

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

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

ШАКИРОВА МУХЛИСА ЮНУСОВНА

**ГИПОФИЗ АДЕНОМАСИ БЎЛГАН КАТТА ЁШЛИЛАРДА ЎСИШ
ГАРМОНИ ТАНҚИСЛИГИ (КЛИНИКА ВА ТАШХИСЛАШ)**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Шакирова Мухлиса Юнусовна

Гипофиз аденомаси бўлган катта ёшлиларда ўсиш
гормони танқислиги (клиника ва ташхислаш) 3

Шакирова Мухлиса Юнусовна

Дефицит гормона роста у взрослых с аденомами
гипофиза (клиника и диагностика) 25

Shakirova Mukhlisa Yunusovna

Growth hormone deficiency in patients with
various pituitary adenomas(clinic and diagnosis) 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published scientific works 49

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

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

ШАКИРОВА МУХЛИСА ЮНУСОВНА

**ГИПОФИЗ АДЕНОМАСИ БЎЛГАН КАТТА ЁШЛИЛАРДА ЎСИШ
ГАРМОНИ ТАНҚИСЛИГИ (КЛИНИКА ВА ТАШХИСЛАШ)**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib23 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Урманова Юлдуз Махкамовна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Нажмутдинова Дилором Камаритдиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кариев Гайрат Маратович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Истиния Университети, Туркия

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru; Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали.)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25.

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ да тарқатилди.

(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Б.Х. Шагазатова

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

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. Бугунги кунда дунёда гипофиз аденомаси (ГА) тиббий ва ижтимоий-иқтисодий жиҳатдан долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Гипопитуитаризмнинг энг асосий сабабларидан бири нофаол гипофиз аденомалари, портал томирларнинг эзилиши интераселуляр босимнинг ошиши ҳисобига ривожланган ўсма вазни ҳисобланади «...гипопитуитаризм бир миллион аҳолига нисбатан 12-42 нафарни ташкил этиб, ҳозирги кунда унинг даражаси 300-455 ҳолатгача ошганлиги аниқланган»¹. Катталарда учрайдиган ЎГЕги ривожланиши «...суякларнинг минерал зичлиги пасайиши ва остеопароз хавфининг ортиши, юрак-қон томир тизими касалликлари, кардиал фаолият бузилиши, семириш, инсулинсезгирлик, жисмоний фаоллик ҳажмининг пасайиши, эмоционал бузилишларнинг юзага келиши...»² ҳаёт сифатининг пасайиши билан боғлиқ бўлади. ЎГЕ касалликнинг оғир асоратлари давлатга сезиларли ижтимоий-иқтисодий зарар келтиради. Муаллифларнинг маълумотларига кўра «...ЎГЕ беморлари умумий популяцияга нисбатан соғлиқни сақлаш тизимининг хизматидан кенг қамровли фойдаланса,-да, хастланган беморларда остеопароз ҳам ривожланиши аниқланган».³ Касалликни самарали даволаш ва олдини олиш, асоратлари авж олиш хавфининг учраш даражасини камайтириш муаммонинг долзарблиги ва заруратини белгилаб беради.

Жаҳонда гипофиз аденомаси бўлган катта ёшлиларда ўсиш гормони танқислигини ташхислаш ва даволаш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада гипофизнинг турли аденомалари билан оғриган беморларда ЎГЕнинг учраши, хиазмал-селляр соҳасида турли ўсмалари бўлган беморлар ҳаёт сифати ва эндокрин статус ҳолатини асослаш долзарб вазифалардан ҳисобланади. ЎГЕли ва ЎГЕсиз гипофизнинг турли аденомаси билан хасталанган беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичлари, ЎГЕли гипофиз аденомаси билан оғриган беморларга ГТАдан сўнг ген-инженер ўсиш гармонини даволаш учун қабул қилган ва ўрнини босувчи терапиясиз дори қабул қилган беморларнинг қиёсий тавсифини бажариш беморлар ҳаёт сифатига таъсир этувчи омилларни башоратлаш, соғломлаштирувчи чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш ва олдини олишга қаратилган даволаш тизимини ташкиллаштириш муҳим ахамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, турли эндокрин ва нейроэндокрин касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш

¹World Healt Organization. World Healt Statistick, 2014.

²Н. Ishii, А. Shimatsu, Y. Okimura, Т. Tanaka, 2012.

³ Tritos Nicholas А., 2017.

тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш»⁴га қаратилган муҳим вазифалар кўйилган. Шундан келиб чиққан ҳолда биринчи гипофиз аденомаларида бўй ўсиш гормонининг етишмовчилигини ташхислаш беморларда ҳаёт сифатини ҳисобга олган ҳолда касаллик асоратларини камайтириш, профилактик чора-тадбирлари механизмни такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2016 йил 2 ноябрдаги ПҚ–2650-сон «Ўзбекистонда 2016–2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЎГЕ кўпроқ гипофиз аденомаси билан оғриган беморларда гипофизнинг тропик фаолиятини бузилишининг биринчи белгиси сифатида учрайди (М.Бессер, 2005). Гипофиз аденомаси морфологик жиҳатдан хавфсиз ва секин ривожланувчи ўсма, аммо унинг ўсиши эндокрин, неврологик бузилишлар, артериал қон босимининг ортиши билан бирга юзага келиши ва селляр соҳадаги ўсма ривожланишининг илк белгиларидан бири бўлиб, гипофизнинг соматотроп фаолиятини пасайтиради (Ҳ.Окимуро, Т.Танака, 2012; J.O.L. Jorgensen, 2005; Tritos Nicholas A., 2017; Майкл Бессер, 2005). ЎГЕ билан хасталанган катта ёшли беморларда ЎГнинг генинженерия терапиясида кардиоваскуляр касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини пасайиши кўрсатилган (К.Сихара, Ҳ.Като, Н.Кохно, К.Такао, 2006; Tomlinson et al., 2001). Гипофизни жарроҳлик йўли билан даволашдан сўнг ЎГ ўрнини босувчи терапиянинг бошланғич муддатлари, беморларнинг ҳаёт сифати ҳамда бошқалар турли мунозараларга сабаб бўлмоқда (Hitoshi Ishiia, Akira Shimatsub, Hiromi Hishinagac., 2017; C.Spielhagen, C.Schwahn, K.Möller, 2011). Дания Миллий Регистри томонидан ўсиш гармони етишмовчилигига чалинган катта ёшли беморларни даволаш юзасидан олиб борилган тадқиқотларда (2017) Кушинг касаллигига чалинган (180 нафар), гипофизнинг фаол бўлмаган аденомаси бўлган (783 нафар), гипофизда амалга оширилган жарроҳлик амалиёти ёки нур терапияси олган беморларда синишларнинг олдини олиш учун 30 кун давомида генинженер ўсиш гармони

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

билан даволаш кўрсаткичлари келтирилган. Гипофиз аденомаси бўлган катта ёшли беморларда нур терапияси ёки жарроҳлик амалиёти олиб борилгандан сўнг ЎГЕ касалликнинг оғир кечишига сабаб бўлиб, беморларнинг ҳаёт сифати ва ҳаёт давомийлигига салбий таъсир этади (Varsseveld N.C, et al., 2016). Бошқа муаллифлар эса ўсиш гармонининг ЎГТ фонида ЎГЕ бўлган беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичларин (SF-36) яхшиланишини тасдиқлайдилар (Crespo I, et al 2015). ЎГЕ билан оғриган катта ёшли беморлар соғлиғини сақлаш учун сарфланадиган харажатлар йилига миллий ўрта меъёрдан 35% дан кўплиги кўрсатилди (M.Brod, 2014). Ҳозиргача ЎГЕ биомаркерларини топиш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Испаниялик тадқиқотчилар масс-спектрометрия усули билан ЎГЕнинг биомаркерлари бўлган учта оқсилни аниқладилар. Бу учта оқсил: аполипопротеин А-IV, 4 боғланган оқсил Н-комплемент омили ва тромбоцитларнинг асосий оқсили етишмовчилигининг бирга келиши ЎГЕ биомаркери бўлиб ҳисобланади (Orteaa Ignacio, Ruiz-Sanchezd Isabel, Caneteb Ramon et all., 2018).

Ўзбекистонда эндокрин касалликлари, жумладан, қандли диабет ва қалқонсимон без касалликларининг тарқалиши, уларни ташхислаш ва жарроҳлик йўли билан даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқилган (С.И.Исмоилов, 2000; 2018; А.С.Зайиров, 2018; Н.М.Алихонова, 2018; Т.Т.Камалов, 2018), шунга қарамадан гипофиз аденомаси бўлган катта ёшлиларда ўсиш гормони танқислигини ташхислаш ва даволашнинг самарали тизими яратилмаган.

Шу билан бирга ЎГЕни эрта ташхислашга оид масалалар баҳсли бўлиб қолмоқда, гипофизда жарроҳлик амалиёти ўтказилгандан сўнг ЎГнинг ўрнини босувчи даволаш усулини қўллаш муддатлари ва бошқалар турли мунозараларга сабаб бўлмоқда. Шунингдек, катталарга ЎГни буюришдаги кўрсатмалар ичига гипофизар касалликнинг аниқ юзага чиқмаган белгилари ёки патологиялари бўлмаган ЎГнинг изоляциялашган етишмаслиги билан хасталанган беморларни ҳам киритиш мумкин. Худди шу нарса гипофизда амалга оширилган жарроҳлик амалиётидан сўнг, бош миядан олинган шикастланишлардан сўнг ЎГ етишмаслигининг юзага келишига ҳам тааллуқли бўлади.

Шундай қилиб, катта ёшли беморларда учрайдиган ЎГЕ муаммоси, шу жумладан, гипофизнинг турли аденомаларида учрайдиган ўсиш гормони етишмовчилиги замонавий нейроэндокринологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ҳамда ФДСС 12.8 «Гипофизнинг нофаол аденомаси мавжуд беморлар организмида нейроэндокрин ва паракрин тизимлари фаолиятини бошқаришнинг молекуляр-генетик механизмлари» (2012–2016) илмий лойиҳаси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади гипофизнинг турли ўсмалари билан оғриган беморларда ўГЕнинг ўзига хослигини ва генинженерияда ўсиш гармонии ёрдамида даволашда гипофизни селектив аденоэктомиясидан сўнг беморларнинг ҳаёт сифатини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гипофизнинг турли аденомалари билан оғриган беморларда ўГЕнинг учраш сонини баҳолаш;

хиазмал-селляр соҳасида турли ўсмалари бўлган беморлар ҳаёт сифатини ва эндокрин статус ҳолатини баҳолаш;

ўГЕли ва ўГЕсиз гипофизнинг турли аденомаси билан оғриган беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичларини баҳолаш;

ГТАдан сўнг ўГЕли гипофиз аденомаси бўлган, генинженер ўсиш гармонини қабул қилган беморлар ва ўсиш гармонии ўрин босувчи терапиясини қабул қилмаган беморларнинг қиёсий тавсифини бажариш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Я.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази клиникасида рўйхатдан ўтган гипофиз аденомаси билан хасталанган 306 нафар бемор тадқиқотда иштирок этган, улардан 115 нафари тадқиқотнинг кейинги босқичларини олиб бориш учун танланган бўлиб, улар орасидан 13 нафар бемор генинженер ўсиш гармонии – жинтропинни даволаш мақсадида қабул қилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида гипофиз гармонии етишмаслик даражасини баҳолаш учун қон зардоби, гипофизнинг МРТси материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида беморлар ҳаёт сифатини баҳолашда QoI AGHD саволномаси, клиник-биокимёвий, инструментал нейроофтальмологик, рентгенологик-гипофизнинг МРТси, буйрак усти безларининг МСКТ ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гипофиз аденомаси билан хасталанган беморларда нафақат ўсиш гормонининг етишмаслиги, балким тропгормонларнинг кўп миқдорда етишмаслиги асосланган;

ўсиш гормонининг етишмаслиги бўлган гипофиз аденомаси билан хасталанган беморларни ҳаёт сифати, ўсиш гормонининг етишмаслиги бўлган гипофиз аденомаси билан оғриган беморларнинг қиёсий аспекти, ўГЕ беморларида КЖнинг сезиларли даражада пасайиши фонида СТГ ва ИФР-1ни пасайиши, ИМТни ортиши исботланган;

биринчи бор генинженерия гармонии терапияси фонида гипофиз селектив аденоэктомиясидан сўнг беморлар ҳаёт сифати динамикаси ва уни ўрнини босувчиларсиз олиб борилган терапия даволаш гуруҳи натижалари билан солиштириш тартиби асосланган;

субъектив ва гармонал тадқиқотлар асосида ўсиш гормонии етишмаслигининг оғирлик даражасини баҳолаш шкаласи ишлаб чиқилган;

катталарда ўсиш гормони етишмаслигини эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган бу эса гипофиз тропфеолиятининг пасайиши эрта муддатларида ушбу тоифа беморларини аниқлаш имконини берган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ўсиш гормони етишмовчилиги бўлган гипаталомо-гипофизар тизими ўсмалари маълумотлар базаси гипофизнинг турли аденомалари бўлган ЎГЕ беморларига тегишли маълумотларни киритиш, сақлаш ва таҳлил қилиш учун ишлаб чиқилган;

Бу маълумотлар базаси келгусида Ўзбекистон Республикаси бўйича гипофиз аденомаси мавжуд беморларнинг регистрини яратиш, шунингдек, мазкур тоифа беморлари ҳаёт сифатини яхшилаш учун уларда гипопитуитаризм ривожланиши муддатлари ва сонини башорат қилиш имконини берган;

Ўзбекистон Республикаси Давлат Патент идораси томонидан «Ўсиш гормони етишмовчилиги бўлган гипаталомо-гипофизар тизими ўсмалари» маълумотлар базаси учун 2011 йил 25 мартда «BGU 00263-сонли гувоҳнома» олинган;

олинган клиник маълумотлар асосида умумий амалиёт шифокорлари ва эндокринологлар амалиётида қўллаш мумкин бўлган катталарда ЎГЕни ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган клиник тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, объектив клиник, эпидемиологик, антропометрик, клиник-биокимёвий ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, гипофиз аденомаси бўлган катта ёшлиларда ўсиш гормони танқислигини ташхислаш ва даволаш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти гипофизнинг селектив трансазал аденоэктомиясидан сўнг ўсиш гормони етишмовчилиги бўлган беморларда генинженер гармонининг самарадорлиги аниқлангани билан изоҳланади. Шунингдек, катталарда кузатиладиган ЎГЕни баҳолаш учун қўлланиладиган QoI AGHD саволномасининг натижавийлиги ЎГЕли беморларда олиб борилган кузатиш динамикасида кўрсатилганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЎГЕ саволномаси ва адабиётлар таҳлили асосида оғирлик даражаси бўйича катталардаги ЎГЕнинг субъектив ва объектив белгилари шкаласи ишлаб чиқилди ва амалиётда қўллаш учун таклиф этилди. Касаллик белгиларининг намоён бўлишини клиник баҳолаш ҳар бир ҳолатда индивидуал амалга оширилди. Кўрсатилган шкалага мос ҳолда катталардаги ЎГЕда қуйидаги даражалар таклиф қилинди: 0–25 балл энгил даража ЎГЕ, 26–34 балл ўрта даражадаги ЎГЕ, 35–75 оғир даража.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Гипофиз аденомаси бўлган катта ёшлиларда ўсиш гормони танқислигининг ташхислаш ва клиникаси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ўсиш гормони етишмовчилигида гипоталамо-гипофизар тизими хажмининг шаклланиши» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 6 апрелдаги 8н-д/78-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма биринчи гипофиз аденомаларида бўй ўсиш гормонининг етишмовчилигини клиникаси ва тасхишлаш тизимини ташкиллаштириш имконини берган;

«Катталарда турли гипофиз аденомаларида бўй ўсиш гормонининг етишмовчилигини ташхислаш ва беморларни олиб бориш тактикаси» услубий қўлланмаси тасдиқланган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 6 апрелдаги 8н-д/78-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма катталарда турли гипофиз аденомаларида бўй ўсиш гормонининг етишмовчилигини даволашгача ва даволашдан кейин беморларни олиб бориш тактикаси танланган даволаш тизимини яратиш имконини берган;

гипофиз аденомаси бўлган катта ёшлиларда ўсиш гормони танқислигининг ташхислаш ва даволашни баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Қашқадарё ва Андижон вилоятлари эндокрин диспансери клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 04 декабрдаги 8н-з/224–сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши ўсма тажоввузкорлигининг нейровизуализацион маркери бўлиб тотал ўсишини турли вариантлари бўлиши, жумладан, 46,2% супра-инфралатероселлиар ўсиш, супра-инфраселлиар ўсиш кузатилган ва ногиронликнинг олдини олиш ва даволаш профилактик ёрдам сифатини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 47 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **«Гипофиз аденомаларида ўсиш гормони етишмовчилигининг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобда катталардаги ЎГЕнинг клиникаси, ташхислаш усуллари ва даволашининг замонавий аспекти, шунингдек, идиопатик ЎГЕдаги клиник-диагностик ўзига хослиги, ХСНдаги, гипофиз аденомасидаги хусусиятлари таҳлил қилинган. Бунда ўрганилаётган муаммо бўйича трайл ва кўп марказли тадқиқот натижалари қўлланилган.

Диссертациянинг **«Гипофиз аденомаларида ўсиш гормонининг етишмовчилигини ташхислаш ҳамда даволашни баҳолаш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобда клиник материалнинг тавсифи ва қўлланиладиган усуллари акс эттирилган. Бизнинг кузатувларимиз остида Соғлиқни сақлаш вазирлигига қарашли Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббий марказ (РИЭИАТМ) қошидаги нейроэндокринология ва гипофиз нейрожарроҳлиги бўлимида 2008–2015 йиллар давомида амбулатор ва стационар шароитда гипофизнинг турли аденомалари ва ЎГЕ билан даволанган 115 нафар бемор бўлди.

Беморлар 4 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳга гипофизнинг турли аденомалари билан оғриган (ГТАБО), достинекс, каберголин дори воситаларини қабул (МТ) қилган 50 нафар бемор; 2-гуруҳга (ГТАБО), гипофизнинг трансназал аденоэктомияси (ГТА) амалиёти бажарилган 31 нафар бемор; 3-гуруҳга (ГТАБО), ГТА+нур билан даволаш ёки комбинациялашган даволаш (КД) усуллари қўлланилган 34 нафар бемор киритилди. Қиёсий гуруҳга ГТАдан сўнг генинженер ўсиш гормони – жинтропинни (Еврофарм) 6 ой давомида қабул қилган 13 нафар бемор киритилди. 20 нафар бемор эса мос бўлган ёшдаги назорат гуруҳини ташкил этди. Бундан ташқари, ЎГЕ ва гипофиз аденомаси билан оғриган 81 нафар беморнинг касаллик тарихи ретроспектив таҳлил қилинди, шунингдек, 97 нафар АГ ва ЎГЕ беморлар ҳаёт сифатини баҳоловчи QoL AGHD бўйича анкета саволномаси ўтказилди. Назорат остига олинган 115 нафар бемордан 41 нафарида (35,6%) (РИЭИАТМ) нейрожарроҳлик бўлими базасида жарроҳлик усули билан даволаш амалга оширилди (профессор К.Э.Маҳкамов, профессор М.П.Поуэлл (Буюк Британия)). Бунда ГТА 9 нафар беморда, қайта жарроҳлик муолажаси 4 нафар беморда амалга оширилди. Жами 41 нафар беморда 50 жарроҳлик амалиёти ўтказилди. Ўтказилган 50 жарроҳлик амалиётидан 43 ҳолатда трансназал гипофизэктомия (ГТА) бажарилган бўлса, ўсмани олиб ташлаш билан бифронтал краниотомия 7 ҳолатда амалга оширилди. 34 (29,5%) нафар бемор нур терапиясини қабул қилди, улар

орасидан 10 (29,4%) нафар беморда қўшимча равишда ГТА ҳам амалга оширилди.

Касалликка ташхис қўйиш клиник, гормонал, рентгенологик (гипофизнинг МРТ ва КТси) текшириш усуллари асосида амалга оширилди. Касалликнинг бошланиши 2 ойдан 25 йилгача бўлган муддатни ташкил этди. 1-жадвалда беморларнинг ёш ва жинс бўйича тақсимооти келтирилган.

1-жадвал

Беморларнинг жинс ва ёш бўйича тақсимланиши (ЖССТ бўйича)

Ёши	Аёллар сони	Эркаклар сони	Жами
16 – 29	11 (9,6%)	13 (11,3%)	24 (20,8%)
30–44	27 (23,5%)	16 (13,9%)	43 (37,4%)
45–59	20 (17,4%)	9 (7,8%)	29 (25,2%)
60–74	8 (6,9%)	7 (6,0%)	15 (13,0%)
75 ва катталар	4 (3,5%)	-	4 (3,4%)
Жами: n = 115	70 (60,9%)	45 (39,1%)	115

Б.А.Кадашев томонидан (2007 йил) таклиф этилган гипофиз аденомаси ўсишнинг топографоанатомик таснифи бўйича беморларни тақсимлаш шуни кўрсатдики, гипофиз аденомасининг энг кўп даражада ўсиши эндосупраселляр ўсиши 27 (37,5%) нафар беморда, инфраселляр ўсиш 2 нафар, латероселляр ўсиш 3 нафар, антеселляр ўсиш 1 нафар, ретроселляр ўсиш 1 нафар, ўсишнинг тотал варианты 21 (29,1%) нафар беморда кузатилди.

Гипофиз аденомаси ўлчамига боғлиқ ҳолда КТ/МРТда гипофизнинг куйидаги ўзгаришлари қайд этилди: микроаденомалар (<10мм) 24 нафар беморда (20,8%); макроаденома (30 мм гача) 57 нафар беморда (49,5%), гигант аденомалар (30 мм дан ортиқ) 34 нафар беморда (29,1%) кузатилди.

2-жадвал

Селляр соҳа патологияси хусусиятларига қараб беморларни тақсимлаш

Касаллик ташхиси	Беморлар сони	ГТА+КТ жарроҳлик амалиёти ўтказилган	Қайта операция қилинганлар
ФБА-фаол бўлмаган аденомалар	87	31	1
Краниофарингиома	10	9	1
Менингиома	1	1	Йўқ
Астроцитома	1	1	1
Герминома	1	Йўқ	Йўқ
Пролактинома	10	3	1
Иценко-Кушинг касаллиги	5	5	Йўқ
Жами	115	50	4

2-жадвалда беморлар гипофизи аденомаси КТ/МРТ таҳлили асосида селляр соҳа патологиясининг характери бўйича тақсимот материаллари келтирилган.

Таснифга киритиш мезонлари: гипофиз аденомаси ва ЎҒЕ беморлари. Тадқиқот гуруҳига киритилмаслик мезонлари бўлиб кўп сонли эндокрин

неоплазияси бўлган беморлар (MENI) ва CNS ва бошқа онкологик касаликка чалинган беморлар ҳисобланади.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили STATISTICA 6.0 Microsoft Excel компьютер дастури асосида олиб берилган. Касалликнинг тарқалганлик даражаси ёш ва жинс гуруҳлари мсос келадиган %лардаги нисбатига тўғри келиши керак. Ўртача арифметик қиймат Стъудент формуласи асосида ўртача арифметик хатоларнинг нисбати $M \pm m$ дан аниқланган.

Диссертациянинг «**Шахсий тадқиқот натижаларининг таҳлили**» деб номланган учинчи боби 3 бўлимдан ташкил топган бўлиб, унда олиб борилган тадқиқот натижалари кетма-кет берилган. Бунда турли генезли гипофиз аденомаси билан оғриган беморларнинг клиник-ташхисий ўзига хослиги, биокимёвий ва гормонал бузилишлари ўрганилган. ЎГЕ оғирлигига кўра ишлаб чиқилган лаборатор-инструментал мезонлар шкаласи ҳар бир қиёсий гуруҳда алоҳида қўлланилди.

Адабиётлар ва ЎГЕ саволномаси маълумотларининг таҳлили асосида касалликнинг оғирлик даражаси бўйича катталардаги ЎГЕнинг объектив ва субъектив белгилари шкаласи ишлаб чиқилди ва таклиф этилди. Белгиларни намоён бўлишини клиник баҳолаш ҳар бир ҳолатда индивидуал равишда амалга оширилди. Биз, ишлаб чиққан субъектив белгилар шкаласи ва катталардаги ЎГЕ компенсация белгиларига кўра назорат гуруҳида ушбу саволнома бўйича умумий баллар йиғиндиси 3 баллни ташкил этди. Катталардаги ЎГЕда кўрсатилган шкала бўйича олинган баллар қуйидаги натижаларга мос бўлди: 0–25 балл – компенсацияланган, 26–34 балл – субкомпенсацияланган, 35–75 балл – декомпенсацияланган. Бундан ташқари қонда СТГ ва ИФР-1 етишмаслик даражаси ишлаб чиқилди. Демак, плазмадаги СТГ учун – СТГ < 0,96 нг/мл да энгил, СТГ < 0,5 нг/мл да ўртача ва СТГ < 0,3 нг/мл да оғир шаклдаги ЎГЕлар фарқланди. Плазмадаги ИФР-1 учун ИФР-1 < 134 (133-100) нг/мл да энгил етишмаган, ИФР-1 < 100 (99-50) нг/мл да ўртача етишмаслик ҳолатидаги ва ИФР-1 < 50 (49-0) нг/мл да оғир етишмаслик ҳолатидаги ЎГЕлар фарқланди.

ЎГЕ учун қўлланиладиган QoI AGHD саволномаси асосида 115 нафар бемор ҳаёт сифатини тадқиқ қилиш натижасида шу нарса аниқландики, барча тадқиқот гуруҳларида тўпланган ўртача балл меъёрий маълумотларга нисбатан солиштирилганда юқори бўлди (меъёр < 11 балл).

Қон зардобидаги ИФР-1 ва СТГ паст базал белгилар ўртасида ишончли корреляцион алоқа ва ЎГЕ QoI AGHD саволномасининг ўртача белгилари 1-, 2-, 3-гуруҳ беморларида топилди, бу эса турли генездаги ДРГВ беморларининг ЎГЕ QoI AGHD саволномаси қўлланиши билан тасдиқланади.

2-жадвалда кўрсатилганидек, 115 нафар ГНА бемордан 19 (21,8%) нафарида ЎГЕнинг энгил, 34 (39%) нафарида ЎГЕнинг ўртача ва 34 (39%) нафарида ЎГЕнинг оғир шакли кузатилди. ПРЛ бўлган беморларнинг 4 нафарида (40%) ўртача ва 6 нафарида (60%) ЎГЕнинг оғир шакли кузатилди. ИКК бўлган беморлардан 2 нафарида (40%) ўртача ЎГЕ даражаси ва 3 нафарида (60%) ЎГЕнинг оғир шакллари кузатилди. КФ бўлган беморларнинг 4

нафарида (40%) ЎГЕнинг ўртача даражаси қайд этилса, 6 нафарида (60%) ЎГЕ оғир шакллари қайд этилди.

Шундай қилиб, натижаларга кўра ЎГЕнинг ўртача оғирлиги 44 нафар беморда (38%) ҳамда ЎГЕнинг оғир шакли 52 (45,2%) нафар беморда доминант кўрсаткичларга эга бўлди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида ЎГЕнинг учраш сони, шунингдек, ўсма ўлчамига боғлиқ ҳолда нейроэндокрин ва гормонал бузилишлар ўрганилди. Буни ҳисобга олган ҳолда, СТГнинг ҳаддан ташқари эрта тушиб кетиши гипофиз ўсмасининг эндо-латероселляр соҳасида ўсиши ҳолатларида кузатилишини кутиш мумкин. Биздаги 21 (18,2%) ҳолатда ўсманинг худди шундай ҳолатда ўсиши кузатилди.

Натижалар шуни кўрсатдики, гипофизнинг макроаденомаси билан оғриган барча беморларда у ёки бу даражада намоён бўлган нейроэндокрин бузилишлар қайд қилиниб, бу ҳолат гипофизда ўсманинг ўсиши билан мураккаблашиб боради. Бузилишлар характери ўсманинг ўлчами, қайси томонга қараб ўсишига боғлиқ ҳолда бир қатор махсус (битемпорал гемианопсия, скотомалар, гипопитуитаризм, бош суяк чаноғи-мия асабларининг зарарланиши) ва номахсус (пирамидали белгилар, мускул тонусининг диффуз пасайиши, рефлекс) белгиларга эга бўлади.

Перспектив тадқиқот маълумотларига кўра энг яққол намоён бўлган нейроэндокрин ва офтальмологик бузилишлар гипофизнинг гигант аденомаси билан оғриган беморларда учрайди. Ўсма тажаввузкорлигининг нейровизуализацион маркери бўлиб, унинг тотал ўсишининг турли вариантлари, айнан 56 нафар беморда кузатилган супра-инфра-латероселляр ўсиш (46,2%) ҳисобланиши мумкин.

ЎГЕ беморларини QoL AGHD саволномаси ёрдамида пролактинома билан текшириш шу нарсани аниқладики, улардаги ўртача балл 19 бални ташкил этди.

ПРЛ беморларининг 4 нафарида ўртача оғирликдаги ва 6 нафарида оғир даражадаги ЎГЕлар аниқланди. Пролактиномали беморларда ўртача ТВИнинг 1-2 даражаси, абдоминал семириш ҳолатлари, артериал қон босимининг ортиши, айнан ЎГЕнинг ўртача ва оғир даражадаги шакллари билан оғриган беморларда кузатилади.

СТГ ва ЛГ етишмаслигининг бирга келиши пролактиномали 2 нафар, СТГ, ЛФ, ФСГ етишмаслиги эса 8 нафар беморда кузатилди. Бирга келишнинг бошқа вариантлари аниқланмади. ЎГЕнинг ўртача ва оғир даражаси билан оғриган беморларда дислепидемия ҳолатининг юзага келиши бизнинг диққатимизни ўзига қаратди. Барча беморлар қон плазмасида ИФР-1 нинг оғир даражадаги етишмаслиги ва ЎГЕнинг ўртача оғирлик ҳолати қайд этилди.

Биз томонимиздан ишлаб чиқилган катталардаги ЎГЕнинг компенсацияси ва субъектив белгилари шкаласи бўйича баҳолашга мос ҳолда ГНА беморлари гуруҳида ушбу саволнома бўйича тўпланган баллар йиғиндиси 22 баллни ташкил этди.

ГНА беморларда ЎГЕнинг енгил шакли 19 нафар, ўртача – 17 нафар ва 34 нафар беморда оғир даражадаги шакли аниқланди. ГНА беморларида ТВИнинг

ўртача 1-2 даражаси, абдоминал семириш аниқланди, аммо артериал қон босимининг кўтарилиши қайд этилмади.

ГНА беморларининг 14 нафарида СТГ ва ЛГ, 16 нафарида СТГ, ЛГ, ФСГ, 22 нафарида СТГ, ЛГ, ФСГ ва ТТГ, 11 нафарида СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТТ ва АКТГ етишмаслигининг бирга келиши, 7 нафарида эса СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТТ, АКТГ етишмаслиги ва қандсиз диабет патологияларининг бирга келиши аниқланди. ЎГЕнинг ўртача ва оғир даражаси билан оғриган беморларда дислипидемия ҳолатининг юзага келиши бизнинг диққатимизни ўзига қаратди.

Шундай қилиб, ГНА гуруҳи беморларида гипопитуитаризмнинг турли вариантлари учради.

Биз ишлаб чиққан катталардаги ЎГЕ компенсацияси ва субъектив белгилари шкаласи бўйича баҳолашга мос ҳолда ИКК беморлари гуруҳида ушбу саволнома бўйича тўпланган баллар йиғиндиси 18 баллни ташкил этди.

ИКК беморларида ЎГЕнинг ўрта даражаси 2 нафар ва оғир даражаси 3 нафар беморда аниқланди. ИКК беморларида ТВИнинг ўртача 1- ва 2- даражаси, абдоминал семириш аниқланди, аммо артериал қон босимининг кўтарилиши қайд этилмади.

ИКК беморларининг 2 нафарида СТГ ва ЛГ, 3 нафарида СТГ, ЛГ, ФСГ етишмаслигининг бирга келиши аниқланди. ЎГЕнинг ўртача ва оғир даражаси билан оғриган беморларда дислипидемия ҳолатининг юзага келиши бизнинг диққатимизни ўзига қаратди.

Шундай қилиб, ИКК гуруҳи беморларида гипопитуитаризмнинг турли вариантлари учради.

КФ беморларидан 4 нафарида ўртача ва 6 нафарида оғир даражадаги ЎГЕлар аниқланди. КФ беморларида ТВИнинг ўртача 1- даражаси, абдоминал семириш аниқланди, аммо артериал қон босимини кўтарилиши қайд этилмади.

КФ беморларининг 4 нафарида СТГ ва ЛГ, 3 нафарида СТГ, ЛГ, ФСГ, 2 нафарида СТГ, ЛГ, ФСГ ва АКТГ, 1 нафарида СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ ва НД етишмаслигининг бирга келиши аниқланди. ЎГЕнинг ўртача ва оғир даражаси билан оғриган беморларда дислипидемия ҳолатининг юзага келиши бизнинг диққатимизни ўзига қаратди.

Шундай қилиб, КФ беморларида СТГ, ЛГ, ФСГ ва АКТГ ўртача белгиларининг энг паст бўлиши кузатилди, шунингдек, ЎГЕ саволномаси бўйича энг юқори балл қайд этилди. Биз ишлаб чиққан ЎГЕнинг оғирлик даражаси шкаласи бўйича 115 нафар бемордан 65 нафарини (56,5%) ЎГЕнинг оғир шакли, 33 нафари (28,6%) ўртача даражаси ва фақат 17 нафарини (14,7%) касалликнинг энгил даражадаги шакли билан оғриган беморлар ташкил этади.

Бизнинг маълумотларимизга кўра, селляр соҳанинг турли ўсмалари бўлган 306 нафар бемор ичидан танлаб олинган 115 (37,5%) нафар гипофиз аденомаси бўлган беморда ЎГЕ аниқланган, бундан 108 нафарида ўртача ва оғир даражадаги касаллик шакллари кузатилди (93,9%).

Гипофиз аденомаси бўлган беморларда гипопитуитаризм учраш сонини ўрганиш шуни кўрсатдики, даволашгача изоляцияланган ЎГЕ 9 нафар (7,8%) беморда, иккита троп гормони (ЎГ, ЛГ) гипопитуитаризми 22 нафар (19,1%), 3 та троп гормони (ЎГ, ЛГ, ФСГ) гипопитуитаризми 30 нафар (26,0%), 4 та троп

гормон (ЎГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ) гипопитуитаризми 22 нафар (19,1%), 5 та троп гормони (ЎГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ) гипопитуитаризм 2 нафар (1,7%), 6 та троп гормони (ЎГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ) гипопитуитаризми 11 нафар бемор (9,5%)да учради, пангиопитуитаризм ёки СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ гормонларининг биргаликдаги етишмаслиги ва қандсиз диабет билан оғриган беморлар 19 (16,5%) нафарни ташкил этди.

Ўсманинг ўлчамига қараб, назорат остига олинган беморлардаги турли нейроэндокрин ўзгаришларнинг натижасида шу нарса аниқландики, беморларнинг 2-, 3- гуруҳларида пангиопитуитаризм 21/24 нафар беморда энг кўп даражада учради (36,8%/70,6%), шу билан бир вақтда 1-гуруҳда пангиопитуитаризм кузатилмади ва гипофиз микроаденомаси бўлган 19 (79,6%) нафар беморда ЎГЕ аниқланди.

Битемпорал гемианопсия, шунингдек, 2- ва 3-гуруҳ беморларида кўп, яъни 15/11 ҳолатда кузатилди (26,3%/32,3%). Бундан ташқари, иккиламчи аминорея ҳам 2- ва 3-гуруҳ беморларида тез-тез, 5/8 (1,7%/17,6%) учради. Иккиламчи остеопения, эндокрин энцефалопатия, жисмоний ва жинсий ривожланишнинг ортда қолиши, қандсиз диабет каби патологик ҳолатлар ҳам 2- ва 3-гуруҳ беморларида аниқланди.

Шундай қилиб, энг кўп намоён бўлган нейроэндокрин ва офтальмологик бузилишлар 2- ва 3-кичик гуруҳларга кирган беморларда аниқланди. Гипофиз аденомаси билан оғриган беморлардаги энг кўп учраган шикоятларга қуйидагилар киритилди: семириш 31 (26,9%), битемпорал гемианопсия 28 (24,3%) нафар, иккиламчи аминорея 13 нафар беморда (11,2%) кузатилди.

МиАли беморлардаги қон зардобиди ИФР-1, СТГнинг ўртача белгиларининг ишончли пасайиши қайд этилди. Плазмадаги троп-СТГ, ЛГ, ФСГ гормонларининг базал даражасининг ўртача белгиларини янада ишончли пасайиши 2- ва 3-гуруҳ беморларида қайд этилган бўлса, 3-кичик гуруҳда бунга қўшимча равишда АКТГ гормони пасайишини ҳам қўшиш мумкин. Бунда 3-гуруҳ беморларида иккиламчи тавсифланувчи субклиник гипотериоз қайд этилди. Гиофизнинг гигант аденомасидан азият чекувчи беморларда биринчи навбатда СТГ, ИФР-1, ФСГ, ЛГ ва АКТГ гормонлар даражасининг пасайиши қайд этилади.

Шундай қилиб, селляр соҳа ўсмалар ўлчамининг қиёсий тавсифи маълумотларига кўра қуйидаги тенденция ўз ўрнига эга бўлди, яъни турк эгаридаги ўсмалар ўлчамининг ортиб бориши билан гипофизнинг троп гармони вазифаси ва биринчи навбатда МиА беморларида СТГ пасайди.

Диссертациянинг «**QoI AGHD саволномаси ёрдамида олиб борилган даволашдан олдин ва кейинги хиазмал – селляр соҳадаги турли ўсмалар билан азият чеккан беморлар ҳаёт сифатини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида жарроҳлик амалиётигача ва ундан кейин хиазмал-селляр соҳада турли ўсмалари бўлган беморларда «Ўсиш гормони етишмаган катта ёшлилар ҳаёт сифати» саволномасини қўллаш аҳамиятининг таҳлили бажарилган ва олинган маълумотлар ЎГЕ беморлари маълумотлари билан таққосланган. Сўнгра селляр соҳада турли ўсмалари бўлган беморларда катталардаги ЎГЕ ни ташхислаш алгоритми баён этилган.

Биз томонимиздан олиб борилган тадқиқот маълумотларига кўра 3-гуруҳ беморларида ЎҒЕ QoI AGHD саволномаси асосида уларнинг ҲСни ўрганиш шуни кўрсатдики, барча беморларнинг ўртача бали даволашгача меъёрдан юқори бўлди, бу ЎҒЕда когнетив фаолиятининг пасайишини кўрсатади. Энг юқори ўртача балл (25 баллдан 22,5) меъёрий маълумотларга солиштирилганда (меъёрда <11 балл) 3-гуруҳ беморларида аниқланди. Барча гуруҳларда саволноманинг ўртача белгиси меъёрдан юқори бўлди (11 балл), бунда энг юқори намоён бўлган кузатишлар 3-гуруҳ беморларида кузатилди.

3-жадвал

Турли даволаш турлари қўлланилгандан сўнг 3-гуруҳ беморларининг сўровномадан кейинги ҳаёт сифати ва гормонал кўрсаткичлари маълумотлари динамикаси (ЎГ даволашда ўрнини босувчи даволанишдан кейин)

Гуруҳдаги беморлар сони	Ўртача балл	СТГ	P1	ИФР-1	P ₂
1 гуруҳ (n= 50)	16,3 ± 0,4	0,11 ± 0,03	< 0,5	74,3 ± 2,5	< 0,5
P3		< 0,5		< 0,5	
2 гуруҳ (n= 31)	16,1 ± 0,3	0,39 ± 0,03	< 0,5	78,2 ± 2,8	< 0,1
P3		< 0,5		< 0,1	
3 гуруҳ (n= 34)	23,0 ± 1,9	0,28 ± 0,05	< 0,5	61,4 ± 4,2	< 0,1
P3		< 0,5		< 0,1	
P3		< 0,1		< 0,1	
P3		< 0,5		> 0,5	
Назорат	7,3 ± 0,4	3,5 ± 0,3		485 ± 9,8	
Меъёр	< 11 б	2-5 нг/мл		134-836 нг/мл	

Изоҳ: P1 – ЎҒЕ фарқининг назорат билан ишончилиги, P2 –ИФР-1фарқининг назорат билан ишончилиги, P3 – сўровнома корреляциясини ДЎТВ ўртамеъёр кўрсаткичлари билан ишончилиги СТГ, ИФР-1.

Шундай қилиб, 115 нафар беморда ЎҒЕ QoI AGHD саволномаси асосида ҲСни ўрганиш натижасида аниқландики, барча гуруҳлардан олинган ўртача балл, меъёрлар билан солиштирилганда даволашгача бўлган вақтда меъёрдан анча юқори бўлганлигини кўрсатди (меъёрда <11 балл). Сўнгра 115 нафар беморнинг ЎҒЕ QoI AGHD саволномаси асосида ҳаёт сифати кўрсаткичларининг корреляцион боғлиқлик даражаси даволашгача бўлган даврда қонда ИФР-1 ва СТГ базал белгилари ўрганилди.

Сўнг ҳаёт сифатини баҳолашда мазкур саволнома кўрсаткичлари динамикаси ва мос келувчи даволаш усуллари қўлланилгандан (дори воситалари билан, ГТА-жарроҳлик усули билан, ГТА+нурли даволаш усули

билан) кейинги 6 ойдан сўнг 3-гуруҳ беморларидан олинган гормонал маълумотлар, ЎГ ўрнини босувчи терапиясиз олинган маълумотлар ўрганилди. 3-гуруҳдаги барча беморларда олиб борилган 6 ойлик даволашдан кейин (ЎГ терапияси ўрнини босувчиларисиз) ЎГЕ QoI AGHD саволномаси бўйича балларнинг ўртача белгиси ИФР-1 ва СТГ ўртача белгиларининг пасайиши фонида ишончли равишда юқори бўлди. Бу дори воситалари билан даволаш ўтказилганда (каберголин), жарроҳлик амалиёти ўтказилгандан анча кейинги даврдаги ГТА беморларида, шунингдек, комбинациялашган терапияларда (ТГЭ+нурли терапия) СТГ бўйича гипопитуитаризмнинг намоён бўлиш даражаси сакланиб қолади.

Шундай қилиб, 115 нафар беморда ЎГЕ QoI AGHD саволномаси асосида ҲСни ўрганиш натижасида шу нарса аниқландики, барча гуруҳлардан олинган ўртача балл, меъёрлар билан солиштирилганда даволашгача бўлган вақтда меъёрдан анча юқори бўлганлигини кўрсатди (меъёрда <11 балл), бу, айниқса, 3- гуруҳ беморларида яққол намоён бўлди.

Қон зардобидаги ИФР-1, СТГ паст базал белгилари ва ЎГЕ QoI AGHD саволнома ўртача белгилари орасидаги корреляцион боғлиқлик 1-, 2-, 3-гуруҳ беморларида ва даволаш ўтказилгандан кейинги барча гуруҳларда аниқланди, бу турли генездаги ДЎГВли беморларда ЎГЕ QoI AGHD саволномасини қўллашнинг юқори самарали эканлигини тасдиқлайди. Шундай қилиб, кўрсатилган гуруҳларда гормонал терапияни ген муҳандислик ЎГлари орқали буюриш масаласи қўйилди.

Тадқиқотда, шунингдек, ЎГЕ ва ЎГЕсиз гипофиз аденомаси билан оғриган ҲС беморлари ўрганилди. Шу мақсадда биз гипофиз аденомаси билан оғриган 97 нафар беморни ўрганиб, анкета сўровномаси тўлдирилди. Ушбу беморлар орасида гипофизнинг нофаол аденомаси (ГНА) билан ва ЎГЕ билан оғриган 20 нафар (10 эркак ва 10 аёл) ҳамда 20 нафар (10 эркак ва 10 аёл) НГАГ билан оғриган, аммо ЎГЕсиз беморларни танлаб олдик. Беморлар узоқ вақт давомида, ҳафтада икки марта 0,5 мг Каберголин қабул қилдилар.

Ҳар икки тоифа беморларида антропометрик кўрсаткичлар динамикаси ўрганилди. ЎГЕли беморлар гуруҳида касаллик бошида ва кузатишлардан 6 ой ўтгандан сўнг олинган антропометрик маълумотлар келтирилган. ЎГЕ беморларида олиб борилган кузатишларнинг бошида 1-даражали семириш 3 нафар, семиришнинг 2-даражаси эса 10 нафар ва семиришнинг 3-даражаси 7 нафар беморда кузатилди. Даволанишсиз 3 ой давомида олиб борилган кузатувлардан сўнг 1- даражали семириш 3 нафар, семиришнинг 2-даражаси эса 10 нафар ва семиришнинг 3 даражаси 7 нафар беморда кузатилди. Аммо 6 ой давомида олиб борилган кузатувлардан сўнг 1-даражали семириш 1 нафар бемор кузатилди, 2- ва 3- даражали семириш эса мос ҳолда 10 ва 9 нафар беморда кузатилди. Шундай қилиб, 6 ой давом этган кузатишлардан сўнг ТВИ кўрсаткичи бу беморларда ошди.

ЎГЕсиз беморларда кузатишларнинг бошида семиришнинг 1-даражаси 16 нафар, семиришнинг 2- даражаси эса 2 нафар ва семиришнинг 3-даражаси 2 нафар беморларда аниқланди. Аммо кузатишларнинг 3 ва 6 ойдан сўнг ҳам натижалар ўзгаришсиз қолди. Шундай қилиб, 6 ой давомида олиб борилган

кузатишларда ушбу беморларда ТВИ кўрсаткичи ўзгаришсиз қолди. Кейинчалик QoI AGHD саволномаси маълумотлари бўйича ҲС кўрсаткичларини динамикаси ва ЎГЕли 20 нафар беморнинг гормонал маълумотлари ҳамда кузатишларнинг 3 ва 6 ойи давомида ЎГЕсиз 20 нафар бемор кўрсаткичлари ўрганилди. Текширилган ЎГЕли 20 нафар беморда 3 ва 6 ой давомида олиб борилган кузатишларда ДРГВ саволномаси бўйича ўртача балнинг ишончли равишда ортиши ИФР-1 ва СТГ нинг ўртача белгиларининг ишончли равишда пасайиш фонида кузатилиши аниқланди.

Шундай қилиб, ЎГЕсиз ва ЎГЕли гипофиз аденомаси гуруҳлари, СТГ, ИФР-1 ва QoI AGHD саволномасининг баллари ТВИ кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили, беморларда ҲСнинг сезиларли пасайиши, СТГ фонида ЎГЕ беморлари сонининг камайиши, ТВИнинг ортишини кўрсатади.

Юқоридагиларни ҳисобга олиб, биз ЎГЕ ташхис алгоритми ва катталардаги гипофиз аденомасининг гипопитуитаризми ишлаб чиқдик.

Диссертациянинг **«Гипофизнинг трансназал селектив аденоэктомиясидан сўнг беморларни генинженер Жинтропин (Еврофарм) ўсиш гормони билан даволаш самарадорлигини баҳолаш»** номли бешинчи бобида ушбу гуруҳ беморларида олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган. Бунда 13 нафар ТГЭ жарроҳлик амалиёти ўтказилган беморда амалиётдан 3 ва 6 ойдан сўнг беморлар ҳаёт сифати саволномаси бўйича баҳолаш кўрсаткичларининг динамикаси ва гормонал маълумотлар келтирилган.

Тадқиқот гуруҳидаги беморлар 6 ой давомида объектив кўрик маълумотлари назорати остида генинженер ЎГ «Жинтропин» дори воситасини қабул қилдилар. Препарат дозаси 0,033 мг/кг/кун ҳисобидан, ҳар куни тери остига, уйқудан олдин (21.00–22.00) буюрилади.

ЎГЕ ташхиси қон зардоби таркибидаги СТГ даражасининг кўрсаткичлари, ИФР-1 етишмаслиги ва 2-3 троп гормонлар етишмаслиги асосида ўрнатилди, катта ёшлилардаги ЎГЕнинг Консенсусига мос ҳолда пангипитуитаризмда инсулин билан стимуляция тестни амалга ошириш мумкин эмас.

Аденогипофиз гормонларининг кўп сонли етишмаслиги (МДГА) 13 нафар беморда аниқланди (100%). Якуний антропометрик кўрсаткичлар таҳлилида куйидаги баркамол ривожланиш кўрсаткичлари аниқланди: юқори ва пастки сигмент нисбати, ТВИнинг ўртача белгилари меъёрий белгилар даражасида бўлди. Ўтказилган даволаш фонида тананинг меъёрдаги мутаносиблиги сақланиб қолди. 6 ой давомида ўтказилган даволашдан сўнг ўсиш тезлиги ўзгармади, шу вақтда эса ТВИ $31,38 \pm 0,9$ дан $25,6 \pm 0,3$ кг/м² гача камайди. Бундан ташқари тана оғирлигининг, шунингдек, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ кўрсаткичларининг ЎГ билан 6 ой давомида олиб борилган даволашдан сўнг ишончли пасайиши кузатилди. Сўнгра ГТАда ўтказилган жарроҳлик амалиётидан 3 ва 6 ой ўтгандан сўнг 13 нафар жарроҳлик амалиёти ўтказилган беморда ИФР-1, СТГ концентрациясининг гормонал маълумотлари ва ҳаёт сифатини баҳолашда мазкур саволноманинг динамик кўрсаткичлари ўрганилди (4-жадвал).

Генинженер ўсиш гормони билан даволанган беморларнинг ҳаёт сифатини баҳоловчи ўртача кўрсаткичлар ва гормонал кўрсаткичлар

Беморлар сони	ЎГни 3 ой даволашдан кейин ўртача балл	ЎГни 6 ой даволашдан кейин ўртача балл	ЎГни 3 ой даволашдан кейин СТГ	ЎГни 6 ой даволашдан кейин СТГ	ЎГни 3 ой даволашдан кейин ИФР-1 миқдори	ЎГни 6 ой даволашдан кейин ИФР-1
(n= 13)	14,4 ± 3,4	10,2 ± 2,5	1,13 ± 0,04	2,03 ± 0,05	154,3 ± 22,6	208,9 ± 21,3
назорат	7,3 ± 0,4	7,4 ± 0,2	7,5 ± 0,1			
меъёр	< 11 б	< 11 б	2-5 нг/мл		134-836 нг/мл	
P	< 0,05	< 0,05	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5

Изоҳ: P – жарроҳлик амалиётигача ва кейин назорат гуруҳидан ишончли фарқ.

13 нафар беморнинг барчасида 3 ва 6 ой ўтгач, ГТАдан сўнг СТГ ва ИФР-1 нинг ўртача белгиларининг ишончли кўтарилиши фонида ($P \leq 0,05$) ДРГВ саволномаси ўртача балининг пасайиши қайд қилинган ($10,2 \pm 2,5$ балл).

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида ЎГ билан даволаш фонидаги ва унганча бўлган ЎГЕли беморларда ўсиш омилининг даражаси (ИФР-1) ўрганилди. Маълумки, ИФР-1 даражаси интеграциялашган кўрсаткич ҳисобланади ва СТГ миқдори билан корреляция бўлади, унинг эндоген функциясини билвосита акс эттиради. ИФР-1 миқдори нафақат қондаги СТГнинг абсолют даражасини акс эттиради, балки унинг биологик фаоллигини ҳам кўрсатади. Қон зардобидаги ИФР-1 нинг белгиси СТГга нисбатан янада турғун кўрсаткич ҳисобланади ва кун давомида жуда кам ўзгаришларга учрайди. Даволаш фонида қон таркибидаги ЎГ тадқиқ қилинди, ИФР-1 динамикада ўрганилди. Дастлабки 3 ойда беморларнинг катта қисми қони таркибида ЎГ, ИФР-1 кўрсаткичларининг паст натижалардан юқорига кўтарилиши кузатилган бўлса, кейинги 3 ойда бундай самарани биз кузатмадик, бироқ пропорционал даражада юқорига кўтарилишлар мавжуд бўлди. ЎГ ўрнини босувчи терапия фонида 3 ой давомида даволангандан сўнг қонда ЎГ, ИФР-1 даражаси белгиларининг ишончли ортиши қайд этилди ($P \leq 0,05$) ва қонда ИФР-1, ЎГ даражасининг мос ҳолда ортишини кўрсатди ($P \leq 0,05$), шунингдек, 6 ойдан сўнг қонда ЎГнинг даражаси ($P \leq 0,05$) натижага эга бўлди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида тадқиқотнинг боши ва охирида ўтказилган терапия фонида биокимёвий кўрсаткичлар ўрганилди. ЎГ бола организмда суяк метаболизмидаги ёғ алмашинувида асосий таъсир этувчи омил бўлиб ҳисобланади. Умумий холестерин триглицеридлар, бета-липопротеидлар, ЛПВП ва ЛПНП даражаларининг пасайиши ЎГ билан даволашни липид алмашинувида кўрсатадиган ижобий таъсиридан (антиатироген) гувоҳлик беради, бироқ кўрсаткичларнинг статистик ишончилиги аниқламади. Кальций ($P \leq 0,05$), фосфор ($P \leq 0,001$), шунингдек, ишқорий фосфатаза ($P \leq 0,01$) фаоллиги даражасининг ишончли равишда

ортганлиги белгиси қайд этилди, бу суяк метаболизми жараёнлари тезлашганлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, ўтказилган ЎГ терапияси фонида антропометрик кўрсаткичлар ўзгаришини баҳолаш QoI AGHD: $10,2 \pm 2,5$ балл (6 ой давомида) саволномаси бўйича ҳаёт сифати кўрсаткичларининг меъёрлашганлигини кўрсатди. ЎГ ўрнини босувчи терапияси фонида қон таркибида ЎГ, ИФР-1 даражаларини 3 ой давомида даволангандан сўнг, паст белгиларини ишончли равишда ортиши қайд этилди ($P \leq 0,05$), шунингдек, 6 ойдан сўнг СТГ даражаси ҳам ортиши кузатилди ($P \leq 0,05$). Кальций ($P \leq 0,05$), фосфор ($P \leq 0,001$), шунингдек, ишқорий фасфатаза ($P \leq 0,01$) фаоллиги даражасининг ишончли равишда ортганлик белгиси қайд этилди, бу олиб борилган даволаш фонида суяк метаболизм жараёнлари тезлашганлигини кўрсатади. Умумий холестерин триглицеридлар, бета-липопротеидлар, ЛПВП ва ЛПНП даражаларининг пасайиши ЎГ билан даволашни липид алмашинувига кўрсатадиган ижобий таъсирдан гувоҳлик беради.

Шундай қилиб, ўтказилган ЎГ терапияси фонида антропометрик кўрсаткичлар ўзгаришини баҳолаш QoI AGHD: $10,2 \pm 2,5$ балл (6 ой давомида) саволномаси бўйича ҳаёт сифати кўрсаткичларининг меъёрлашганлигини кўрсатди. ЎГ ўрнини босувчи терапияси фонида қон таркибида ЎГ, ИФР-1 даражаларини, 3 ой давомида даволангандан сўнг, паст белгиларининг ишончли равишда ортиши қайд этилди ($P \leq 0,05$), шунингдек, 6 ойдан сўнг СТГ даражаси ҳам ортиши кузатилди ($P \leq 0,05$). Кальций ($P \leq 0,05$), фосфор ($P \leq 0,001$), шунингдек, ишқорий фасфатаза фаоллиги даражасининг ишончли равишда ортганлик белгиси қайд этилди, бу олиб борилган даволаш фонида суяк метаболизм жараёнлари тезлашганлигини кўрсатади. Умумий холестерин триглицеридлар, бета-липопротеидлар, ЛПВП ва ЛПНП даражаларининг пасайиши ЎГ билан даволашнинг липид алмашинувига кўрсатадиган ижобий таъсирдан гувоҳлик беради.

ЎГЕли гипофиз аденомаси бор беморларда ГТАдан сўнг клиник-гормонал ва биокимёвий кўрсаткичлар динамикаси ўрганилди, бунда генинженер ўсиш гормони қабул қилган беморлар натижаларини ўсиш гормони ўрнини босувчи терапиясиз усулда даволанган беморлар натижалари билан ўзаро таққосланди. Узоқ вақт кузатувимизда бўлган жарроҳлик амалиётидан кейинги ва ГТАдан кейинги гипофиз аденомаси билан оғриган 20 нафар (10 нафар эркак ва 10 нафар аёл) беморни танлаб олдик. Барча беморларда ГНА кузатилган бўлиб, улардан эркакларнинг ўртача ёши $33,4 \pm 2,3$ ёшни, аёлларда эса $31,7 \pm 3,6$ ёшни ташкил этди.

Турли кўрсаткичларни таққосланганда (ТВИ, қондаги СТГ, ИФР-1, саволнома бўйича ҳаёт сифати кўрсаткичлари, липид ва минерал моддалар алмашинуви кўрсаткичлари) ГТА ўтказилган 20 нафар беморда (ЎГ билан даволаш ўтказилмаган) 3 ва 6 ойдан сўнг қуйидаги натижалар олинди: даволашгача бўлган вақтда семиришнинг 1-даражаси 2 нафар, семиришнинг 2-даражаси 9 нафар ва семиришнинг 3-даражаси эса 9 нафар беморда кузатилди. 3 ойдан сўнг даволаш ишлари олиб борилмаган ҳолатда семиришнинг биринчи даражаси 1 нафар, 2 даражаси эса ошди, энди уларнинг сони 10 нафарга етди, 3-

даражаси эса 9 нафар беморлигича қолди. Худди шу каби ҳолат 6 ойдан сўнг ҳам кузатилди. Шундай қилиб, кузатишларнинг 6 ойдан сўнг ҳам ТВИнинг меъёрлашиши мазкур беморларда қайд этилмади.

5-жадвал

QoL AGHD сўровномаси олиб борилган 20 нафар жарроҳлик амалиёти ўтказилган беморларнинг ҳаёт сифатини баҳоловчи ўртача кўрсаткичлар ва ўсиш гармони терапияси ўтказилмаган беморларнинг 6 ой ичидаги гормонал кўрсаткичлари

Беморлар сони	3 ойдан кейин ўртача балл	6 ойдан кейин ўртача балл	3 ойдан кейин СТГ	6 ойдан кейин СТГ	3 ойдан кейин ИФР-1	6 ойдан кейин ИФР-1
(n= 20)	23,0 ± 3,2	22,8 ± 2,8	0,13 ±0,06	0,17 ±0,05	72,6 ±8,9	78,3 ±9,3
назорат	7,3 ± 0,4	7,3 ± 0,4				
меъёр	< 11 б	< 11 б	2-5 нг/мл		134-836 нг/мл	
P	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5

Изоҳ: P – динамикада ишончли фарқ кўрсаткичлари.

ДРГВ саволномаси бўйича ўртача баллнинг ишончли пасайиши ИФР-1 ва СТГ нинг ўртача белгиларининг ишончли пасайиши фонида қайд этилди. Шундай қилиб, 20 нафар беморда генинженер ўсиш гормони ўрнини босувчи даволашсиз ҳолатида ГТАдан сўнг 3 ойлик кузатувлардан сўнг қонда ИФР-1, СТГ даражасини ишончли паст белгилари аниқланди ($P \leq 0,05$) ва унга мос ҳолда ИФР-1 ва СТГ даражасининг ўртача кўрсаткичи пастлиги сақланиб қолди ($P \leq 0,05$), шунингдек, 6 ой давомида олиб борилган кузатишлардан сўнг қондаги ИФР-1 ва СТГ даражасининг ўртача кўрсаткичи сақланиб қолди ($P \leq 0,05$). Шу билан бир вақтда динамикада кўрсаткичларнинг ишончли ўзгаришлари қайд этилмади ($P \geq 0,05$).

ЛПНП ва триглицеридлар, умумий холестерин даражасининг ортиш тенденцияси белгиларининг ишончли равишда ортиши кузатилди, бу эса липидлар алмашинуви бузилишидан гувоҳлик беради. Бироқ ЛПВП, триглицеридлар, умумий холестерин каби кўрсаткичларни назорат қилишга нисбатан статистик ишончли кўрсаткичлар аниқланди, яъни 20 нафар беморда ГТАдан сўнг ва ЎГ ўрнини босувчиларсиз олиб борилган даволашда мазкур кўрсаткичларнинг ишончли равишда ошганлиги қайд этилди. Бундан ташқари, ишқорий фасфатаза фаолиги ($P \geq 0,05$), фосфор фонининг меъёрий белгиларда бўлиши ($P \geq 0,05$) шароитида кальций ($P \leq 0,05$) моддасининг ишончли равишда пасайиши кузатилмагани қайд этилган бўлиб, бу суяк метаболизми жараёнларининг ўзгариши мавжуд эмаслигини кўрсатади. ЎГ билан ўринбосувчи гормонал терапиясиз ГТАдан кейинги беморлар ҳолати ва ЎГТ қабул қилган ГТАдан кейинги беморлар ҳолатининг қиёсий таҳлили ЎГТ ўсиш гормонининг ГТАдан кейин юқори даражада самарали бўлишини кўрсатди, бундан ташқари улар беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилаши ва гормонал-биокимёвий кўрсаткичларни ижобий томонга ўзгартириши аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

«Гипофиз аденомаси бўлган катта ёшлиларда ўсиш гормони танқислиги (клиника ва ташхислаш)» мавзусидаги фалсафа доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар таъдим этилди:

1. Бизнинг маълумотларимизга кўра, селляр соҳадаги турли ўсмалар катталардаги ЎГЕнинг учраши 306 нафар гипофиз аденомаси бўлган бемордан 115 нафарида аниқланди (37,5%), бунда улардан 108 нафарида касалликнинг ўрта ва оғир даражалари қайд қилинди (93,9%). СТГ даражасининг эрта тушиб кетиш ҳолатини гипофиз ўсмасининг эндо-латероселляр ўсиши мавжуд беморларда кўпроқ кузатиш мумкин. Мазкур тадқиқотда ўсманинг шундай ўсиш ҳолати 21 нафар (18,2%) беморда қайд этилди.

2. Гуруҳлар бўйича ЎГЕ сонини ўрганиш кўрсатдики, бу ҳолат кўпроқ 2 гуруҳ беморларида аниқланади. 1-гуруҳда ЎГЕ 46 нафар бемор (92,8%)да, 2-гуруҳда 31 нафар бемор (100%)да, 3-гуруҳда 18 нафар бемор (75%)да, шунингдек, таққослаш гуруҳида 13 нафар бемор (11,3%)да кузатилди. Бунда бирламчи ЎГЕ сони 50 (43,5%), иккиламчи (ГТА, нурли даволаш усули) 65 (56,5%) ҳолатни ташкил этди.

3. Ўсма тажоввузкорлигининг нейровизуализацион маркери тотал ўсишнинг турли вариантлари бўлиши мумкин, жумладан: 56 (46,2%) нафар беморда супра-инфралатероселляр ўсиш, супра-инфраселляр ўсиш кузатилган.

4. 3-гуруҳ беморларида ЎГЕ QoI AGHD саволномаси асосида уларнинг ҳаёт сифатини ўрганишда барча беморларнинг ўртача бали даволашгача меъёрдан юқори бўлди. Энг юқори ўртача балл (25 баллдан 22,5) меъерий маълумотларга солиштирилганда 3-гуруҳ беморларида аниқланди. Қон зардобидеги ИФР-1, СТГ паст базал белгилари ва ЎГЕ QoI AGHD саволномаси ўртача белгилари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ($P \leq 0,05$) 1-, 2-, 3-гуруҳ беморларида аниқланди, бу турли генездеги ДЎГВли беморларда ЎГЕ QoI AGHD саволномасини қўллашни тасдиқлайди.

5. Беморларда ТВИ кўрсаткичининг қиёсий таҳлили, ЎГЕ QoI AGHD саволномаси асосида ва СТГ, ИФР-1 кўрсаткичларининг ЎГЕли ва ЎГЕсиз гипофиз аденомаси гуруҳларида ХСнинг сезиларли даражада пасайиши, СТГ в ИФР-1 фонида эса ТВИнинг ортишини кўрсатди. 115 нафар беморда ЎГЕ QoI AGHD саволномаси асосида ўрганиш натижасида барча гуруҳлардан олинган ўртача балл, меъёрлар билан солиштирилганда даволашгача ва ундан кейин бўлган вақтда меъёрдан анча юқори бўлганлигини кўрсатди (меъёрда <11 балл). Бунда, айниқса, натижалар 3-гуруҳ беморларида анча юқори бўлди. Қон зардобидеги ИФР-1, СТГ паст базал белгилари ва ЎГЕ QoI AGHD саволномаси ўртача белгилари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик 1-, 2-, 3-гуруҳ беморларида аниқланди, бу турли генездеги ДЎГВли беморларда ЎГЕ QoI AGHD саволномасини қўллашнинг юқори даражада самарали эканлигини тасдиқлайди.

6. 115 нафар ГНА бемордан 19 (21,8%) нафарида ЎГЕнинг енгил шакли, 34 (39%) нафарида ЎГЕнинг ўртача шакли ва 34 (39%) нафарида ЎГЕнинг оғир

шакли кузатилди. ПРЛ бўлган беморларнинг 4 нафарида (40%) ўртача ЎГЕ ва 6 нафарида (60%) ЎГЕнинг оғир шакли кузатилди. ИКК бўлган беморлардан 2 нафарида (40%) ўртача ЎГЕ даражаси ва 3 нафарида (60%) ЎГЕнинг оғир шакллари кузатилди. КФ бўлган беморларнинг 4 нафарида (40%) ЎГЕнинг ўртача даражаси қайд этилса, 6 нафарида (60%) ЎГЕ оғир шакллари қайд этилди. Шундай қилиб, натижаларга кўра ЎГЕнинг ўртача оғирлиги 44 (38%) нафар беморда ҳамда ЎГЕнинг оғир шакли 52 (45,2%) нафар беморда доминант кўрсаткичларга эга бўлди.

7. 13 нафар беморда ГТАдан сўнг генинженер терапияси ЎГ фонида олиб борилган антропометрик кўрсаткичлар ўзгаришини баҳолаш QoI AGHD: $10,2 \pm 2,5$ балл саволномаси бўйича ҳаёт сифати кўрсаткичлари меъёрлашганлигини кўрсатди. ЎГ ўрнини босувчи терапия фонида қон таркибида ЎГ, ИФР-1 даражаларини, 3 ой давомида даволангандан сўнг паст белгиларининг ишончли равишда ортиши қайд этилди ($P \leq 0,05$), шунингдек, 6 ойдан сўнг СТГ даражаси ҳам ортиши кузатилди ($P \leq 0,05$).

8. Гипофиз аденомасига ва ЎГЕга чалинган инсонларнинг электрон маълумотлар базаси ва беморларнинг регистри 3-гурухга кирувчи барча беморларда олиб борилган 6 ойлик даволашдан кейин динамикасини аниқлаш имкониятини беради (ЎГ ўрнини босувчи терапиясиз). ЎГЕ QoI AGHD саволномаси бўйича балларнинг ўртача белгиси СТГ ва ИФР-1 белгиларининг ўртача пасайиши фонида ишончли равишда юқориликча қолди. Бу ҳолат дори воситалари билан даволашда (каберголин), кейинчалик жарроҳлик амалиётининг ГТАдан кейинги даврида, шунингдек, биргаликда амалга ошириладиган даволашда (ГТА+нурли даволаш) СТГ бўйича гипопитуитаризмнинг юқори даражада намоён бўлиши сақланиб қолишини кўрсатди.

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

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

ШАКИРОВА МУХЛИСА ЮНУСОВНА

**ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ
АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА**

14.00.03. – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.PhD/Tib23.

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 и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» www.ziyo.net.

Научный руководитель:

Урманова Юлдуз Махкамовна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Нажмутдинова Дилором Камаритдиновна
доктор медицинских наук, профессор

Кариев Гайрат Маратович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Университет Истиния, г.Стамбул, Турция

Защита состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109,.) г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2018 года.).

А.Г. Гадаев,
председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Б.Х. Шагазатова,
учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

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 аденома гипофиза (АГ) является одной из актуальных медицинских и социально-экономических проблем. Одной из основных причин возникновения гипопитуитаризма являются неактивные аденомы гипофиза, сдавливание портальных сосудов; во-вторых считается, что из-за роста массы опухоли за счет повышения интерасселярного давления «... частота гипопитуитаризма достигает ежегодно от 12 до 42 новых случаев на один миллион населения и в настоящее время отмечается повышение распространенности на 300-455 случаев ...».¹ Развитие у взрослых синдрома дефицита гормона роста (ДГР) связано с понижением уровня жизни «... снижением плотности костных минералов и ростом опасности появления остеопороза, заболеваниями сердечнососудистой системы, нарушением кардиального состояния, ожирением, восприимчивостью к инсулину, понижением физической активности и совместно с возникновением эмоциональных нарушений ...».² Из-за тяжелых последствий ДГР государству наносится ощутимый социально-экономический урон. По сведениям автора «... хотя больные ДГР относительно к общей популяции широко пользуются услугами системы здравоохранения, у заболевших пациентов выявлено развитие остеопороза ...».³ Эффективное лечение и профилактика, снижение частоты прогрессирования осложнений определяет актуальность и востребованность работы.

В мировом масштабе для повышения эффективности диагностики и лечения дефицита гормона роста у взрослых, у которых имеется аденома гипофиза, проводится целый ряд научных исследований. В связи с этим, наличие ДГР у больных, страдающих различными аденомами гипофиза в хиазмально-селлярной области, обоснование уровня жизни и состояние эндокринного статуса, пациентов имеющих различные опухоли, является одной из актуальных задач. Важное значение имеет – проведение сопоставительного анализа жизненных показателей больных, страдающих от ДГР и от аденомы гипофиза без ДРГ, которые после ГТА получают генно-инженерный гормон роста и без замещающей их терапии принимают лекарства; прогнозирование факторов, влияющих на качество жизни больных; разработка комплекса оздоровительных мероприятий и организация системы лечения, направленные на предупреждение недуга.

В нашей стране уделяется особое внимание усовершенствованию системы здравоохранения, в частности, диагностике и лечению различных эндокринных и нейроэндокринных заболеваний. В 2017-2021 годах, в целях поднятия на новый уровень оказания медицинской помощи населению в соответствии со Стратегией действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям поставлены такие важные задачи, как «... повышение качества и

¹World Health Organization. Word Health Statistick, 2014.

² Ishii H., Shimatsu A., Okmura V., Tanaka T., 2012.

³Tritos Niholas A., 2017.

удобства оказания специализированной медицинской помощи, еще большее совершенствование системы скорой и надежной медицинской помощи, недопущению инвалидности ...».⁴ Исходя из сказанного важное значение приобретает диагностирование недостаточности гормонов роста в первых аденомах гипофиза, уменьшение негативных осложнений недуга, совершенствование механизма профилактических мероприятий с учетом качества жизни больных.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистана № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-2650 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016–2020 годы» от 02 ноября 2016 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. ДГР у взрослых связан со следующими проблемами, как снижение минеральной плотности кости и увеличение риска остеопороза, появлением сердечно-сосудистых заболеваний, нарушением кардиальной функции, центрального ожирения, инсулинорезистентности, уменьшения объема физической активности, эмоциональных нарушений, снижения качества жизни (Okimura V., Tanaka T., 2012; Jorgensen J.O., 2005; Tritos Nicholas A., 2017; Майкл Бессер, 2005). Установлено снижение показателей летальности и кардиоваскулярной заболеваемости при генно-инженерной терапии ДГР (Chihara K., Kato Y., Kohno H., Takano T., 2006; Tomlinson et al., 2001). Всё еще требуются новые достоверные данные о снижении смертности после назначения генно-инженерного ГР, дискутируются сроки начала заместительной терапии ГР после хирургии гипофиза и качества жизни пациентов (Hitoshi Ishiia, Akira Shimatsub, Hiromi Hishinagac, 2017; Spielhagen C., Schwahn C., Möller K., 2011). Установлено, что ДГР у взрослых значительно отягощает течение заболевания и влияет как на качество, так и на продолжительность жизни у больных с аденомами гипофиза после проведения хирургической или лучевой терапии (Varsseveld N.C. et al., 2016). Другие авторы подтверждают улучшение показателей качества жизни больных (SF-36) с ДГР на фоне ЗГТ гормоном роста (Crespo I. et al, 2015). До сих пор остается

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

актуальным поиск биомаркеров ДГР (Orteaa Ignacio, Ruiz-Sanchezd Isabel, Caneteb Ramon et all, 2018).

В Узбекистане разработаны эффективные меры по диагностике и лечению хирургическим путем эндокринологических заболеваний, в частности, сахарного диабета и щитовидной железы (Исмоилов С.И., 2000, 2018; Зайиров А.С., Алихонова Н.М., 2018; Камалов Т.Т., 2018). Однако, несмотря на это, эффективная система по диагностике и лечению взрослых, страдающих от аденомы гипофиза испытывающие дефицит гормона роста не создана.

Остаются спорными многие вопросы, в том числе касающиеся ранней диагностики ДГР у больных с аденомами гипофиза, дискутируются сроки начала заменяющей терапии ГР после хирургии гипофиза и др. Также ожидается, что показаниями к назначению ГР у взрослых могут быть пациенты с изолированным дефицитом ГР без явного признака гипофизарной болезни или патологии. То же относится к возможному дефициту ГР после травмы головного мозга, после хирургии гипофиза. Таким образом, проблема ДГР у взрослых больных, в том числе и с различными аденомами гипофиза является одной из актуальных проблем современной нейроэндокринологии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз имени академика Я.Х.Туракулова в рамках фундаментального проекта ФДСС 12.8: «Молекулярно-генетические механизмы регуляции функций нейроэндокринной и паракринной систем в организме больных с неактивной аденомой гипофиза (НАГ)» (2012–2016).

Целью исследования явилось изучение особенности ДГР у больных с различными опухолями гипофиза и усовершенствование оценки качества жизни больных после селективной аденомэктомии гипофиза с помощью терапии генно-инженерным гормоном роста.

Задачи исследования:

оценить частоту встречаемости ДГР и факторы риска у больных с различными аденомами гипофиза;

оценить состояние эндокринного статуса больных с различными образованиями хиазмально-селлярной области;

оценить показатели качества жизни пациентов с различными аденомами гипофиза с ДГР и без ДГР;

выполнить сравнительную характеристику терапии генно-инженерным гормоном роста у пациентов с аденомами гипофиза с ДГР после ТАГ.

Объектом исследования явились 306 обследованных пациентов с аденомами гипофиза в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова, из числа которых было отобрано 115 больных для дальнейшего исследования, а также в их числе 13 пациентов, получивших терапию Джинтропином – генно-инженерным гормоном роста.

Предметом исследования явились сыворотки крови для оценки степени дефицита гормонов гипофиза, материалы МРТ гипофиза.

Методы исследований. В диссертации применены клинико-биохимические, инструментальные нейроофтальмологические, рентгенологические – МРТ гипофиза, МСКТ надпочечников, статистические методы, а также оценка качества жизни больных с помощью вопросника QoL AGHD.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснована частота ДГР, а также переход с недостаточности ГР во множественный дефицит тропных гормонов;

доказано на фоне снижения качества жизни пациентов с аденомами гипофиза с ДГР значительное снижение КЖ у больных с ДГР на фоне снижения СТГ и ИФР-1, повышения ИМТ, изучены в сравнительном аспекте качество жизни больных с аденомой гипофиза и без ДГР;

впервые сопоставлены результаты динамики качества жизни пациентов после селективной аденомэктомии гипофиза на фоне терапии генно-инженерным гормоном и в сравнении с группой без заместительной терапии;

разработана шкала оценки степени тяжести ДГР на основе субъективных и гормональных исследований;

разработан алгоритм ранней диагностики ДГР у взрослых, что позволило выявлять данную категорию больных на самых ранних сроках выпадения тропной функции гипофиза.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

для выполнения данной тематики разработана компьютерная база данных «Объемные образования гипоталамо-гипофизарной системы с дефицитом гормона роста» с целью ввода, хранения, анализа базы данных больных с ДГР с различными аденомами гипофиза;

разработанная база данных позволит внедрить с целью создания в дальнейшем регистра больных с аденомами гипофиза по РУз, а также с целью прогнозирования частоты и сроков развития гипопитуитаризма у этой категории больных для улучшения их качества жизни;

получено свидетельство о регистрации «Гувохнома № ВГУ 00263» от 25 марта 2011 г. базы данных «Объемные образования гипоталамо-гипофизарной системы с дефицитом гормона роста» в Государственном Патентном Ведомстве РУз;

разработан алгоритм диагностики ДГР у взрослых, который может быть использован в работе врачей эндокринологов и врачей общей практики.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных взаимодополняющих клинических, эпидемиологических, антропометрических, клинико-биохимических и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных. Диагностика и лечение дефицита гормона роста у взрослых больных с аденомой гипофиза сопоставлена с зарубежными и отечественными исследованиями, заключение и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в том, что определена эффективность генно-инженерного гормона роста у пациентов с дефицитом гормона роста после селективной трансназальной аденомэктомии гипофиза, а также обоснована результативность применения вопросника по оценке ДГР у взрослых QoL AGHD в динамике наблюдения за пациентами с ДГР.

Практическая значимость результатов заключается в том, что на основании анализа литературы и вопросника ДГР была разработана и предложена шкала субъективных и объективных симптомов ДГР у взрослых по степени тяжести. Клиническая оценка выраженности симптомов была оценена индивидуально в каждом случае. В соответствии с указанной шкалой были получены при ДГР у взрослых: 0–25 баллов – легкая степень тяжести ДГР, 26–34 баллов – средняя степень тяжести ДГР, 35–75 баллов – тяжелая степень тяжести ДГР.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по диагностике и клинике дефицита гормона роста у взрослых с аденомой гипофиза:

внедрены методические рекомендации «Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы при недостаточности гормона роста» (Заключение Министерства здравоохранения № 8 н-д/72 от 04.04.2018 года). Данные методические рекомендации позволили организовать системы диагностики клиники недостаточности гормона роста при первичных аденомах гипофиза;

внедрены методические рекомендации «Диагностика недостаточности гормона роста при аденомах гипофиза у взрослых и тактика ведения больных» (Заключение Министерства здравоохранения № 8 н-д/72 от 04.04.2018 года). Данные методические рекомендации позволили разработать тактики контроля системы выбора терапии при аденомах гипофиза у взрослых при недостаточности гормона роста до лечения и после лечения;

Результаты исследования по оценке диагностики и лечения дефицита гормона роста у взрослых больных с аденомой гипофиза внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова, в клиническую практику эндокринологических диспансеров Кашкадарьинского, Андижанского областей (Заключение Министерства здравоохранения № 8 н-д/136 от 20.06.2018 года). Полученные результаты позволили повысить качества лечебно-профилактической помощи, профилактики инвалидности, внедрение в клиническую практику результатов исследования могут быть вариантом маркера нейровизуализации опухоли, в частности: у 56 больных наблюдался рост супра-инфралатероселлярного, супра-инфраселлярного роста в 46,2% случаях.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 3 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, из которых одна статья опубликована в зарубежном и 5 в республиканских научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация включает введение, пять глав, заключение и список использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 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 **«Современное представление недостатка гормонов роста в аденомах гипофиза»** проанализированы современные аспекты клиники, диагностики, лечения ДГР у взрослых, а также его клинико-диагностические особенности при аденомах гипофиза, при этом использованы результаты трайловых и многоцентровых исследований по изучаемой проблеме.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования диагностики и лечение недостатка гормона роста в аденоме гипофиза»** отражена характеристика клинического материала и примененные методы исследования.

Под нашим наблюдением амбулаторно и стационарно в отделении нейроэндокринологии и нейрохирургии гипофиза Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (РСНПМЦЭ МЗ РУз) в период 2008–2015 гг. было обследовано 115 больных с аденомами гипофиза с ДГР. Пациенты были распределены на 4 группы: 1 группа – 50 больных с различными аденомами гипофиза, получивших медикаментозную терапию (МТ) – достинекс, каберголин; 2 группа – 31 больных с различными аденомами гипофиза, подвергнутых трансназальной аденомэктомии гипофиза (ТАГ); 3 группа – 34 больных с различными аденомами гипофиза, получивших ТАГ + лучевую терапию или комбинированную терапию (КТ); группа сравнения – 13 пациентов получили после ТАГ терапию; генноинженерным гормоном роста Джинтропин (Еврофарм) в течение 6 месяцев 20 больных составили группу контроля соответствующего возраста. Кроме того, ретроспективно было проанализировано 81 историй болезней пациентов с аденомами гипофиза и ДГР, а также 97 лиц с АГ и ДГР было подвергнуто анкетированию

вопросником оценки качества жизни QoLAGHD. Оперативное лечение было выполнено 41 из 115 наблюдавшихся (35,6%) больных на базе отделения нейрохирургии РНЦЭМП (проф. Махкамов К.Э., проф. Поуэлл М.П. – Великобритания, 2 – в НИИ им. Бурденко, г. Москва). При этом повторно 9 ТАГ было выполнено 4 больным. Всего выполнено 50 операций 41 больным. Из 50 операций – трансназальная гипофизэктомия – (ТАГ) была выполнена в 43 случаях, бифронтальная краниотомия с удалением опухоли – в 7. Лучевую терапию получили 34 (29,5%) больных, из них у 10 больных была произведена также и ТАГ (29,4%). Диагноз заболевания устанавливался на основании клинических, гормональных, рентгенологических (МРТ и КТ гипофиза) исследований. Давность заболевания колебалась в пределах от 2 мес до 25 лет. В таблице 1 приведено распределение больных по полу и возрасту. Распределение больных по топографоанатомической классификации стороны роста аденомы гипофиза Кадашева Б.А. (2007) показало, что наиболее часто наблюдались аденомы гипофиза с эндосупраселлярным ростом – 27 б-х (37,5%), с инфраселлярным ростом – 2, с латероселлярным ростом – 3, с антеселлярным ростом – 1, с ретроселлярным ростом – 1, с тотальным вариантом роста – 21 б-х (29,1%).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от пола и возраста (по ВОЗ)

Возраст, лет	Женщина	мужчин	Всего
16–29	11 (9,6%)	13 (11,3%)	24 (20,8%)
30–44	27 (23,5%)	16 (13,9%)	43 (37,4%)
45–59	20 (17,4%)	9 (7,8%)	29 (25,2%)
60–74	8 (6,9%)	7 (6,0%)	15 (13,0%)
75 и ст.	4 (3,5%)	-	4 (3,4%)
Всего: n = 115	70 (60,9%)	45 (39,1%)	115

В зависимости от размеров аденомы гипофиза встречались следующие изменения гипофиза, выявленные на КТ/МРТ: микроаденомы (<10мм) – 24 больных (20,8%), макроаденомы (до 30 мм) – 57 больных (49,5%), гигантские – (более 30 мм) – 34 больных (29,1%)

В таблице 2 дано распределение больных по характеру патологии селлярной области на основании анализа КТ/МРТ гипофиза больных.

Критерии включения: больные с аденомами гипофиза и ДГР. Критериями исключения из обследования были больные с множественными эндокринными неоплазиями (MENI) и CNS, другие онкологические заболевания.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы STATISTICA 6.0 MicrosoftExcel. Данные по распространенности представлены в виде процентов к числу лиц соответствующей возрастной и половой группы. Средние значения вычислялись по методу Стьюдента с определением среднестатистической ошибкой, приведены как $M \pm m$.

Таблица 2

Распределение больных по характеру патологии сельлярной области

Диагноз заболевания	Число больных	Оперировано ТАГ + КТ	Оперировано повторно
Неактивные аденомы – НАГ	87	31	1
Краниофарингиома	10	9	1
Менингиома	1	1	Нет
Астроцитомы	1	1	1
Герминома	1	Нет	Нет
Пролактинома	10	3	1
Болезнь Иценко-Кушинга	5	5	Нет
Всего	115	50	4

В третьей главе «Анализ результатов собственных исследований», состоящей из 3 подглав, последовательно приводятся результаты проведенных исследований. Изучены клинико-диагностические особенности, биохимические и гормональные нарушения у пациентов с аденомами гипофиза различного генеза. Разработанная шкала лабораторно-инструментальных критериев степени тяжести ДГР была применена в каждой сравниваемой группе.

На основании анализа литературы и вопросника ДГР нами была разработана и предложена шкала субъективных и объективных симптомов ДГР у взрослых по степени тяжести. Клиническая оценка выраженности симптомов была оценена индивидуально в каждом случае. Согласно оценке разработанной шкалы субъективных симптомов и компенсации ДГР у взрослых, в контрольной группе сумма баллов по этому вопроснику составила 3 балла.

В соответствии с указанной шкалой были получены при ДГР у взрослых: 11–25 баллов – легкая степень тяжести ДГР, 26–34 баллов – средняя степень тяжести ДГР, 35 – 75 баллов – тяжелая степень тяжести ДГР.

Кроме того, нами были разработаны степень дефицита СТГ и ИФР-1 крови. Так, для СТГ плазмы – легкий ДГР при СТГ < 0,96 нг/мл, средний ДГР при СТГ < 0,5 нг/мл и тяжелый ДГР при СТГ < 0,3 нг/мл. Для ИФР-1 плазмы – легкий дефицит при ИФР-1 < 134 (133 –100) нг/мл, средний дефицит ИФР-1 при ИФР-1 < 100 (99-50) нг/мл и тяжелый при ИФР-1 < 50 (49-0) нг/мл.

Исследование качества жизни на основе вопросника ДГР QoL-AGHDA 115 больных выявило, что во всех группах средний балл был выше нормы, по сравнению с нормативными данными (в норме < 11 б).

Достоверная корреляционная связь между низкими базальными значениями СТГ, ИФР-1 плазмы крови и средними значениями вопросника ДГР QoL-AGHDA была найдена в 1, 2, 3 группах больных, что подтверждает использование вопросника ДГР QoL-AGHDA у больных с ДГРВ различного генеза.

Как видно из рисунка 2, установлено, что из 115 пациентов у больных с НАГ наблюдались 19 (21,8%) больных с легкой ДГР, 34 (39%) больных со средней и 34 (39%) – с тяжелой степенью ДГР. У больных с ПРЛ наблюдались 4 (40%) больных со средней и 6 (60%) – с тяжелой степенью ДГР. У больных с БИК наблюдались 2 (40%) больных со средней и 3 (60%) – с тяжелой степенью ДГР. У 4 больных (40;) с КФ наблюдались средняя степень ДГР, а у 6 (60%) – тяжелая. Таким образом, доминировали пациенты со средней (44 больных, 38%) и тяжелой степенью ДГР (52 больных, 45,2%) .

Следующим шагом в нашем исследовании явилось изучение частоты ДГР, а также особенностей нейроэндокринных и гормональных нарушений в зависимости от размеров опухоли. Было показано, что распределение больных в зависимости от места локализации опухоли (клинико-топографическое распределение) обуславливает определенную клиническую симптоматику (таблица 3).

Следует подчеркнуть, что обычно в постеролатеральной части аденогипофиза расположена большая часть ацидофильных клеток, продуцирующих СТГ и пролактин. Часть ацидофильных клеток продуцирует и СТГ, и пролактин. Это маммосоматотрофные клетки. Учитывая это, наиболее раннее выпадение СТГ следует ожидать среди больных с эндолатероселлярным ростом опухоли гипофиза. У нас наблюдался 21 случай такого роста опухоли (18,2%).

Полученные нами результаты показали, что у всех пациентов с макроаденомами гипофиза отмечаются той или иной степени выраженности нейроэндокринные нарушения, усугубляясь по мере роста опухоли гипофиза. Характер нарушений имеет ряд специфических (битемпоральная гемианопсия, скотомы, гипопитуитаризм, поражение черепно-мозговых нервов) и неспецифических симптомов (пирамидная симптоматика, диффузное снижение мышечного тонуса, рефлексов) в зависимости от стороны роста, размеров опухоли.

По данным проспективного исследования, наиболее выраженные нейроэндокринные и офтальмологические нарушения встречались у больных с гигантскими аденомами гипофиза. Нейровизуализационным маркером агрессивности опухоли могут служить различные варианты ее тотального роста, а именно: супра-инфра-латероселлярный рост, супра-инфраселлярный рост, наблюдавшиеся у 56 пациентов (46,2%) соответственно.

Исследование больных с пролактиномами с помощью вопросника ДГР QoL-AGHDA выявило, что средний балл был равен 19 б.

У больных с ПРЛ наблюдались 4 больных со средней и 6 – с тяжелой степенью ДГР. У пациентов с пролактиномами наблюдался в среднем ИМТ 1-2 степени, имелись абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, а именно у пациентов со средней и тяжелой степенью ДГР.

Сочетанный дефицит СТГ и ЛГ был выявлен у 2 больных с пролактиномами, а дефицит СТГ, ЛГ, ФСГ соответственно у 8 больных. Других вариантов сочетаний не выявлено. Обращают на себя внимание дислипидемия

у пациентов как со средней, так и с тяжелой степенью ДГР. У всех больных отмечался тяжелый дефицит ИФР-1 плазмы и ДГР средней тяжести.

Согласно оценке разработанной нами шкалы субъективных симптомов и компенсации ДГР у взрослых, в группе больных с НАГ сумма баллов по этому вопроснику составила 22 баллов. У больных с НАГ наблюдались 19 больных с легкой ДГР, 17 больных со средней и 34 – с тяжелой степенью ДГР соответственно. У пациентов с НАГ наблюдался в среднем ИМТ 1-2 степени, имелись абдоминальное ожирение, но артериальная гипертензия отсутствовала. Сочетанный дефицит СТГ и ЛГ был выявлен у 14 больных с НАГ, сочетанный дефицит СТГ, ЛГ, ФСГ – у 16, сочетанный дефицит СТГ, ЛГ, ФСГ и ТТГ – у 22, сочетанный дефицит СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ и АКТГ – у 11, сочетанный дефицит СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ и несахарный диабет – у 7 больных. Обращают на себя внимание дислипидемия у пациентов как с легкой, так и со средней и с тяжелой степенью ДГР.

Таким образом, в группе пациентов с НАГ встречались различные варианты гипопитуитаризма.

Согласно оценке разработанной нами шкалы субъективных симптомов и компенсации ДГР у взрослых, в группе больных с БИК сумма баллов по этому вопроснику составила 18 баллов. У больных с БИК наблюдались 2 больных со средней и 3 – с тяжелой степенью ДГР. У пациентов с БИК наблюдался в среднем ИМТ 1-2 степени, имелись абдоминальное ожирение, но артериальная гипертензия отсутствовала. Сочетанный дефицит СТГ и ЛГ был выявлен у 2 больных с БИК, сочетанный дефицит СТГ, ЛГ, ФСГ – у 3. Обращают на себя внимание дислипидемия у пациентов как со средней, так и с тяжелой степенью ДГР.

Таким образом, в группе пациентов с БИК встречались различные варианты гипопитуитаризма. У 4 больных с КФ наблюдались средняя степень ДГР, а у 6 – тяжелая. У пациентов с КФ наблюдался в среднем ИМТ 1 степени, имелись абдоминальное ожирение, однако артериальная гипертензия отсутствовала. Сочетанный дефицит СТГ и ЛГ был выявлен у 4 больных с КФ, сочетанный дефицит СТГ, ЛГ, ФСГ – у 3, сочетанный дефицит СТГ, ЛГ, ФСГ и АКТГ – у 2 больных, а также у 1 – дефицит СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ и НД. Обращают на себя внимание дислипидемия у пациентов со средней и тяжелой степенью ДГР.

Таким образом, у больных с КФ были наиболее низкие средние значения СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ и АКТГ, а также наиболее высокий балл по вопроснику ДГР. По разработанной нами шкале степени тяжести ДГР, преобладающее число пациентов – 65 (56,5%) из 115 имели тяжелую степень ДГР, 33 (28,6%) – среднюю степень тяжести ДГР и только 17 (14,7%) – легкую степень.

По нашим данным, ДГР у взрослых больных с различными образованиями сельлярной области был выявлен у 115 из 306 больных с аденомами гипофиза (37,5%), при этом у 108 из 115 пациентов – средней и тяжелой степени (93,9%). Изучение частоты гипопитуитаризма у больных с аденомами гипофиза показало, что до лечения изолированный ДГР встречался у 9 больных (7,8%), гипопитуитаризм 2-х тропных гормонов (ГР, ЛГ) – у 22 (19,1%),

гипопитуитаризм 3-х тропных гормонов (ГР, ЛГ, ФСГ) – у 30 (26,0%), гипопитуитаризм 4-х тропных гормонов (ГР, ЛГ, ФСГ, ТТГ) – у 22 (19,1%), гипопитуитаризм 4-х тропных гормонов (ГР, ЛГ, ФСГ, АКТГ) – у 2 (1,7%), гипопитуитаризм 5-тропных гормонов (ГР, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ) – у 11 (9,5%), пангипопитуитаризм или сочетанный дефицит СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ и несахарный диабет – у 19 (16,5%)

Было выявлено, что во 2 и 3 подгруппах больных наиболее часто встречался пангипопитуитаризм – у 21/24 пациентов (36,8% / 70,6%), в то время как в 1-й подгруппе пангипопитуитаризма не наблюдалось, и ДГР встречался у 19 (79,6%) пациентов с микроаденомами гипофиза. Битемпоральная гемианопсия также с большей частотой наблюдалась у больных 2 и 3 группы – 15/11 наблюдений (26,3% / 32,3%). Кроме того, вторичная аменорея чаще встречалась также у пациентов 2 и 3 группы – 5/8 (1,7% / 17,6%). Такие нарушения, как вторичная остеопения, эндокринная энцефалопатия, задержка физического и полового развития, несахарный диабет были выявлены во 2 и 3 группе больных.

Таким образом, наиболее выраженные нейроэндокринные и офтальмологические нарушения встречались у больных 2 и 3 подгруппы. Наиболее частой жалобой у больных с аденомами гипофиза явились: ожирение – 31 (26,9%), битемпоральная гемианопсия – 28 (24,3%), вторичная аменорея – 13 больных (11,2%) и др. У больных с МиА отмечалось достоверное снижение средних значений СТГ, ИФР-1 в плазме крови. Наиболее достоверное снижение средних значений базальных уровней тропных гормонов плазмы – СТГ, ЛГ, ФСГ – было зафиксировано у пациентов 2 и 3 подгрупп, в 3 подгруппе также и АКТГ. При этом у больных 3 подгруппы отмечался субклинический гипотиреоз вторичного характера. У больных с гигантскими аденомами гипофиза в первую очередь отмечается снижение уровня СТГ, ИФР-1, ФСГ, ЛГ и АКТГ.

Таким образом, по данным сравнительной характеристики размеров опухоли sella-турецкого седла имела место тенденция к тому, что по мере возрастания размеров образования турецкого седла выпадала тропная функция гипофиза и в первую очередь выпадал СТГ у больных с МиА.

В четвертой главе выполнена «**Оценка качества жизни больных с различными образованиями хиазмально-селлярной области до и после проведенного лечения с помощью вопросника QoLAGHD**» и проанализированы значения применения вопросника «Качество жизни (КЖ) взрослых с дефицитом гормона роста» у больных с различными образованиями хиазмально-селлярной области до и после лечения, а также в сравнении с пациентами без ДГР. Далее описан алгоритм диагностики ДГР у взрослых с различными образованиями селлярной области. По данным наших исследований, изучение КЖ на основе вопросника ДГР QoL-AGHDA у больных в 3-х группах выявило, что средний балл у всех пациентов до лечения был выше нормы, что указывает на когнитивность функций при ДГР, и выражено наблюдалось у больных 3 группы (22,5 б из 25 б) (после лучевой терапии). Во всех группах средние значения вопросника превышали норму (11 баллов), при этом наиболее выражено это наблюдалось у больных 3 группы.

Таким образом, исследование КЖ на основе вопросника ДГР QoL-AGHDA 115 больных выявило, что во всех группах до лечения средний балл был выше нормы по сравнению с нормативными данными (в норме < 11 б). Далее нами была изучена степень корреляции показателей качества жизни на основе вопросника ДГР QoL-AGHDA 115 больных с базальными значениями СТГ и ИФР-1 крови до лечения.

Таблица 3

Результаты анкетирования больных 3-х групп по вопроснику ДГР у взрослых и сравнение с базальными уровнями СТГ, ИФР-1 плазмы до лечения

Число больных в группе	Средний балл	СТГ	P1	ИФР-1	P2
1 группа (n=50)	16,0±0,4	0,62 ±0,01	< 0,05	114,12 ±11,5	< 0,5
P3		< 0,5		< 0,5	
2 группа (n=31)	17,0 ±0,2	0,41 ±0,02	< 0,05	81,10 ±2,6	< 0,1
P3		< 0,5		< 0,1	
3 группа (n=34)	22,0±1,3	0,35 ±0,04	< 0,05	57,32 ±6,3	< 0,1
P3		< 0,1		< 0,1	
P4 1 гр		< 0,1		< 0,1	
P4 2 гр		< 0,5		< 0,5	
P4 3 гр		< 0,1		< 0,1	
Контроль	7,0±0,4	3,5 ±0,3		485 ±9,8	
Норма	< 11 б	2–5 нг/мл		134-836 нг/мл	

Примечание*: P1 – достоверность различий с контролем СТГ, P2 – достоверность различий с контролем ИФР-1, P3 – достоверность корреляции вопросника ДГРВ со средними значениями СТГ.

Далее нами была изучена динамика показателей данного вопросника при оценке качества жизни и гормональные данные 3-х групп через 6 месяцев после проведения соответствующего лечения (медикаментозное, хирургическое – ТАГ, ТАГ + лучевая терапия) без заместительной терапии ГР. У всех пациентов 3-х групп через 6 месяцев после проведенного лечения (без заместительной терапии ГР) средние значения балла по вопроснику ДГР QoL-AGHDA оставались достоверно повышенными на фоне снижения средних значений СТГ и ИФР-1. Это показывает, что при проведении медикаментозного лечения (каберголин), в позднем постоперационном периоде у пациентов после ТАГ, а также при комбинированной терапии (ТГЭ + лучевая терапия) сохраняется степень выраженности гипопитуитаризма по СТГ.

Таким образом, исследование КЖ на основе вопросника ДГР QoL-AGHDA 115 больных выявило, что во всех группах средний балл был выше нормы до и после проведенного лечения по сравнению с нормативными данными (в норме < 11 б), при этом наиболее выражено это наблюдалось у больных 3 группы.

Достоверная корреляционная связь между низкими базальными значениями СТГ, ИФР-1 плазмы крови и средними значениями вопросника ДГР QoL-AGHDA была найдена в 1, 2, 3 группах и после проведенного лечения в

группах, что подтверждает высокую эффективность использования вопросника ДГР QoL-AGHDA у больных с ДГРВ различного генеза.

Таким образом, в указанных группах ставится вопрос о назначении заместительной гормональной терапии генно-инженерным ГР.

Нами было изучено КЖ больных с аденомами гипофиза с ДГР и без ДГР. С этой целью было выполнено анкетирование и обследование 97 больных с аденомами гипофиза. Из этих пациентов мы выбрали 20 больных (10 мужчин и 10 женщин) с неактивными аденомами гипофиза (НАГ) и ДГР и 20 (10 мужчин и 10 женщин) больных с НАГ, но без ДГР. Пациенты получали Каберголин 0,5 мг дважды в неделю, длительно. Нами была изучена динамика показателей антропометрии обеих категорий больных.

У больных с ДГР в начале наблюдения ожирение 1-й степени было выявлено у 3-х больных, ожирение 2-й степени у 10 и ожирение 3-й степени – у 7 больных соответственно. Через 3 месяца наблюдения без лечения ожирение 1-й степени выявлено у 3 пациентов, ожирение 2-й степени – у 10 больных и ожирение 3-й степени – у 7. Однако через 6 месяцев наблюдения ожирение 1-й степени было у 1 больного, а 2 и 3 степени соответственно – у 10 и 9 больных. Таким образом, ИМТ через 6 месяцев у наблюдаемых пациентов нарастала. У больных без ДГР в начале наблюдения ожирение 1-й степени было выявлено у 16 больных, ожирение 2-й степени у 2 и ожирение 3-й степени – у 2 больных соответственно. Через 3 и 6 месяцев наблюдения всё оставалось прежним. Таким образом, ИМТ через 6 месяцев наблюдения у этих пациентов не нарастала.

Далее нами была изучена динамика показателей КЖ по данным вопросника QoL-AGHD и гормональных данных у 20 больных с ДГР и 20 больных без ДГР через 3 и 6 месяцев наблюдения. У 20 пациентов с ДГР через 3 и 6 месяцев наблюдения отмечалось достоверное повышение среднего балла по опроснику ДГРВ на фоне достоверного снижения низких средних значений СТГ и ИФР-1.

Таким образом, сравнительный анализ показателей ИМТ, баллов вопросника QoLAGHD и СТГ, ИФР-1 в группах с аденомами гипофиза с ДГР и без ДГР показал значительное снижение КЖ у больных с ДГР на фоне снижения СТГ и ИФР-1 повышения ИМТ.

Учитывая указанное выше, нами был разработан алгоритм диагностики ДГР и гипопитуитаризма у взрослых с аденомами гипофиза.

В пятой главе приводятся **«Оценка эффективности лечения генноинженерным гормоном роста пациентов после трансназальной селективной аденомэктомии гипофиза»** и результаты исследования этой группы больных. Также была изучена динамика показателей данного вопросника при оценке качества жизни и гормональных данных 13 больных с аденомами гипофиза через 3 и 6 месяцев после операции ТАГ на фоне лечения генно-инженерным ГР.

Больные в исследуемой группе получали препарат Джинтропин в течение 6 месяцев под контролем данных объективного осмотра. Доза препарата назначалась из расчета 0,033 мг/кг/день, ежедневно п/к в предплечье перед

сном (21-22.00). Множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА) был выявлен у 13 пациентов (100%). Диагноз ДГР был установлен на основании показателей уровня СТГ в сыворотке крови, дефицита ИФР-1 и еще 2-3 тропных гормонов, так как при пангипопитуитаризме не следует проводить стимуляционный тест с инсулином, согласно Консенсуса о ДГР у взрослых.

Множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА) был выявлен у 13 пациентов (100%). При анализе исходных антропометрических показателей выявлено гармоничное развитие: соотношение верхнего и нижнего сегмента, среднее значение ИМТ находятся в пределах нормальных значений. На фоне проводимой терапии сохраняются нормальные пропорции тела. Скорость роста через 6 месяцев лечения не изменилась, в то время как ИМТ с $31,38 \pm 0,9$ снизилось до $25,6 \pm 0,3$ кг/м². Кроме того, достоверно снизился вес, а также показатели ОТ, ОБ, ОТ/ОБ – через 6 месяцев терапии ГР.

Далее нами была изучена динамика показателей данного вопросника при оценке качества жизни и гормональных данных концентрации СТГ, ИФР-1 у 13 оперированных больных через 3 и 6 месяцев после операции ТАГ (таблица 4).

Таблица 4

Средние оценки качества жизни и гормональные показатели больных лечившихся гормоном генинженерного роста

Число больных	Средний балл через 3 мес	Средний балл через 6 мес	СТГ через 3 мес	СТГ через 6 мес	ИФР-1 через 3 мес	ИФР-1 через 6 мес
(n= 13)	14,4 ±3,4	10,2 ±2,5	1,13 ±0,06	20,3 ±0,05	154,3 ±22,6	208,9 ±21,3
Контроль	7,3 ±0,4	7,4 ±0,2	7,5 ±0,1			
Норма	< 11 б	< 11 б	2-5 нг/мл		134-836 нг/мл	
P	< 0,05	< 0,05	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5

Примечание*: P – достоверное отличие до и после хирургического вмешательства.

У всех 13 пациентов через 3 и 6 месяцев лечения ГР отмечалось снижение среднего балла по вопроснику ($10,2 \pm 2,5$ баллов) ДГРВ на фоне достоверного подъема средних значений СТГ и ИФР-1 ($p < 0,05$).

Вторым этапом исследования явилось изучение уровней ростовых факторов (ИФР-1) у больных с ДГР до и на фоне лечения ГР. Известно, что уровень ИФР-1 является интегрированным показателем и коррелирует с содержанием СТГ, косвенно отражая его эндогенную функцию. Содержание ИФР-1 отражает не только абсолютный уровень СТГ в крови, но и его биологическую активность. Значения ИФР-1 в сыворотке крови являются более стабильным показателем, чем СТГ и подвержены меньшим колебаниям в течение суток. На фоне лечения проведено исследование ГР в крови, ИФР-1 в динамике. Первые 3 месяца у большинства пациентов отмечено 2-х кратное повышение исходно низких показателей ГР в крови, ИФР-1, но следующие 3 месяца такой эффективности мы не наблюдаем, хотя пропорциональное повышение имеется.

На фоне заместительной терапии ГР было зафиксировано достоверное увеличение значений уровней ИФР-1, ГР в крови ($P < 0,05$) через 3 месяца лечения и соответственно увеличение значений уровней ИФР-1, ГР в крови ($p < 0,05$), а также ГР крови ($p < 0,05$) через 6 месяцев.

Следующим этапом исследования явилось изучение биохимических показателей на фоне проводимой терапии в начале и в конце исследования. ГР является одним из важнейших факторов влияния на жировой обмен веществ и костный метаболизм в организме ребенка. Снижение уровней общего холестерина триглицеридов, беталипипропротеидов, ЛПВП и ЛПНП свидетельствует о благоприятном (антиатерогенном) влиянии терапии ГР на липидный обмен, хотя статистическая достоверность показателей не выявлена. Отмечено значимое достоверное повышение уровня кальция ($p < 0,05$), фосфора ($p < 0,001$), а также повышение активности щелочной фосфатазы ($p < 0,01$), что указывает на ускорение процессов костного метаболизма.

Итак, оценка изменения антропометрических показателей на фоне проводимой терапии ГР показала нормализацию показателей качества жизни по вопроснику QoLAGHD: $10,2 \pm 2,5$ баллов (за период 6 месяцев). На фоне заместительной терапии ГР было зафиксировано достоверное увеличение исходно низких значений уровней ИФР-1, ГР в крови ($p < 0,05$) через 3 месяца лечения, а также увеличение СТГ ($p < 0,05$) через 6 месяцев. Отмечено значимое достоверное повышение уровня кальция ($p < 0,05$), фосфора ($p < 0,001$), а также повышение активности щелочной фосфатазы ($p < 0,01$), указывающие на ускорение процессов костного метаболизма на фоне проводимой терапии. Зафиксировано снижение уровней общего холестерина, триглицеридов, беталипипропротеидов, ЛПВП и ЛПНП, что свидетельствует о благоприятном влиянии ГР на липидный обмен.

Таким образом, оценка изменений антропометрических показателей на фоне проводимой терапии генно-инженерным ГР показала нормализацию показателей качества жизни по вопроснику QoLAGHD: $10,2 \pm 2,5$ баллов (за период 6 месяцев). На фоне заместительной терапии генно-инженерным гормоном роста было зафиксировано достоверное увеличение исходно низких значений уровней ИФР-1, ГР в крови ($p < 0,05$) через 3 месяца лечения, а также увеличение СТГ ($p < 0,05$) через 6 месяцев. Отмечено значимое достоверное повышение уровня кальция ($p < 0,05$), фосфора ($p < 0,001$), а также повышение активности щелочной фосфатазы ($p < 0,01$), указывающие на ускорение процессов костного метаболизма на фоне проводимой терапии. Зафиксировано снижение уровней общего холестерина, триглицеридов, беталипипропротеидов, ЛПВП и ЛПНП, что свидетельствует о благоприятном влиянии генно-инженерного гормона роста на липидный обмен.

Нами была изучена динамика клинико-гормональных и биохимических показателей у пациентов с аденомами гипофиза с ДГР после ТАГ, получивших лечение генно-инженерным гормоном роста в сравнении с пациентами без заместительной терапии гормоном роста.

С этой целью мы выбрали 20 (10 мужчин и 10 женщин) больных с аденомами гипофиза после ТАГ и с постоперационным ДГР, которые

наблюдались нами в течение длительного времени после операции. Все пациенты имели НАГ, средний возраст составил $33,4 \pm 2,3$ лет у мужчин и $31,7 \pm 3,6$ лет у женщин.

При сравнении различных показателей (ИМТ, СТГ, ИФР-1 крови, КЖ по вопроснику, показатели липидного и минерального обмена) у 20 пациентов (без лечения ГР) через 3 и 6 месяцев после ТГЭ были получены следующие результаты: до лечения ожирение 1-й степени было у 2-х больных, ожирение 2-й степени у 9 и ожирение 3 степени – у 9 больных. Через 3 месяца наблюдения без лечения осталось ожирение 1-й степени у 1 пациента, ожирение 2-й степени стало у 10 больных и ожирение 3-й степени – у 9 человек. Такая же картина отмечалась и через 6 месяцев наблюдения. Таким образом, нормализации ИМТ через 6 месяцев у наблюдаемых больных не было достигнуто.

Таблица 5

Динамика показателей средних баллов вопросника QoLAGHD по оценке качества жизни 20 оперированных больных и гормональных данных через 6 месяцев наблюдения без лечения ГР

Число больных	Средний балл через 3 мес	Средний балл через 6 мес	СТГ через 3 мес	СТГ через 6 мес	ИФР-1 через 3 мес	ИФР-1 через 6 мес
(n= 20)	$23,0 \pm 3,2$	$22,8 \pm 2,8$	$0,13 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,05$	$72,6 \pm 8,9$	$78,3 \pm 9,3$
Контроль	$7,3 \pm 0,4$	$7,3 \pm 0,4$				
Норма	< 11 б	< 11 б	2-5 нг/мл		134-836 нг/мл	
P	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5

Примечание*: P – достоверность различий с данными в динамике.

Отмечалось достоверное снижение среднего балла по вопроснику ДГРВ на фоне достоверно низких средних значений СТГ и ИФР-1. Итак, без заместительной терапии генно-инженерным гормоном роста у 20 больных после ТАГ было зафиксировано достоверно низкое значение уровней ИФР-1, СТГ в крови ($P < 0,05$) через 3 месяца наблюдений и соответственно сохранение низких средних значений уровней ИФР-1, СТГ в крови ($p < 0,05$), а также ИФР-1, СТГ в крови ($p < 0,05$) через 6 месяцев. Вместе с тем, достоверных изменений показателей в динамике не отмечалось ($p > 0,5$).

Наблюдалась достоверно значимая тенденция к повышению уровней общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, свидетельствующие о нарушениях липидного обмена, хотя статистическая достоверность показателей была выявлена по отношению к контролю этих данных, как общий холестерин, триглицериды, ЛПВП – т.е. у 20 пациентов после ТАГ и без заместительной терапии ГР отмечались достоверное их повышение.

Кроме того, отмечено отсутствие значимых достоверных снижение уровня кальция ($p < 0,5$) на фоне нормальных значений фосфора ($p > 0,5$), активности щелочной фосфатазы ($p > 0,5$), что указывает на отсутствие изменений процессов костного метаболизма.

Сравнительный анализ пациентов после ТАГ, получивших ЗГТ гормоном роста и группы пациентов после ТАГ без ЗГТ гормоном роста выявил высокую эффективность ЗГТ гормоном роста пациентов после ТАГ для улучшения, как показателей качества жизни, так и гормонально-биохимических данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации на тему: «Дефицит гормона роста у взрослых с различными аденомами гипофиза. Клиника и диагностика» на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам могут быть сделаны следующие выводы:

1. По нашим данным, ДГР у взрослых больных с различными образованиями селлярной области был выявлен у 115 из 306 больных с аденомами гипофиза (37,5%), при этом у 108 из 115 пациентов – средней и тяжелой степени (93,9%). Наиболее раннее выпадение СТГ следует ожидать среди больных с эндо-латероселлярным ростом опухоли гипофиза. В наших исследованиях наблюдался 21 случай такого роста опухоли (18,2%).

2. Изучение частоты ДГР по группам показало, что наиболее часто он наблюдался во 2-й группе. ДГР в 1-й группе – 46 больных (92,8%), ДГР во 2-й группе – 31 больной (100%), ДГР в 3-й группе – 18 больных (75%), а также в группе сравнения – 13 больных (11,3%) соответственно. При этом частота первичного ДГР составила 50 случаев (43,5%), а вторичного (ТАГ, лучевая терапия) – 65 (56,5%).

3. Нейровизуализационным маркером агрессивности опухоли и наличия ДГР могут служить различные варианты ее тотального роста, а именно: супра-инфра-латероселлярный рост, супра-инфраселлярный рост, наблюдавшиеся у 56 пациентов (46,2%), что необходимо использовать в алгоритме диагностики ДГР при аденомах гипофиза.

4. Исследование качества жизни на основе вопросника ДГР QoL- AGHDA больных в 3-х группах выявило, что во всех группах средний балл был выше нормы. Наиболее высокий средний балл (22,5 б из 25 б) выявлен у больных 3 группы по сравнению с нормативными данными. Достоверная корреляционная связь ($p < 0,05$) между низкими базальными значениями СТГ, ИФР-1 плазмы крови и средними значениями опросника ДГР QoL-AGHDA была найдена в 1, 2, 3 группах, что подтверждает высокую эффективность использования вопросника ДГР QoL-AGHDA у больных с ДГР различного генеза.

5. Сравнительный анализ показателей ИМТ, баллов вопросника QoLAGHD и СТГ, ИФР-1 в группах с аденомами гипофиза с ДГР и без ДГР показал значительное снижение КЖ у больных с ДГР на фоне снижения СТГ и ИФР-1, повышения ИМТ.

Исследование КЖ на основе вопросника ДГР QoL-AGHDA 115 больных выявило, что во всех группах средний балл был выше нормы до и после проведенного лечения по сравнению с нормативными данными (в норме < 11 б), при этом наиболее выражено это наблюдалось у больных 3 группы.

Достоверная корреляционная связь ($p < 0,05$) между низкими базальными значениями СТГ, ИФР-1 плазмы крови и средними значениями вопросника ДГР QoL-AGHDA была найдена в 1, 2, 3 группах и после проведенного лечения в группах, что подтверждает высокую эффективность использования вопросника ДГР QoL-AGHDA у больных с ДГРВ различного генеза.

6. Установлено, что из 115 пациентов у больных с НАГ наблюдались 19 (21,8%) больных с легкой ДГР, 34 (39%) больных со средней и 34 (39%) – с тяжелой степенью ДГР. У больных с ПРЛ наблюдались 4 (40%) больных со средней и 6 (60%) – с тяжелой степенью ДГР. У больных с БИК наблюдались 2 (40%) больных со средней и 3 (60%) – с тяжелой степенью ДГР. У 4 больных (40%) с КФ наблюдались средняя степень ДГР, а у 6 (60%) – тяжелая. Таким образом, доминировали пациенты со средней (44 больных, 38%) и тяжелой степенью ДГР (52 больных, 45,2%).

7. Оценка изменения антропометрических показателей на фоне проводимой терапии генно-инженерным ГР показала нормализацию показателей качества жизни по вопроснику QoLAGHD: $10,2 \pm 2,5$ баллов (за период 6 месяцев) у 13 пациентов после ТАГ. На фоне заместительной терапии генно-инженерным ГР было зафиксировано достоверное увеличение исходно низких значений уровней ИФР-1, ГР в крови ($p < 0,05$) после 3-х месяцев лечения, а также увеличение СТГ ($p < 0,05$) после 6 месяцев.

8. Созданная компьютерная база данных больных с аденомами гипофиза и ДГР и регистр пациентов позволила изучить динамику у всех пациентов 3-х групп через 6 месяцев после проведенного лечения (без заместительной терапии ГР) средние значения балла по вопроснику ДГР QoL-AGHDA оставались достоверно высокими на фоне снижения средних значений СТГ и ИФР-1. Это показывает, что при проведении медикаментозного лечения (каберголин), в позднем постоперационном периоде у пациентов после ТАГ, а также при комбинированной терапии (ТАГ + лучевая терапия) сохраняется степень выраженности гипопитуитаризма по СТГ.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.30.03 AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

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

SHAKIROVA MUKHLISA YUNUSOVNA

**GROWTH HORMON DEFICIENCY IN ADULTS WITH VARIOUS
ADENOMAS OF THE PITUITARY CLINIC AND DIAGNOSIS**

14.00.03. – Endocrinology

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

TASHKENT – 2018

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 B2017.2.PhD/Tib23.

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

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

Supervisor: **Urmanova Yulduz Makhkamovna**
Doctor of Medical Sciences

Official Opponents: **Nagmutdinova Dilorom Kamaritdinovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Kariev Gayrat Maratovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **University Istiniya, Turkey**

The defense of the dissertation will be held on «___»_____ 2018 at _____ at the session of the Scientific Council DSc. 27.06.2017.Tib.30.02 at The Tashkent medical academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Abstract of the dissertation submitted on «___»_____ 2018.

(Registry protocol № _____ of «___» _____ 2018).

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Science in Medicine, Professor

B.H. Shagzatova
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Science in Medicine, Professor

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 aim of the research it was the study of the specificity of the GDR in patients with various pituitary tumors and the improvement of the assessment of the quality of life of patients after selective adenectomy of the pituitary with the help of therapy with genetically engineered growth hormone.

The object of the research 306 examined patients with pituitary adenomas were seen at the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Ya. Kh. Turakulov, from which 115 patients were selected for further study, and among them 13 patients who received Jintropin therapy - genetically engineering growth hormone.

The scientific novelty of the research is as follows:

the frequency of the GDR was substantiated, as well as the transition from GH deficiency to multiple deficiency of tropic hormones;

against a background of reduced quality of life of patients with pituitary adenomas with GHD, a significant decrease in QOL in patients with DGR against a decrease in GH and IGF-1, and an increase in BMI has been proven in a comparative aspect, the quality of life of patients with pituitary adenoma and without GDR;

for the first time, the results of the dynamics of the quality of life of patients after selective adenectomy of the pituitary gland during therapy with a genetically engineered hormone and compared with the group without replacement therapy were compared;

developed a scale for assessing the severity of GHD based on subjective and hormonal studies;

an algorithm for early diagnosis of DGR in adults has been developed, which made it possible to identify this category of patients at the earliest time of loss of the tropic pituitary function.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the diagnosis and clinic of growth hormone deficiency in adults with pituitary adenoma:

methodical recommendations were introduced «Hormones of the hypothalamic-pituitary system with growth hormone insufficiency» (Conclusion of the Ministry of Health No. 8 n-d / 72 of 04/04/2018). These guidelines allowed the organization of diagnostic systems for the clinic of growth hormone insufficiency in primary pituitary adenomas;

methodological recommendations «Diagnostics of growth hormone insufficiency in pituitary adenomas in adults and patient management tactics» were introduced (Ministry of Health Report No. 8 n-d / 72 of 04/04/2018). These guidelines allowed developing tactics to control the system of choice of therapy for pituitary adenomas in adults with growth hormone insufficiency before and after treatment;

The results of a study assessing the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adult patients with pituitary adenoma are implemented in practical health care, in particular, in the activities of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Ye.H.T.

regions (Conclusion of the Ministry of Health № 8 n-d / 136 from 06.20.2018). The obtained results allowed to improve the quality of treatment-and-prophylactic care, prevention of disability, the introduction into clinical practice of research results can be a variant marker of neuro-visualization of the tumor, in particular: in 56 patients, there was an increase in supra-infralerosyllose growth, supra-inflectally growth in 46.2% cases.

Structure and volume of the dissertation. The thesis work consists of an introduction, fave chapters, conclusions, a list of references. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST of PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю. Особенности нейроэндокринных и гормональных нарушений при дефиците гормона роста у взрослых с объемными образованиями гипоталамо-гипофизарной области // Журнал «Проблемы биологии и медицины». Ташкент, 2010, № 1. – С. 3–6 (14.00.00; № 19).

2. Шакирова М.Ю., Урманова Ю.М., Шек А.Б., Мадмусаева А.Р. Метаболические исходы дефицита гормона роста у больных с ишемической болезнью сердца // Журнал теоретической и клинической медицины, Ташкент, 2013, № 4 – С. 85–89. (14.00.00; № 3).

3. Шакирова М.Ю. Частота первичного и вторичного дефицита гормона роста у взрослых больных с различными образованиями sella-турки области // Журнал теоретической и клинической медицины, спецвыпуск, Ташкент, 2013. – С. 111-112. (14.00.00; № 3).

4. Урманова Ю.М., Бабаходжаева Ш.А., Шакирова М.Ю., Файзуллаев Р. Случай макроонкоцитомы гипофиза, осложненной пангипопитуитаризмом и рецидивом роста и метастазированием в головной мозг у подростка // Журнал теоретической и клинической медицины, Ташкент, 2014, № 6. – С. 174–176. (14.00.00; № 3).

5. Шакирова М.Ю., Урманова Ю.М. Эффективность терапии генно-инженерным гормоном роста Джинтропином у пациентов с аденомами гипофиза после селективной гипофизэктомии // Научно-практический Журнал Педиатрия, Ташкент, 2018, № . – С. 3–10. (14.00.00; № 16).

6. Shakirova M.Yu., Urmanova Yu.M. Clinical, neuroimaging and histological characteristics of non-functioning pituitary adenoma in patients with growth hormone deficiency // International Journal of Biomedicine, USA, 2018, September. (14.00.00; № 19).

7. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю., Рихсиева Н.Т., Ходжаева Ф.С., Абдувахабова М.Б., Турсункулов О.А. Гормональные нарушения у больных с неактивными аденомами гипофиза и дефицитом гормона роста // Журнал теоретической и клинической медицины, 2018, № 5. – С. 97–100. (14.00.00; № 3).

8. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю., Рихсиева Н.Т., Абдувахабова М.Б., Турсункулов О.А. Осложнения дефицита гормона роста у взрослых // Журнал теоретической и клинической медицины, 2018, № 5. – С. 100–104 (14.00.00; № 3).

II бўлим (II часть; II part)

9. Шакирова М.Ю., Урманова Ю.М. Диагностика и терапия недостаточности гормона роста у взрослых. Показания и противопоказания (обзор литературы) // Материалы Российской научно-практической

конференции Терапевтические проблемы пожилого человека / Журнал Вестник Санкт-Петербургской Государственной Медицинской академии имени И.И.Мечникова, 2008. – С. 168–174.

10. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю. Клинико-диагностические аспекты дефицита гормона роста и гипопитуитаризма у больных с различными образованиями sellarной области до и после лечения // Международный эндокринологический журнал, Украина, Донецк, 2010, № 5 (29) – С. 18–22.

11. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю. Случай сочетания функционально-неактивной аденомы гипофиза с гипопитуитаризмом и синдромом Марфана // Международный эндокринологический журнал, Донецк, 2011, № 1 (33) – С. 100–103.

12. Шакирова М.Ю., Урманова Ю.М., Шек А.Б., Мадмусаева А.Р. Гормональная и биохимическая характеристика больных с ишемической болезнью сердца и дефицитом гормона роста взрослых // Международный эндокринологический журнал, Донецк, 2013, № 6 (54) – С. 16–21.

13. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю., Алиева Д.А. Функциональное состояние гипофиз-гонады у мужчин с неактивными аденомами гипофиза и дефицитом гормона роста у взрослых // Международный эндокринологический журнал, Украина, 2014, № 3 (59). – С. 56–61.

14. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю., Алиева Д.А. Значение применения вопросника «Качество жизни взрослых с дефицитом гормона роста» у больных с неактивными аденомами гипофиза и с различными образованиями хиазмально-селлярной области в до и послеоперационном периоде // Международный эндокринологический журнал, Украина, 2014, № 2 (58). – С. 53–59.

15. Урманова Ю.М., Халимова З.Ю., Файзуллаев Р.Б., Шакирова М.Ю., Холова Д.Ш. Значение определения клинико-диагностических маркеров агрессивности неактивных аденом гипофиза // Международный эндокринологический журнал, Украина, 2015, № 6 (70) – С. 24–27.

16. Исмаилов С.И., Гроссман А.Б., Шакирова М.Ю., Урманова Ю.М. Нейроэндокринные и сердечно-сосудистые факторы риска у взрослых с гипофизарной недостаточностью гормона роста (обзор литературы). // Международный эндокринологический журнал, 2013, № 5 (53). – С. 97–104.

17. Исмаилов С.И., Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю., Усманов Х.Х., Аскарров Х.А., Эргашев Х. Нейроэндокринные нарушения у детей и подростков с объемными образованиями гипоталамо-гипофизарной области // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы нейрохирургии», Ташкент, 2008. – С. 23.

18. Urmanova Yu., Shakirova M. «Somatotrophic hormone insufficiency in patients with non-functional pituitary tumors». // Antalya-Turkey, Meeting of the European Neuroendocrine Association, 2008. ENEA Antalya-Turkey, Abstract Book P. 116.

19. Urmanova Yu., Shakirova M., Askarov Kh., Usmanov Kh. Clinical case of Turner Syndrome with microadenoma of hypohysis in 17 years old girl // Antalya-Turkey, Meeting of the European Neuroendocrine Association, 2008, ENEA-17-20

October, Abstract Book, PS 114. P. 154.

20. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю. Дефицит гормона роста у взрослых с объемными образованиями гипоталамо-гипофизарной области в до и постоперационном периоде // Материалы 1-го съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи, Ташкент, 2009. – С. 368-369.

21. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю., Махкамов К.Э. Дефицит гормона роста у взрослых с объемными образованиями гипоталамо-гипофизарной области // Материалы Всероссийской науч.-прак. конф. «Поленовские Чтения», 2009. – С. 302-303.

22. Urmanova Yu., Shakirova M. Growth hormone deficiency problem in adult patients with pituitary adenomas // 11th European Congress of Endocrinology, 25-29 April 2009, Istanbul, Abstract Book P. 218.

23. Urmanova Yu., Shakirova M. Somatotrophic hormone insufficiency (STI) and neuroendocrine disorders in adults with different pituitary tumors // Florence, Italy, Abstracts of the 13 th Congress of the European Federation of Neurological Societies, September 2009, Florence, Italy, Abstract Book P. 2756.

24. Ismailov S.I., Grossman A.B., Urmanova Yu.M., Shakirova M.Yu. The presentation of sellar and parasellar tumours in Uzbekistan // Praga, ECE, 22-27 April, 2010, Praga, Endocrine Society of Europe, Abstract Book P. 570.

25. Shakirova M.Yu., Urmanova Yu.M. Frequency of neuroendocrine disorders in patients with different pituitary adenomas // Praga, ECE, 22-27 April, 2010, Praga, Endocrine Society of Europe, P. 574.

26. Urmanova Yu.M., Shakirova M.Yu. Frequency of a postoperational hypopituitarism in patients with pituitary tumors after transnasalhypophysectomies // Praga, ECE, 2010, Endocrine Society of Europe, Abstract Book P. 575.

27. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю. Особенности до и постоперационного гипопитуитаризма у больных с аденомами гипофиза после трансназальной гипофизэктомии // Материалы 9^{ой} Всероссийской научно-прак.конф.посвященной памяти И.Я.Раздольского, И.С.Васюкина, А.В.Бондарчука, Санкт-Петербург. «Поленовские Чтения», Сб. тезисов, СПб., 2010. – С. 289.

28. Исмаилов С.И., Поуэлл М.П., Гроссман А.Б., Урманова Ю.М., Халимова З.Ю., Махкамов К.Э., Алиева Д.А., Наримова Г.Д., Шакирова М.Ю. Структура нейроэндокринных нарушений у больных с опухолями селлярной области до и после трансназальнойгипофизэктомии // Материалы 9^{ой} Всероссийской научно-прак.конф.посвященной памяти И.Я.Раздольского, И.С.Васюкина, А.В.Бондарчука, Санкт-Петербург. «Поленовские Чтения», Сб. тезисов, СПб., 2010. – С. 259.

29. Шакирова М.Ю. Неврологические нарушения у взрослых больных с дефицитом гормона роста при аденомах гипофиза // Материалы 9^{ой} Всероссийской научно-прак.конф.посвященной памяти И.Я.Раздольского, И.С.Васюкина, А.В.Бондарчука, Санкт-Петербург. «Поленовские Чтения», Сб. тезисов, СПб., 2010. – С. 296.

30. Shakirova M.Yu. Manifestation and clinical characteristics in patients with different pituitary adenomas / Belgium, ENEA-2010, Belgium, 2010. P. 325.

31. Ismailov S.I., Grossman A.B., Powell M.P., Khalimova Z.Yu., Urmanova Yu.M., Mahkamov K.E., Alieva D.A., Narimova G.D., Kholikova A.O., Nasyrova Kh.K., Alimukhamedova G.O., Shakirova M.Yu., Akbutaev A. Perspectives of neuroendocrinology and transphenoidal surgery development in patients with mass lesions of sellar region in the Republic of Uzbekistan // Belgium, European Neuroendocrine Association ENEA-2010, Belgium, Abstract Book 2010, P. 83.
32. Urmanova Yu.M., Shakirova M.Yu. Retrospective analysis of hypopituitarism rate in patients with different pituitary adenomas // Liege European Neuroendocrine Association ENEA-2010, Belgium, Abstract Book 2010, P. 84.
33. Urmanova Yu.M., Shakirova M.Yu. The rate of growth hormone deficiency and hypopituitarism in patients with sellar and parasellar tumors in Uzbekistan / Liege European Neuroendocrine Association ENEA-2010, Belgium, Abstract Book 2010, P. 85.
34. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю. Томографическая характеристика sellarной области гипофиза у больных с объемными образованиями гипоталамо-гипофизарной области // Материалы IV конференции с международным участием «Актуальные проблемы нейрохирургии», Ташкент. – С. 209-210.
35. Khalimova Z.Yu., Urmanova Yu.M., Magdieva E.R., Shakirova M.Yu. Diabetes Insipidus Rate before and after surgery in patients with different mass lesions of sellar region // Geneva, Switzerland 14th Congress of European Federation of Neurological Societies, EFNS 2010, Geneva, Switzerland Abstract Book, P. 1713.
36. Shakirova M.Yu. Evaluation of the questionnaire for revealing of GH deficiency in adults with various pituitary tumors // 13th European Congress of Endocrinology, Rotterdam, The Netherlands, ECE-2011, P. 158.
37. Urmanova Yu.M., Shakirova M.Yu. Frequency of secondary GH deficit in patients with acromegaly undergone radiation or surgical treatment // 13th European Congress of Endocrinology, Rotterdam, The Netherlands, ECE-2011, Abstract Book, 2011, P. 159.
38. Shakirova M.Yu. Structure of neuroendocrine disorders rate in patients with different pituitary adenomas (retrospective analysis) // 13th European Congress of Endocrinology, Rotterdam / The Netherlands, ECE-2011, Abstract Book, 2011, P. 163.
39. Urmanova Yu.M., Shakirova M.Yu. Growth hormone deficiency and neuroendocrine disorders in adults with different pituitary tumors // Vienna, ENEA. Abstract Book. 2012. P.166.
40. Ismailov S.I., Powell M.P., Khalimova Z.Yu., Urmanova Yu.M., Fayzullaev R.B., Alieva D.A., Shoraimova M.Z., Akbutaev A., Shakirova M.Yu. Case of re-growth of Cushing Disease with different neuroendocrine disorders in 40-years old man // Vienna, ENEA, Abstract Book. 2012. P. 168.
41. Aripova V., Shakirova M., Saydalieva G., Nagmutdinova D., Urmanova Yu., Murtazaeva L., Akbutaev A., Alieva D., Salakhova N., Kayumova N. Levothyroxine therapy in patients with secondary hypothyroidism in nonfunctional pituitary adenomas // 15th International and 14th European Congress of Endocrinology, ECE-2012, Florence, Italy, Abstract Book, P.1092.

42. Шакирова М.Ю. Функциональное состояние системы гипофиз-гонады у мужчин при различной степени ожирении, дисфункции гипоталамуса и неактивных аденомах гипофиза с дефицитом гормона роста взрослых // Поленовские чтения. Сборник тезисов, СПб., 2014. С. 125.

43. Shakirova M.Yu. The hormonal characteristics of patients with ischemic heart disease and growth hormone deficiency in adults / Sofia, Bulgaria, 16 Congress of ENEA, Abstract Book 2014, ID 74.

44. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю., Набиева И.Ф., Ходжаева Ф.С. Сравнительный анализ гормональных и метаболических нарушений у мужчин при неактивных аденомах гипофиза // Материалы 14 Всероссийской науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, Поленовские Чтения, 2015. С. 154.

45. Шакирова М.Ю., Бобоходжаева Ш.А., Урманова Ю.М. Два случая наблюдения подростков после трансназальной аденомэктомии объемного образования гипофиза с последующей терапией генноинженерным гормоном роста Джинтропином (Еврофарм) // Материалы 14 Всероссийской науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, Поленовские Чтения, 2015. С. 194.

46. Shakirova M.Yu., Saidnazarkhanova M.S., Urmanova Yu.M., Ochilova Yu., Khodgaeva F., Babakhodgaeva Sh. The frequency of growth hormone deficiency in patients with nonfunctional pituitary tumors / 17th Congress of European Neuroendocrine Association ENEA-2016, Italy. 2016 Abstract Book, ID P. 01-18.

47. Shakirova M.Yu., Saidnazarkhanova M.S., Urmanova Yu.M., Ochilova Yu., Gulyamova N., Rikhsieva N. The importance of questionnaire QoL-AGHD (KIMS) for the detection of growth hormone deficiency in adults with various pituitary tumors / 17th Congress of European Neuroendocrine Association ENEA-2016, Italy. 2016. Abstract Book, ID P. 01-26.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририясида таҳрирдан ўтказилди (26 ноябр 2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 12.12.2018 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,4. Адади: 100. Буюртма: № 372.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.