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF RADIATION THERAPY  
IN SOMATOTROPIC PITUITARY ADENOMAS**

**14.00.03 – Endocrinology**

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

**TASHKENT – 2020**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with number B2017.4.PhD/Tib421.**

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

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

**Scientific adviser:**

**Khalimova Zamira Yusupovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Official opponents:**

**Najmutdinova Dilorom Kamardinovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Ibragimov Shavkat Narzikulovich**  
Doctor of Philosophy, PhD

**Leading organization:**

**Kazakh National Medical University named after  
S.D. Asfendiyarova**

The defense of the dissertation will be held on «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2020 at \_\_\_\_\_ at the session of the Scientific Council DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 at The Tashkent medical academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

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

Abstract of the dissertation submitted on «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2020.

(Registry protocol №\_\_\_\_\_ of «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020).

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

**S.I. Ismailov**

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation PhD)

**The urgency and relevance of the topic dissertation work.** The effectiveness of RT in somatotropic pituitary adenomas is widely debated and is still considered debatable. There are a number of contradictions in terms of indications, efficacy and outcomes of RT, the use of RT in the form of monotherapy or in combination with medical and surgical treatment.

The outcomes and timeliness of RT with acromegaly in the Republic of Uzbekistan have not been studied, and the immediate and long-term results of treatment with somatotropin have not been evaluated.

This scientific research is aimed at solving the tasks identified in the Decree of the President of the Republic of Uzbekistan № 4295 "On approval of the national program to improve the provision of endocrinological assistance to the population of the republic for 2019-2021" of May 7, 2019, as well as in other regulatory documents, relevant to this field of activity.

**The aim of the study** is to study the immediate and long-term results of radiation therapy in patients with somatotropic pituitary adenomas and predicting the outcome of the disease with radiation therapy.

### **The tasks of the research:**

to study of the effectiveness of radiation therapy depending on the age, gender and prescription of the disease in the short and long term of its use in patients with growth hormone pituitary adenomas.

to assess the clinical and hormonal parameters of patients with somatotropic pituitary adenomas in the near and long term after radiation therapy

to characterize the visualization outcomes of radiation therapy with somatotropin.

to development of mathematical modeling of near and far forecasts in patients with somatotropic pituitary adenomas.

**The object of the study** were 161 patients with somatotropic hypertension who received radiotherapy, of which 94 patients were included in the study, which fully conducted clinical, hormonal, biochemical and visualization studies during the monitoring period.

### **The scientific novelty of the research** consists of the following:

for the first time, the effectiveness of radiation therapy is based on the relationship between clinical, hormonal and neurovisual criteria;

factors that determine the outcome and prognosis in patients with somatotropic pituitary adenomas are proved;

the efficacy and frequency of the development of complications of radiation therapy in patients with somatotropinomas were determined depending on gender, age, duration of illness and size of education;

for the first time, a mathematical model was developed for the immediate and long-term results of radiotherapy in patients with somatotropic pituitary adenomas.

**Implementation of research results.** Based on the results of studies to determine the effectiveness of radiation therapy for acromegaly, depending on the

age and duration of the disease, prevention and early detection of complications after radiation therapy:

Methodical recommendation “Algorithm for managing patients after radiation therapy for acromegaly” (Conclusion №8n/375 Ministry of Health of September 25, 2019). This methodological recommendation was based on determining the early and late prognosis of radiotherapy in patients with acromegaly, which allowed us to plan preventive measures and treat early relapses.

The results of a study on the diagnosis and management of patients with acromegaly after RT are introduced into practical public health, in particular, into the clinical practice of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after acad. Y.Kh. Turakulova, as well as in the practical activities of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology for the management of patients with somatotropic hypertension receiving RT, depending on the age of the patients, the duration of the disease and the size of the education (Conclusion №8n/375 Ministry of Health dated September 25, 2019). The introduction of the scientific results of the study made it possible to monitor the health status of patients with acromegaly, timely identify complications of the disease after RT, and thereby reduce the risk of disability and mortality.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of Introduction, 4 chapters, Conclusion, Literature list. Volume of the dissertation is 119 pages.



**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST of PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Халимова З.Ю., Иссаева С.С., Халикова А.О., Сафарова Ш.М., Сафарова М.С., Гумарова А.А. Современные технологии лучевой терапии при акромегалии // «Педиатрия» илмий-амалий журнали. – Ташкент, 2018. - №2. – С. 132-140 (14.00.00; №16).

2. Халимова З.Ю., Иссаева С.С., Халикова А.О., Сафарова Ш.М., Сафарова М.С., Гумарова А.А., Жабборова Г.М., Ходжаева С.Х. Нейроэндокринный статус у пациентов с акромегалией на фоне лучевой терапии // «Педиатрия» илмий-амалий журнали. – Ташкент, 2018. - №2. - С. 148-152 (14.00.00; №16).

3. Халимова З.Ю., Иссаева С.С., Халикова А.О., Сафарова Ш.М. Эффективность лучевой терапии при соматотропных аденомах гипофиза // Журнал «Клиническая и теоретическая медицина» - Ташкент, 2018. - №5. - С. 104-108 (14.00.00; №3).

4. Халимова З.Ю., Иссаева С.С. Динамика нейровизуализационных показателей на фоне лучевой терапии при акромегалии // Проблемы биологии и медицины – Ташкент, 2019. - №3 (111). - С. 123-127 (14.00.00; №19).

5. Khalimova Zamira & Issaeva Saodat. Results radiation therapy in acromegaly // International Journal of Bio-Science and Bio-Technology - Indonesia, 2019. - 11(10). – С.211-218.

6. Халимова З.Ю., Иссаева С.С. Современные подходы лучевой терапии при соматотропиномах // Лучевая диагностика и терапия – Санкт-Петербург, 2019. - № 4. - С. 72–76 (14.00.00; №75).

**II бўлим (II часть; II part)**

7. Халимова З.Ю., Иссаева С.С. «Динамика нейровизуализационных показателей после лучевой терапии при акромегалии» // «Аҳолининг касалликлари ва кўрсаткичлари таъсир қилувчи хатарли омиллар ва уларни олдини олишда долзарб масалалар»га бағишланган ҳудудий илмий-амалий конференция. 2014 йил, 15 ноябрь. Ургенч. - С. 145.

8. Zamira Khalimova & Saodat Issaeva. Neuroendocrine complications of radiation therapy for pituitary somatotropinomas / 17th European Congress of Endocrinology // Журнал «Endocrine Abstracts» - 16–20 May 2015, Dublin, Ireland. Volume 37, Abstract-ID: EP662. – С. 340.

9. Saodat Issaeva, Zamira Khalimova, Adliya Khalikova & Shokhsanam Safarova «Complications of radiation therapy for acromegaly» Society for Endocrinology BES // Журнал «Endocrine Abstracts» - 7–9 November 2016, Brighton, UK. Volume 44, Abstract-ID: P140. С. 86-87;

10. S.S. Issaeva, Z.Y. Khalimova, A.O. Khalikova, S.M. Safarova «Modification CT/MRI demonstration after radiation therapy for pituitary somatotropinomas» ESMO Asia Congress // Журнал «Annals of Oncology» - 16–19 December 2016 Singapore. Volume 27, Supplement 9. Abstract-ID: 415P. C. Ix 130.

11. Saodat Issaeva, Zamira Khalimova, Adliya Kholikova, Shokhsanam Safarova «Register of acromegaly on the Uzbekistan» 17th Congress of the European Neuroendocrine Association // ENEA 2016 Abstract Book - 19th - 22nd October, 2016 Palazzo Mezzanotte, Milan. Abstract-ID: OP07-07. C. 54.

12. Saodat Issaeva, Zamira Khalimova «Neuroendocrine complications of radiation therapy for acromegaly» 5th ENEA Workshop Hyperprolactinemia and Other Endocrine Causes of Infertility // ENEA Abstracts - September 7–9, 2017 Saint-Petersburg, Russia. Abstract-ID: P04-03. C. 45-46.

13. Saodat Issaeva, Zamira Khalimova, Adliya Khalikova, Shokhsanam Safarova, Mijgona Safarova, Aliya Gumarova «Syndrom hyperprolactinemia in patients with acromegaly» 5th ENEA Workshop Hyperprolactinemia and Other Endocrine Causes of Infertility // ENEA Abstracts - September 7–9, 2017 Saint-Petersburg, Russia. Abstract-ID: P01-01. C. 11-12.

14. Issaeva S.S., Khalimova Z.Yu., Khalikova A.O., Safarova Sh.M., Safarova Sh.M., Gumarova A.A. «Influence of radiation therapy on the activity of disease in patients with pituitary somatotropic adenomas» 18th Congress of the ENEA 2018 // ENEA Abstracts - Wroclaw, Poland, 2018. Abstract-ID: P51. C. 64-65.

15. Zamira Khalimova, Saodat Issaeva «Performance of radiation therapy in patients with acromegaly» 18th Congress of the ENEA 2018 // ENEA Abstracts - Wroclaw, Poland 2018. Abstract-ID: P06. C. 30-31.

16. Saodat Issaeva, Zamira Khalimova, Adliya Khalikova, Shokhsanam Safarova & Mijgona Safarova «Radiation therapy in patients with pituitary somatotropinomas» 21st European Congress of Endocrinology 2019 // Журнал «Endocrine Abstracts» - 18–21 May 2019, Lyon, France. Volume 63. Abstract-ID: P257. C. 256.

17. Saodat Issaeva, Zamira Khalimova «Radiotherapy for GH-secreting pituitary adenomas» 6th ENEA workshop ParaSellar Lesions // Журнал «Abstract Book» - 5-7 December 2019, Athens, Greece. Abstract-ID: EP8. C. 47.



Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали таҳририятида тахрирдан  
ўтказилди

«TA`LIM NASHRIYOTI» МЧЖ  
Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.  
Нашриёт лицензияси АИ №102. 15.06.2008.  
Тел. 71 255-52-29

2020 йил 12 февралда босишга рухсат этилди.  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3,2. Адади 100 нусха.  
Буюртма № 21