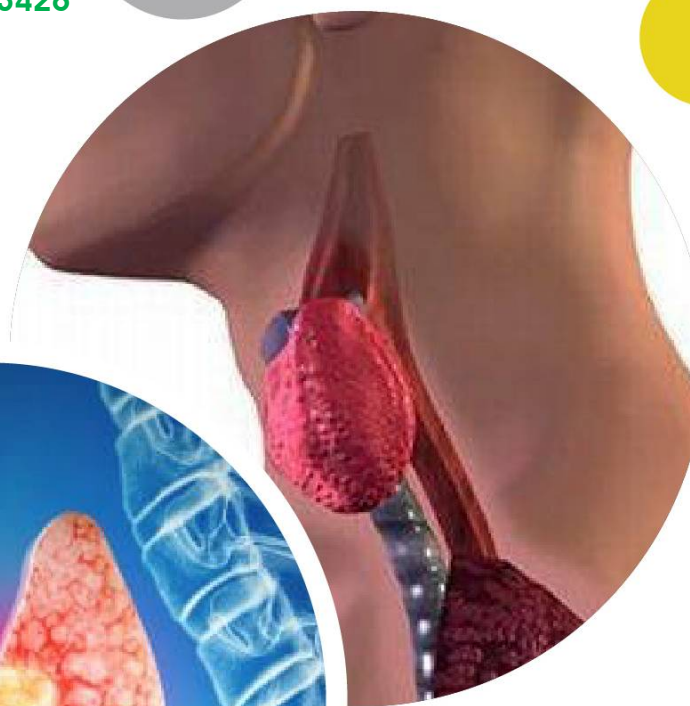




ISSN 2181-3426

Journal DOI: 10.26739/2181-3426



O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

ЦЕНТРАЛЬНО- АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

VOLUME 3

ISSUE 1

2023

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

3 ЖИЛД, 1 СОН

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 3, НОМЕР 1

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL
VOLUME 3, ISSUE 1

Учредитель:

Национальная
Ассоциация
эндокринологов
Узбекистана.

Tadqiqot.uz



ТОШКЕНТ-2023

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ | CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

№1 (2023) DOI <http://dx.doi.org/10.26739/2181-3426-2023-1>

Бош мухаррир:
Главный редактор:
Chief Editor:

Хайдарова Ф. А.
Заместитель директора РСНПМЦ
Эндокринологии по лечебной работе, главный
эндокринолог РУз, д.м.н., профессор

Бош мухаррир ўринбосари:
Заместитель главного редактора:
Deputy Chief Editor:

Халимова З. Ю.
Заместитель директора РСНПМЦ
Эндокринологии по науке, д.м.н.,
профессор

Маъсул котиб:
Ответственный секретарь:
Executive Secretary:

Каланходжаева Ш. Б.
Заведующая Учебного центра при
РСНПМЦ Эндокринологии, к.м.н.

Техник котиб:
Технический секретарь:
Technical Secretary:

Сиддиқов А.А.
РСНПМЦ Эндокринологии

ТАХРИРИЙ МАСЛАХАТ КЕНГАШИ | РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ | EDITORIAL BOARD

Т. Камалов

Заведующий Отделением гнойные осложнения
сахарного диабета, Республиканского
Специализированного Научно-Практического
Медицинского Центра Эндокринологии имени
академика Ё. Х. Туракулова
д.м.н.

М. Каримов

ГУ “РСНПМЦТ и МР”, руководитель
отдела гастроэнтерологии, д.м.н.,
Профессор

Д. Набиева

Ташкентская медицинская академия,
заведующая кафедрой факультетской и
госпитальной терапии №1 с курсом
профессиональных заболеваний, д.м.н.,
доцент

Н. Алиханова

Заведующая научного отдела Диабетологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

Г. Наримова

Заведующая отделением Тиреоидной патологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

Н. Юлдашева

Руководитель отдела патологии сетчатки и
зрительного нерва РСНПМЦ
Эндокринологии, д.м.н.

Ю. Урманова

Доцент кафедры эндокринологии с детской
эндокринологией ТашПМИ, д.м.н.

Н. Алимова

С.н.с. Отдела детской эндокринологии
РСНПМЦ Эндокринологии. Главный педиатр
эндокринолог МЗ РУз к.м.н

А. Садыкова

Учёный секретарь, к.м.н.

А. Холикова

Заведующая отделением нейроэндокринологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

А. Алиева

Заместитель главного врача по стационару
Республиканского специализированного научно-
практического медицинского центра
эндокринологии МЗ РУз имени академика
Я.Х.Туракулова, к.м.н.

Н. Садикова

Ташкентская медицинская академия,
доцент кафедры Внутренние болезни
№2, к.м.н.

А. Каримов

Руководитель отделения нейрохирургии
РСНПМЦ Эндокринологии, директор РСНПМЦ
Неврологии и Инсульта, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А. Алимов - Заместитель министра здравоохранения начальник Главного управления здравоохранения, д.м.н., профессор

С. Исмаилов - Ташкентский Медицинский Педиатрический Институт, заведующий кафедрой эндокринологии с детской эндокринологией; д.м.н., профессор

Д. Нажмутдинова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры Внутренние болезни №2, д.м.н., профессор

Ж. Аканов - ОФ “Казахстанское общество по изучению диабета”, Президент, к.м.н., главный внештатный эндокринолог г. Алматы, главный врач Центра Диабета МК “AAA”, член AASD, ISE

Ф. Бахритдинова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры Офтальмологии, д.м.н., профессор

М. Каттаходжаева - Ташкентский Государственный Стоматологический Институт, профессор кафедры акушерства-гинекологии, д.м.н., профессор

В. Мирзаде - Председатель Азербайджанской Ассоциации Эндокринологии, Диабетологии и Терапевтического Обучения, Заведующий кафедрой терапии Азербайджанского государственного Института совершенствования врачей им. А. Алиева, Председатель Научного Общества Эндокринологов Азербайджана, Пожизненный член Международной Диабетической Федерации, д.м.н., профессор

З. Камалов - Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией иммунорегуляции, д.м.н., профессор;

Э. Гроссман - Член академии медицинских наук Великобритании, Заслуженный профессор эндокринологии Оксфордского университета, Старший научный сотрудник Колледжа Грин Темплтон, профессор нейроэндокринологии Бартс и Лондонской школы медицины, Консультант эндокринолог Лондонского клинического центра эндокринологии

А. Шек - Руководитель лаборатории ИБС и атеросклероза РСНПМЦ Кардиологии МЗ РУз, д.м.н., профессор

Ф. Тураев - директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, д.м.н.

М. Пауэлл - Старший консультант нейрохирург Национальной больницы неврологии и нейрохирургии, Директор по образованию нейрохирургии в Великобритании, член комитета и экзаменатор Межвузовского совета по нейрохирургии Королевского хирургического колледжа

В. Панькив - Заведующий отделом профилактики, лечения сахарного диабета и его осложнений Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, эксперт МЗ Украины по эндокринологии, Заслуженный врач Украины д.м.н., профессор

Б. Даминов - Ректор Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, д.м.н., Профессор

Т. Хегай - Заведующая лабораторией геномно-клеточных технологий Института иммунологии и геномики человека АН РУз, д.м.н.

Е. Георгадзе - Профессор Национального института эндокринологии Тбилиси MD, PhD

Т. Саатов - Институт Биофизики и биохимии при НУ Уз, заведующий лабораторией Метаболизма, доктор биологических наук, профессор, академик АН РУз.

Р. Базарбекова - Председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», заведующий кафедрой эндокринологии КазМУНО, д.м.н., профессор

Л. Туйчиев - Ташкентская медицинская академия, заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней, д.м.н., профессор

А. Гадаев - Профессор кафедры внутренних болезней 3 Ташкентской медицинской академии, д.м.н.

Г. Рахимова - Заведующая кафедрой эндокринологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, д.м.н., профессор

Б. Шагазатова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры внутренних болезней №2, д.м.н.

Ш. Зуфарова - директор Республиканского центра репродуктивного здоровья населения, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии

ПАМЯТИ ИСМАИЛОВА САИДИГАНИХОДЖИ ИБРАГИМОВИЧА.....	6
1. Бакоева Н.М., Хайдарова Ф.А. ВЛИЯНИЕ KISS1 И BDNF НА РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ COVID-19.....	7
2. Шагазатова Б.Х., Кудратова Н.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ.....	14
3. Ju Seunghwan, Ismailov S.I., Shamansurova Z.M., Abdurakhmanov H.A, Xodjayeva F.S. PARATHYROID GLANDS: ANATOMO-PHYSIOLOGICAL ASPECTS AND HORMONES ACTION.....	25
4. Шагазатова Б.Х., Адилова Н.Ш. ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТОГО РИСКА ПОСЛЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ И БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ПРИ МОРБИДНОМ ОЖИРЕНИИ.....	38
5. Рахимова Г.Н., Парпиева Н.Н., Хусанов А.М., Тилляшайхова И.М., Нурматов А.Х. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.....	46
6. Айназарова З.А., Тахирова Ф.А., Туребекова З.М., Есемуратова З.Е., Бекмурзаева Э.Б., Алиханова Н.М., Уббиев Ж.Н., Бердыкулова Д.М., Акрамова Г.Г. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН В 2022 ГОДУ.....	54
7. Султанова Ш.Т., Алимов А.В., Фроянченко Г.А., Урманова Ю.М., Алиева Д.А. «ГОРМОНАЛЬНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И СПЕКТР МИКРОДЕЛЕЦИЙ У ХРОМОСОМЫ, ВКЛЮЧАЯ ФАКТОР АЗОСПЕРМИИ (AZF) У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ».....	62
8. Наримова Г.Ж., Кулимова Г.А. «РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ГРУПП В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ПРЕДИАБЕТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА».....	72
9. Хайдарова Ф.А., Инагамова Д.Т. «ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ЗНАЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ».....	79
10. Урманова Ю.М., Миртухтаева М.Б., Ходжаева Ф.С. «ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНВАЗИИ И МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРО И ГИГАНТСКИМИ НЕАКТИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГИПОФИЗА».....	89



Урманова Ю.М.,
Миртухтаева М.Б.,
Ходжаева Ф.С.

Ташкентский педиатрический медицинский институт
Республиканский Специализированный
Научно-Практический Медицинский Центр
Эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова

«ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНВАЗИИ И МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРО И ГИГАНТСКИМИ НЕАКТИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГИПОФИЗА»



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7920382>

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Оценка Ki-67 и p53 с помощью иммуногистохимии, обычно с моноклональным антителом MIB1, является обязательной для оценки пролиферации у пациентов, подвергнутых трансназальной аденомэктомии гипофиза.

Цель. Изучить прогностическое значение инвазии и маркеров пролиферации у пациентов с макро и гигантскими неактивными опухолями гипофиза.

Материал и методы. Всего было обследовано 272 больных с макро и гигантскими НАГ. Из 272 больных с НАГ в исследовании принимали участие проспективно 151 больных (мужчин и женщин)

Методы исследования включали в себя: 1) обще-клинические (исследование эндокринного, неврологического статусов), 2) инструментальные (периметрия на все цвета, глазное дно, острота зрения, 3) ЭКГ, КТ/МРТ турецкого седла и надпочечников, 4) УЗИ внутренних и половых органов и др.), 5) гормональные исследования крови (СТГ, ИФР-1, ЛГ, ФСГ, ПРЛ, ТТГ, АКТГ, пролактин, тестостерон, эстрадиол, прогестерон, кортизол и иммуногистохимические исследования.

Результаты. Наблюдаемая частота иммуноэкспрессии маркеров пролиферации составила 40%/50% для p53 ($\geq 3+$), 50%/60% для Ki-67 ($\geq 2+$). Опухоли с иммуноэкспрессией не менее 2 маркеров с высоким индексом пролиферации наблюдались в 54% когорты и расценивались как пролиферативные аденомы.

Заключение. Гигантские неактивные аденомы гипофиза часто сопровождаются инвазивным ростом в окружающие анатомические структуры (более 80% случаев), что является основным фактором, ограничивающим радикальность оперативного вмешательства и увеличивающим число рецидивов.

Ключевые слова: НАГ, гигантские аденомы гипофиза

Urmanova Yu.M.,
Mirtukhtaeva M.B.,
Khojaeva F.S.

Tashkent Pediatric Medical Institute
Republican Specialized Scientific and Practical Medical
Center for Endocrinology named by Acad. Yo.Kh. Turakulov

"THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INVASION AND MARKERS OF PROLIFERATION IN PATIENTS WITH MACRO AND GIANT INACTIVE PITUITARY TUMORS"

ANNOTATION

Relevance. The assessment of the KI-67 and P53 using immunohistochemistry, usually with monoclonal antibodies of MIB1, is mandatory for evaluating proliferation in patients subjected to transnasal adenomectomy of the pituitary gland.

Goal. To study the prognostic significance of invasion and markers of proliferation in patients with macro and giant inactive pituitary tumors.

Material and methods. In total, 272 patients with macro and giant naga were examined. Of the 272 patients with the naga in the study, 151 patients (men and women) took part in the study)

Research methods included: 1) general clinical (study of endocrine, neurological statuses), 2) instrumental (perimetry for all colors, eye bottom, visual acuity, 3) ECG, CT/MRI of the Turkish saddle and adrenal glands, 4) ultrasound of the internal and genitals, etc.), 5) hormonal blood tests (STG, IFR-1, LG, FSG, PRL, TSL, ACTH, prolactin, testosterone, estradiol, progesterone, cortisol and immunohymph hand-chemical studies.

Results. The observed frequency of immunoexpression of proliferation markers was 40%/50% for P53 ($\geq 3+$), 50%/60% for Ki-67 ($\geq 2+$). Tumors with immunoexpression of at least 2 markers with a high proliferation index were observed in 54% cohorts and regarded as proliferative adenomas.

Conclusion. Giant inactive pituitary adenomas of the pituitary gland are often accompanied by invasive growth in the surrounding anatomical structures (more than 80% of cases), which is the main factor that limits the radicality of surgical intervention and increases the number of relapses.

Keywords: NFPA, giant pituitary adenomas

Urmanova Y.M.,
Mirtukhtaeva M.B.,
Xo'jaeva F.A.

Toshkent pediatriya instituti
Akad. Y.H. To'raqulov nomidagi Respublika
ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

"GIPOFIZ BEZINING NOFAOL MAKRO VA GIGANT ADENOMALARIDA INVAZIYA VA PROLIFERACIYA MARKERLARINING PROGNOSTIK AHAMIYATI"

ANNOTATSIYA

Dolzarbligi. Ki-67 va p53 ni immunohistokimyo bilan baholash, odatda MIB1 bilan, gipofiz bezining transnazal adenomektomiyasidan o'tgan bemorlarda proliferatsiyani baholash uchun majburiydir.

Maqsad. Makro va gigant faol bo'lmagan gipofiz o'smalari bo'lgan bemorlarda invaziya va proliferatsiya belgilarining prognostik ahamiyatini o'rganish.

Materiallar va uslublar. Hammasi bo'lib, makro va ulkan nag bilan kasallangan 272 bemor tekshirildi. Nag bilan kasallangan 272 bemordan 151 bemor (erkak va ayol) tadqiqotda istiqbolli ishtirok etdi

Tadqiqot usullari quyidagilarni o'z ichiga oladi: 1) umumiy klinik (endokrin, nevrologik holatlarni o'rganish), 2) instrumental (barcha ranglar, fundus, ko'rish keskinligi uchun perimetriya, 3)

EKG, turk egarlari va buyrak usti bezlarining KT/MRI, 4) ichki va jinsiy organlarning ultratovush tekshiruvi va boshqalar), 5) gormonal qon tadqiqotlari (STH, IFR-1, LH, FSH, BPD, TSH, ACTH, prolaktin, testosteron, estradiol, progesteron, kortizol va immunohistokimyoviy tadqiqotlar.

Natijalar. Proliferatsiya belgilarining immunoekspressiyasining kuzatilgan darajasi p53 uchun 40%/50% ni tashkil etdi ($\geq 3+$), 50%/60% Ki - 67 uchun ($\geq 2+$). Kogortaning 54 foizida kamida 2 ta yuqori proliferatsiya indeksiga ega bo'lgan immunoekspressiyali o'smalar kuzatilgan va proliferativ adenomalar sifatida qabul qilingan.

Xulosa. Gigant faol bo'lmagan gipofiz adenomalari ko'pincha atrofdagi anatomik tuzilmalarga invaziv o'sish bilan birga keladi (holatlarning 80% dan ortig'i), bu jarrohlikning radikalligini cheklaydigan va relapslar sonini ko'paytiradigan asosiy omil.

Kalit so'zlar: NAG, gigant gipofiz adenomalari

Введение. Аденомы гипофиза в большинстве своем доброкачественные и их первые симптомы связаны с гиперсекрецией гормонов или с гипопитуитаризмом, когда происходит сдавление нормальной ткани гипофиза [10; 4]. Некоторые из этих опухолей могут быть связаны с признаками инфильтрации, деструкции и инвазии соседних тканей во время их развития, известных как инвазивные аденомы гипофиза. Впервые этот термин был предложен Джефферсоном [7; 8], которые считали эти аденомы локальными злокачественными опухолями. Однако, до сих пор нет четкого определения агрессивности. Некоторые авторы предполагают, что они часто являются рецидивирующими опухолями, имеющими большой объем, ускоренный рост, инвазию в соседние структуры и резистентность к мультимодальному (хирургическому, лучевому и фармакологическому) лечению [3; 13; 19; 12].

В 2004 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала аденомы гипофиза на типичные аденомы, атипичные аденомы или карциномы [12]. К сожалению, этот процесс классификации не устанавливает надежной связи с клиническим поведением или риском канцерогенеза. Некоторые типичные аденомы гипофиза демонстрируют агрессивный фенотип, а некоторые опухоли, считающиеся атипичными аденомами гипофиза, могут не рецидивировать или быть устойчивыми к фармакологическому лечению. Даже агрессивные нематастатические аденомы гипофиза могут иметь гистопатологические признаки, сходные с карциномами [22]. Эти опухоли следует диагностировать на ранней стадии, что требует тщательного клинического и рентгенологического мониторинга. В этих случаях следует рассмотреть протоколы интенсивного лечения.

Недавно Trouillas et al. [20] предложили прогностическую клинико-патологическую классификацию, которая учитывает как рентгенологические, так и гистологические параметры, и рекомендует следующую систему классификации: 1А, неинвазивная; 1В, неинвазивный и пролиферативный; 2А, инвазивный и непролиферативный; 2В, инвазивный и пролиферативный; 3, метастатический. Эти авторы [20] указали на предиктивную прогностическую ценность классификации, основанную на 8-летнем наблюдении. Роль клинического, радиологического и иммунного окрашивания маркеров пролиферации тканей на клинические исходы остается неясной, и предложенные категории опухолей нуждаются в подтверждении в долгосрочных исследованиях больших серий.

Оценка Ki-67 с помощью иммуногистохимии, обычно с моноклональным антителом MIB1, является обязательной для оценки пролиферации. Имеется предположение, что Ki-67 существенно не различается между гормоносекретирующими и несекретирующими опухолями гипофиза [14]. Методологические проблемы, трудности интерпретации и использование разных пороговых значений в разных исследованиях [17; 15] могут объяснить, почему интерпретация Ki-67 недавно была переформулирована, отойдя от порогового значения 3% в предыдущей классификации ВОЗ. опухолей гипофиза к оценке процента Ki-67-положительных ядер без точного отсечения в классификации ВОЗ 2017 г. Исследования NF-PitNET показали, что пролиферативный индекс Ki-67 остается вторым параметром в прогнозировании рецидива после вторжения в окружающие структуры [16].

Пролиферативный индекс Ki-67 и митотическая активность должны быть тщательно оценены в апоплексических PitNET, поскольку пролиферацию воспалительных клеток и клеток, окружающих некроз, не следует интерпретировать как пролиферацию опухолевых клеток. В этой ситуации следует, по возможности, оценить пролиферацию в хорошо сохранившихся участках опухоли и рассмотреть возможность использования дополнительной иммуномаркировки лимфоцитарным маркером для оценки доли воспалительных клеток среди Ki-67-реактивных клеток.

Несмотря на то, что мутация p53 очень редко выявляется в спорадических PitNET, ее накопление в ядре, обнаруженное иммуногистохимией, предполагает потенциальное агрессивное поведение опухолей гипофиза в предыдущих исследованиях, что привело к включению p53 в число критериев классификации «атипичная аденома» в предыдущей классификации ВОЗ. Тем не менее до сих пор нет однозначного мнения о его интерпретации при опухолях гипофиза, в том числе нефункционирующих [11; 18].

По данным Zakir JC¹, Casulari LA¹, Rosa JW²[21]., хотя у некоторых гипофизарных аденом может быть агрессивное поведение, подавляющее большинство доброкачественные. Есть все еще споры о прогнозирующих факторах относительно биологического поведения этих конкретных опухолей. Авторы подчеркнули, что параселлярная инвазия преобладает как сильный прогнозирующий фактор рецидива опухоли. Выраженный супраселлярный рост нужно рассмотреть как параметр инвазии и могло повлиять на прогноз.

Все вышеуказанное подчеркивает актуальность данного направления

Цель. Изучить прогностическое значение инвазии и маркеров пролиферации у пациентов с макро и гигантскими неактивными опухолями гипофиза.

Материал и методы. Всего было обследовано 272 больных с макро и гигантскими НАГ. Из 272 больных с НАГ в исследовании принимали участие проспективно 151 больной (мужчин и женщин), получавших лечение в отделении нейроэндокринологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии, и обратившихся в амбулаторию в период за 2020 - 2022 гг. Из них – мужчин - 85 (56,3%), женщин – 66 (43,7%), за которыми велось постоянное наблюдение в динамике. Средний возраст: мужчин составил 48,12 лет, женщин - 46, 15 лет Давность заболевания колебалась в пределах от 2 мес до 5 лет. 20 здоровых лиц соответствующего пола и возраста составили группу контроля.

По размеру аденом гипофиза пациенты проспективного (151 больных) наблюдения были распределены на 2 группы: 1 группа – больные с макро-НАГ – 55 лиц, 2 группа – больные с гигантскими НАГ – 96 лиц.

В таблице 2.1. дано распределение больных по полу и возрасту (данные проспективного исследования).

Таблица 2.1.

Распределение больных по полу и возрасту (проспективные данные, n = 151)

Возраст, лет	Число мужчин, n = 85		Число женщин n = 66	
	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр
13 лет	-	-	-	-
16 – 29	3	6	1	2
30-44	16	19	15	13
45-59	18	16	16	14
60-74	4	3	1	2
75 и старше	-	-	1	1
Всего: n = 151	41	44	34	32

Методы исследования включали в себя: 1) обще-клинические (исследование эндокринного, неврологического статусов), 2) инструментальные (периметрия на все цвета, глазное дно, острота зрения, 3) ЭКГ, КТ/МРТ турецкого седла и надпочечников, 4) УЗИ внутренних и половых органов и др.), 5) гормональные исследования крови (СТГ, ИФР-1, ЛГ, ФСГ, ПРЛ, ТТГ, АКТГ, пролактин, тестостерон, эстрадиол, прогестерон, кортизол (метод ИХЛА). Кроме того, постоперационный материал подвергался гистологической диагностике в РСНПМЦ Э МЗРУз имени акад. Ё.Х. Туракулова (кабинет гистологии).

Маркеры пролиферации Ki-67 и p53 были получены полуколичественным методом. Результаты считали положительными для случаев, когда p53 $\geq 3+$ (иммуноэкспрессия от 25 до 50% клеток), Ki-67 $\geq 2+$ (иммуноэкспрессия от 10 до 25% клеток) и c-erbB2 $\geq 2+$ (положительность в более 10% клеток) по локальным протоколам [14; 15].

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA_6. Вычислялись средняя арифметическая (M), стандартное отклонение среднеарифметической или ошибка средней арифметической из всех n повторностей (m). Достоверность различий в уровне между группами оценивалась по величине доверительного интервала и критерия Стьюдента (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Всего было выполнено 60 ТАГ (трансназальная аденомэктомия гипофиза) (к.м.н. Акбутаевым А.М., проф. Майклом Поуэллом из Великобритании). Повторные операции на гипофизе были выполнены 5 больным (7,3%), Лучевую терапию получили 5 (7,4%) больных и 1 – химиотерапию (1,5%).

Было проанализировано 20 иммунногистохимических исследований у 10 пациентов с макро-НАГ и 10 пациентов с гигантскими НАГ в сравнении с данными МРТ гипофиза.

Все срезы изображений МРТ были просмотрены. Инвазию кавернозного синуса рассматривали в случаях, когда объем опухоли занимал более 2/3 внутренней сонной артерии [11] или опухоли 3 и 4 степени по Knosp et al. [12] и Эдал и соавт. [13] классификаций соответственно. Инвазию клиновидной пазухи рассматривали в тех случаях, когда на МРТ была обнаружена эрозия дна sella-косты и/или прорастание опухолью клиновидной пазухи (степень 1 и 2 по Edal et al. [13]). Опухоли со значительным супраселлярным распространением (степень 4, Edal et al. [13]), вызывающие обструктивную гидроцефалию при тесном контакте с третьим желудочком и в непосредственной близости от ткани паренхимы головного мозга, также считались инвазивными.

В таблице 2 дано распределение больных по характеру образования селлярной области.

Таблица 2.

Распределение больных по характеру роста образования селлярной области

Диагноз заболевания	1 группа – больные с макро-НАГ – 55 лиц,	2 группа – больные с гигантскими НАГ – 96 лиц.
кровоизлияние в строму	5 (9,09%)	12 (12,5%)
параселлярная инвазия	42 (76,4%)	78 (81,3%)
супраселлярный рост	34 (61,8%)	67 (69,8%)
инфраселлярное расширение	44 (80%)	69 (71,9%)
расширение III желудочка	32 (58,2%)	57 (59,4%)
отрастание остаточной ткани опухоли после хирургического вмешательства	6 (10,9%)	9 (9,3%)

Примечание: НАГ – неактивная аденома гипофиза

Как видно из таблицы 2, что кровоизлияние в строму гипофиза встречалось в 5 (9,09%)/12 (12,5%) наблюдения, параселлярная инвазия – у 42 (76,4%)/78 (81,3%), супраселлярный рост – у 34 (61,8%)/67 (69,8%), инфраселлярное расширение – 44 (80%)/57

(59,4%), расширение III желудочка - 32 (58,2%)/57 (59,4%) наблюдениях соответственно в 1 и 2 группах. Рецидив роста опухоли после ТАГ встречался у 15 пациентов из 60 (25%).

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

В таблице 3 дана иммуногистохимическая характеристика исследуемых групп. Наблюдаемая частота иммуноэкспрессии маркеров пролиферации составила 40%/50% для p53 ($\geq 3+$), 50%/60% для Ki-67 ($\geq 2+$). Опухоли с иммуноэкспрессией не менее 2 маркеров с высоким индексом пролиферации наблюдались в 54% когорты и расценивались как пролиферативные аденомы.

Таблица 3

Иммуногистохимическая характеристика исследуемых групп

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

Далее были рассмотрены все рентгенологические оценки, а также изображения с момента постановки диагноза и в течение всего периода наблюдения. Было замечено, что более 80% опухолей считались анатомически инвазивными по диагнозу. Согласно клинико-патологической классификации, связь между анатомическими и патологическими классами выявила, что 4% были неинвазивными и непролиферативными опухолями (класс 1A), а 2% были неинвазивными и пролиферативными (класс 1B). Кроме того, 30%/20% опухолей из общей выборки были инвазивными и непролиферативными (уровень 2A), а 50%/60% были инвазивными и пролиферативными опухолями (уровень 2B). Метастатических опухолей не наблюдалось.

Обзор иммуногистохимического анализа показал, что из всех случаев 76 % были нуль-клеточными аденомами гипофиза.

Далее нами был выполнен корреляционный анализ связи показателей МРТ и иммуногистохимии. Максимальный диаметр опухоли был связан с более сильным иммуноокрашиванием для Ki-67 ($p = 0,009$), но не было обнаружено значимой связи для p53 ($p = 0,062$). Параселлярная инвазия присутствовала в более 80% случаев; однако инвазия не была связана с пролиферативными маркерами.

Супраселлярное вытяжение в той или иной степени наблюдалось у всех больных, кроме одного, поэтому сравнить группы по наличию или отсутствию супраселлярного вытяжения не представлялось возможным. Хотя был проведен статистический анализ для проверки влияния интенсивности иммунного окрашивания на маркеры пролиферации в группе пациентов с супраселлярным расширением, никакой связи обнаружено не было. Расширение до третьего

желудочка присутствовало в 64% опухолей и было связано с иммуноокрашиванием p53 ($p = 0,013$), но не было связано с иммуноэкспрессией Ki-67.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что у всех пациентов с гигантскими аденомами гипофиза. Отсутствие параселлярной инвазии ассоциировалось с более высокой частотой стабильности опухоли после лечения ($p = 0,0389$; остаток по Пирсону = +3). Однако параселлярная инвазия не была связана с такими исходами, как повторный рост/рецидив опухоли и излечение/уменьшение. Инфраселлярная инвазия и супраселлярное распространение не считались хорошими прогностическими маркерами клинического исхода. Тем не менее, была тенденция связывать отсутствие распространения на третий желудочек с большей вероятностью стабильности опухоли после лечения. Проллиферативные опухоли, но в основном те, которые классифицируются как степень 2В (инвазивно-пролиферативные), показали значительную связь с частотой повторного роста/рецидива опухоли ($p = 0,0127$), подтверждая, что эти поражения следует рассматривать как очень подозрительные на неопластическую пролиферацию.

Выводы. Гигантские неактивные аденомы гипофиза часто сопровождаются инвазивным ростом в окружающие анатомические структуры (более 80% случаев), что является основным фактором, ограничивающим радикальность оперативного вмешательства и увеличивающим число рецидивов.

Список литературы:

1. Botelho C. H. A., De Magalhães A. V., De Mello P. A., Schmitt F. C., Casulari L. A. Expression of p53, KI-67 and c-erb B2 in growth hormone- and/or prolactin-secreting pituitary adenomas. //Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2006;**64**(1):60–66. doi: 10.1590/S0004-282X2006000100013.
2. Buchfelder M. Management of aggressive pituitary adenomas: current treatment strategies. //Pituitary. 2009;**12**(3):256–260. doi: 10.1007/s11102-008-0153-z.
3. Central brain tumor registry of the United States 2007-2008. Central Brain Tumor Registry of the United States Statistical Report. 2008
4. Cottier J.-P., Destrieux C., Brunereau L., et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. //Radiology. 2000;**215**(2):463–469. doi: 10.1148/radiology.215.2.r00ap18463.
5. Edal A. L., Skjöldt K., Nepper-Rasmussen H. J. SIPAP—a new MR classification for pituitary adenomas. Suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. //Acta Radiologica. 1997;**38**(1):30–36. doi: 10.1080/02841859709171238.
6. Ferreira J. E. A., de Mello P. A., de Magalhães A. V., et al. Caracterização clínica e imunoistoquímica dos adenomas clinicamente nao-funcionantes de hipófise. //Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2005;**63**(4):1070–1078. doi: 10.1590/s0004-282x2005000600029.
7. Jefferson G. Extrasellar extensions of pituitary adenomas. // Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1940;**33**:433–458.
8. Jefferson G. The Invasive Adenomas of the Anterior Pituitary. 2nd. Springfield, Ill, USA: Charles C. Thomas; 1972.
9. Knosp E., Steiner E., Kitz K., Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. //Neurosurgery. 1993;**33**(4):610–618. doi: 10.1227/00006123-199310000-00008.
10. Kovacs K., Horvath E. Pathology of pituitary tumors. // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1987;**16**(3):529–551.
11. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, Drouin J. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. // Cell. 2001;104(6):849–859. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00282-3.
12. Lloyd R. V., Kovacs K., Young W. F., Jr., et al. Pituitary tumours: introduction. In: DeLellis R. A., Lloyd R. V., Heitz P. U., Eng C., editors. //Tumours of the Pituitary, Chapter 1. Pathology

- and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, Paris: World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press; 2004. pp. 10–13
13. McCormack A. I., Wass J. A. H., Grossman A. B. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. // *European Journal of Clinical Investigation*. 2011;**41**(10):1133–1148. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02520.x.
 14. Molitch, M. E. Pituitary incidentalomas // *Endocr metab clin north am.* - 2013. Vol. 26. - P. 725-740.
 15. Nagasaka, T. / Sarcomatous transformation of pituitary adenoma after bromocriptine therapy. // *Hum pathol.* -1998.-Vol. 29, №2.-P. 3-190.
 16. Newton, D. R. Management of pituitary adenomas // *FJ.N.R.* 2009. - Vol. 10. - P. 949-954.
 17. Nishioka H¹, Hara T², Nagata Y³, et al./Inherent Tumor Characteristics That Limit Effective and Safe Resection of Giant Nonfunctioning Pituitary Adenomas. // *World Neurosurg.* 2017 Oct;**106**:645-652. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.043. Epub 2017 Jul 19.)
 18. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Tsai JP, Couture C, Gauthier Y, Drouin J. Tpit determines alternate fates during pituitary cell differentiation. // *Genes Dev.* 2003;**17**(6):738–747. doi: 10.1101/gad.1065703.
 19. Raverot G., Castinetti F., Jouanneau E., et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. // *Clinical Endocrinology*. 2012;**76**(6):769–775. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04381.x.
 20. Trouillas J., Roy P., Sturm N., et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. // *Acta Neuropathologica*. 2013;**126**(1):123–135. doi: 10.1007/s00401-013-1084-y
 21. Zakir JC¹, Casulari LA¹, Rosa JW², et al./Prognostic Value of Invasion, Markers of Proliferation, and Classification of Giant Pituitary Tumors, in a Georeferred Cohort in Brazil of 50 Patients, with a Long-Term Postoperative Follow-Up. // *Int J Endocrinol.* 2016;2016:7964523. doi: 10.1155/2016/7964523. Epub 2016 Aug 18)
 22. Zemmoura I., Wierinckx A., Vasiljevic A., Jan M., Trouillas J., François P. Aggressive and malignant prolactin pituitary tumors: pathological diagnosis and patient management. // *Pituitary*. 2013;**16**(4):515–522. doi: 10.1007/s11102-012-0448-y

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

3 ЖИЛД, 1 СОН

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 3, НОМЕР 1

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

VOLUME 3, ISSUE 1

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC the city of Tashkent,

Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz

Phone: (+998-94) 404-0000

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz

ООО Тадqiqot город Ташкент,

улица Амира Темура пр.1, дом-2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz

Тел: (+998-94) 404-0000