

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**НАСИРОВА ХУРШИДАХОН ҚУДРАТУЛЛАЕВНА**

**БЕПУШТЛИК МОДУЛЯТОРЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИНИ ЎРГАНИШ  
ВА ГИПОФИЗ АДЕНОМАЛАРИДА ҲОМИЛАДОРЛИКНИ ОЛИБ  
БОРИШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)**

<b>Насирова Хуршидахон Кудратуллаевна</b> Бепуштлик модуляторларининг аҳамиятини ўрганиш ва гипофиз аденомаларида ҳомиладорликни олиб боришни такомиллаштириш.....	3
<b>Насырова Хуршидахон Кудратуллаевна</b> Изучение роли модуляторов фертильности и совершенствование ведения беременности при аденомах гипофиза.....	33
<b>Nasirova Khurshidakhon Kudratullaevna</b> Studying the role of fertility modulators and improving pregnancy management in pituitary adenomas.....	63
<b>Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати</b> Список опубликованных научных работ List of published scientific works .....	67

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**НАСИРОВА ХУРШИДАХОН ҚУДРАТУЛЛАЕВНА**

**БЕПУШТЛИК МОДУЛЯТОРЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИНИ ЎРГАНИШ  
ВА ГИПОФИЗ АДЕНОМАЛАРИДА ҲОМИЛАДОРЛИКНИ ОЛИБ  
БОРИШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.DSc/Tib360 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент Педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.  
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Хайдарова Феруза Алимовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Рахимова Гульнора Нишановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Курбанов Джахонгир Джамалович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**А.И.Евдокимов номидаги Москва давлат тиббиёт – стоматология университети (Россия Федерацияси)**

Диссертацияси ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашинг «14» август 2021 й. соат 10<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (769 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, г. Тошкент, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «1» август куни тарқатилди (2021 йил «1» август даги 2 рақамли реестр баённомаси).



**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**Д.Қ. Нажмутдинова**

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

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Пролактинома - туғиш ёшидаги аёлларда энг кўп учрайдиган касалликлардан бири ҳисобланади. Қатор тадқиқотчиларнинг маълумотларига кўра «...ҳомиладорликни асоратли кечишига ва перинатал касалликларга ҳамда ўлимга олиб келувчи кўп сонли сабаблар орасида онадаги мавжуд эндокрин патологиялар етакчи ўринлардан бирини эгаллайди...»<sup>1</sup>. Меъёрида кечаётган ҳомиладорликда ҳам гипофиз қатор ўзгаришларга учрайди. Унинг барча даврларида гипофиз катталашиб боради ва сўнги ойларида 600-700 мг бўлиб, гестациядан олдинги даврга нисбатан оғирлиги 30% га ошади. Гипофизнинг касалликлари, шу жумладан гормонал фаол аденомалар онага ҳам болага ҳам бирдек муаммолар туғдириши мумкин. Иккинчи томондан гипофизни мавжуд касаллигига ҳомиладорлик ҳам таъсир кўрсатиши, хусусан аденомани катталашшига сабаб бўлиши, касалликни эрта аниқлашни мураккаблиги нафақат тиббий, балки ижтимоий-иқтисодий муаммо эканлигини белгилайди.

Жаҳонда гипофиз аденомаси мавжуд ҳомиладорлар ва эндокрин бепуштлиқ аниқланган беморларни олиб боришни такомиллаштириш бўйича қатор илмий изланишлар олиб борилмоқда. Гипофиз аденомаси (пролактинома ва гипофизни фаол бўлмаган аденомаси) аниқланган туғиш ёшидаги аёлларда гипоталамо – гипофизар гонад ўқи кўрсаткичларини аниқлаш, шунингдек турли хил аденомаларда, ёшга, гормонал негизга, тухумдон захираси ҳолатига боғлиқ ҳолда ингибин, активин, антимюллер гормонлари каби фертилик модуляторларининг прогностик аҳамиятини баҳолаш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт ходимлари олдида соҳани, шу жумладан эндокринология йўналишини янада мукамаллаштириш ва халқаро стандартлар талабларига мослаштириш борасида қатор вазифалар қўйилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳолининг турли қатламлари орасида гипофиз аденомасига чалинган ҳомиладорларда асоратларни, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини замонавий тиббий технологиялардан фойдаланган ҳолда камайтириш, шунингдек, касалликларни ташхислаш ва даволашни мукамаллаштириш, ҳаёт давомийлигини узайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513 сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»,

<sup>1</sup> Melmed S. Pituitary tumours secreting growth hormone and prolactin / Melmed S., Braunstein J.S., Chang R.G. // Ann. Intern. Med. -2013. - Vol. 105. - P.238-253.; Максимова А. В. с соавт.2011; Мосягина И. В., 2013, Халимова З. Ю., 2016

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



2019 йил 7-майдаги ПФ-4295 сон «2019-2021 йилларда Республика аҳолисига эндокринологик ёрдамни кўрсатишни такомиллаштириш миллий дастурини тасдиқлаш тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590 сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.**

Дунёнинг турли етакчи марказларида гипофиз аденомасини тарқалиши, уларнинг молекуляр ривожланиш механизми, ташхис ва даволаш усулларини баҳолаш ҳамда асоратлар ривожланишини ўрганишга қаратилган илмий изланишлар олиб борилган. Бунга қуйидагиларни мисол қилиб келтириш мумкин: Section on Medical Neuroendocrinology, The Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Child Health and Human Development, National Institutes of Health (Bethesda, АҚШ); Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, Nutrition, and Internal Medicine, and Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, АҚШ); Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, University of Ancona and the Division of Internal Medicine, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino (Италия); Department of Imaging, St Bartholomew's Hospital, Barts Health (London, Буюк Британия); Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Diabetes, University Hospital, University of Würzburg (Würzburg, Германия); Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University of Würzburg (Würzburg, Германия); Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Birmingham Health Partners (Birmingham, Буюк Британия); Department of Endocrine Surgery, Endocrine and Metabolism Institute, Cleveland Clinic (АҚШ); Centre for Endocrinology and Metabolism, Hudson Institute of Medical Research and Department of Endocrinology, Monash Health (Clayton, Австралия); Division of Abdominal Imaging and Intervention, Department of Radiology, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital (Boston, АҚШ); Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Saskatchewan (Saskatoon, Канада); Cancer Diagnosis and Pathology Research Group, Kolling Institute of Medical Research (Sydney, Австралия).

М.Р. Gillam ва ҳаммуаллифлар қатор кузатувларни таҳлил қилиб 31% ҳомиладорларда макропролактиномаларнинг ўсиши кузатилганлиги ва у бош оғриғи ҳамда кўриш майдонининг бузилиши билан кечишини аниқлаганлар. Шу билан бир қаторда ҳомиладорликка қадар жаррохлик амалиёти ёки нур терапияси ўтказилган бўлса юқорида айтилган белгилар атиги 2,8% аёлларда

кузатилган. Халқаро эндокринологлар илмий жамияти гиперпролактинемия (ГПРЛ) негизида аниқланган аёллар ҳомиладор бўлгандан кейин дархол допамин агонистларини қабул қилишни тўхтатишни огоҳлантириш лозимлигини тавсия қиладилар (Л.К. Дзеранова ва ҳаммуаллифлари 2012; И.А. Иловайская, 2011й; S. Melmeed et al., 2011). Айрим олимлар фикрича (М.Е. Molitch, 2011) ўсма сабабли юзага келган ГПРЛ, айниқса макроаденомаларда ҳомиладорлик даврида унинг ўсиш хавфи 20-30% га етади. Шу сабабли ўсма инвазив ўсиш хусусиятига эга бўлса ёки кўриш нерви хиазмасига таъсир қила бошласа допамин агонистлари билан даволашни давом эттириш мақсадга мувофиқ. Қонда пролактин кўрсаткичи меъёр даражасида бўлган соғлом ва ГПРЛ олдиндан мавжуд бўлиб, айниқса, у ўсма сабабли юзага келганларда ҳомиладорлик даврларида пролактин кўрсаткичлари бир биридан бирмунча фарқ қилиши ушбу жараёни ўрганган айрим муаллифлар томонидан кўрсатилган (Л.К. Дзеранова ва ҳаммуаллифлар, 2011й). Ўсма ўсиш жараёнини эрта ташхислаш ва она-йўлдош-ҳомила тизимида бузилишни, шунингдек гестация даврида ҳамда унинг ривожланиши ва фаоллик кўрсатишига салбий самарасини камайтириш мақсадида ҳомиладорлик даврида бромокриптин дозасини титрлаш ҳамда пролактин кўрсаткичларини мониторинг қилиб бориш лозим. Айрим тадқиқотларда (D. Maiter et al., 2016) ҳомиладорлик тасдиқлангандан кейин пролактинома мавжуд аёлларда дофамин агонистларини қабул қилишни тўхтатиш, кўрув майдонини оддий текширувдан ўтказиш ва кучли бош оғриқлари ёки кўрув майдонида ўзгаришлар бўлганида бош мияни контрастсиз магнит резонанс томографиясини (МРТ) амалга оширишни тавсия этишади. Айрим кузатувчиларнинг таъкидлашича (Karaca Z, et al., 2010) ҳомиладорларда гиперпролактинемиянинг мавжудлиги гестацияда, туғиш жараёнида, туғишдан кейинги даврда асоратлар сонини кўпайишига сабаб бўлади. Пролактиномали ҳомиладорларни олиб бориш тавсияномалари йўриқномаси (Yenidnya Yalin et al., 2018) бўйича, пролактиномали ҳомиладорлар назорат остида бўлишлари зарур, ҳомиладор булишлари маълум бўлиши билан дофамин агонистлари билан давони тўхтатишлари керак, лекин макроаденомали баъзи беморларда, айниқса, ўсма инвазив бўлса ёки кўрув нерви кесишмаси томон ўсаётган булса, бутун ҳомиладорлик вақтида дофамин агонистларини давом эттириш зарур.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** АҚШ ва Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти илмий марказлари халқаро эксперт гуруҳлари томонидан ўтказилган глобал текширув якунларига кўра жаҳонда бирламчи ва иккиламчи бепуштликнинг тарқалиши ўрганилган. Қатор хорижий мамлакат олимлари томонидан гипофиз ўсмалари мавжуд беморларда репродуктив фаолият ҳолати ўрганилган (М.Е. Molitch et al., 2016., S. Melmeed et al., F. Casanueva, A. Hofman et al., 2011., E.V. Verlamob, J.M. Hinojosa-Amaya, M. Fleseriu 2019) ва унинг ўлчамлари ҳамда хусусиятларига боғлиқ бўлмаган ҳолда аксарият ҳолларда касалликнинг бошланғич белгиси турли даражадаги репродуктивликнинг бузилиши, яъни либидонинг сусайишидан бепуштликгача бўлиши мумкинлигини аниқлаганлар. Лекин, кўп сонли ҳомиладорларнинг (764 беморлар) 2,4% да, 238 илгари муолажалар қабул қилмаган макроаденомали

беморларда симптоматик (физиологик) 21% катталашини кузатилган (N. Musolino, M. Bronstein, 2010). Кўп ҳолларда аденомани ўсиши ҳомиладорликга қадар даволаш давомийлиги 1-2 йилдан узоқ бўлмаган макроаденомаларда кузатилган. Ҳозирги вақтда аёллар ҳамда эркекларда репродуктив тизимнинг турли хилдаги фаолияти бузилишини ташхислашни юқори ахборотли ва ишончли маркерларини излашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. A. Kondi – Rafiti ва ҳаммуаллифлар (2013) ва S. Muttu Krishna (2003) маълумотларига кўра аёлларда тухумдон фаолиятини баҳолашда трансформацияловчи ўсиш омили (ингибин А ва В, активин, антимюллер гормони (АМГ)) шундай ишончли маркерлардан бўлиши мумкин. Маълумки улар фолликулогенезда фаол иштирок этади ва ҳомиладорликда репродуктивликнинг ишончли маркери ҳисобланади.

Ҳозирда, Ўзбекистон Республикасида ҳомиладорларда ва бепуштликка чалинган аёлларда гипофиз ўсмаларини диагностик ва даволовчи аспекти, муаммолари етарлича ўрганилмаган. Бу касалликни юқори технологик усуллар билан ташхислаш ва даволаш масалаларида бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилган (Халимова З.Ю., Холова Д.Ш.). Аммо Ўзбекистонда бепуштлик ва ҳомиладорлик даврида гипофиз аденомаларида трансформацияловчи ўсиш факторларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар жуда кам бўлиб, ингибин, активинларнинг иммунофермент таҳлил тадқиқотларини ўтказиладиган лабораториялар ҳам деярли йуқ. Куплаб лабораторияларда юқори технологик ускуналар ва малакали лаборантлар етишмайди.

Таъкидлаш жоизки, бепуштлик ва ҳомиладорлик даврида овариал резервни ўрганиш бўйича таклиф килинган тадқиқот, айнан ингибин А ва В, активин АМГ ни текшириш юртимизда тиббиёт амалиётида хали қўлланилмаган. Ҳозирги кунда, ҳомиладорлик даврида триместрларга боғлиқ ҳолда тухумдонларнинг трансформацияловчи ўсиш факторларини ўрганишга қаратилган изланишлар йуқ. Шуларга асосланган ҳолда, бу гуруҳ беморларда эрта ташхис, даволаш ва касаллик истиқболини аниқлаш усулларини мукаммаллаштириш лозим.

Юқорида келтирилган далиллар шуни курсатадики, гипофиз ўсмаларини ўрганиш клиник эндокринологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда ва хали хал этилмаган, мунозарага сабаб буладиган муаммолар бу тадқиқотнинг илмий ва амалий жихатдан зарур эканлигини тасдиқлайди. Ўтказилган таҳлил гипофиз ўсмаларида репродуктив фаолиятни этиопатогенезини, шунингдек, гормонал сезувчан, жумладан, гипофиз ва репродуктив аъзоларда кўп сонли гиперпластик жараёнлар юзага келиш механизмларини ўрганишни долзарб муаммо эканлигини тасдиқлайди.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №ПЗ-20170928355 «Нейроэндокрин тизимини солиштирма ва эрта ташхислашнинг юқори



технологик усулларни ишлаб чиқиш» (2018-2020 йй) грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** гипофиз аденомаси мавжуд беморларда фертиллик предикторларини аниқлаш ёрдамида аёлларда репродуктив фаолиятни яхшилаш ва ҳомиладорликни кузатиб боришни мувофиқлаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

пролактинома (ПРЛ) мавжуд аёлларда гипоталам – гипофизар – гонад ўқи ҳолати ва фертиллик предикторларини (менархий ёши, никоҳдан ўтган вақтдаги аёл ёши, менструал ҳолати (МХ), туғруқлар сони ҳамда ҳомиладорлик кечиши, неонатал натижалар) баҳолаш;

гипоталам-гипофизар-гонад ўқи кўрсаткичларини ва фаол бўлмаган гипофиз аденомаси (ФГА) мавжуд бемор аёлларни репродуктив ҳолатини баҳолаш;

эндокрин бепуштлик бўлган аёллардаги пролактиномаларда клиник, визуализация (тухумдон ва бачадонни ультратовуш ёрдамида текшириш, ГГГО ларни МРТ, МСКТ текширувларидан ўтказиш, гормонлар, жумладан, трансформацияловчи ўсиш омилини аниқлаш;

гипофизнинг турли аденомаларида фертиллик модуляторларини (ингибин, активин, антимюллер гормонлари) ёшга, гормонал фонга, овариал захира ҳолатига боғлиқ ҳолда прогностик аҳамиятини баҳолаш;

гипофиз аденомаларини даволаш усулларидан (дорилар, жарроҳлик ва ҳар иккала усул биргаликда қўлланилганда) келиб чиқиб репродуктивлик оқибатини асослаш;

гипофиз аденомаси бўлган аёлларни бепуштликда ва ҳомиладорлик пайтида юритиш алгоритминини ишлаб чиқиш. Ушбу гуруҳ беморлар учун фертиллик алгоритм ва ҳомиладорликни олиб бориш тамойилини яратиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида 2011 йилдан 2020 йилгача бўлган даврда Республика эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида амбулатория ва шифохона шароитида даволанишда бўлган пролактинома ҳамда гипофизнинг фаол бўлмаган аденомаси аниқланган эндокрин бепуштлиги бўлган ва ҳомиладорлик давридаги 250 та 17-37 ёшдаги беморлар ва 20 та қайд этилган ёшдаги соғлом аёллар олинган.

**Тадқиқот предмети** сифатида биокимёвий, гормонал текширишлар учун беморларнинг қон зардоблари олинган.

**Тадқиқот усуллари:** Тадқиқотда клиник-биокимёвий (тана вазни индекси, қонда кальций, витамин Д3, умумий қон таҳлили), гормонал(пролактин, ФСГ, ЛГ, прогестерон, эстрадиол, тестостерон, ТТГ, эркин Т4, ингибин А, ингибин В, активин, антимюллер гормони), инструментал (ҳайз циклини 11, 14, 16 кунлари фолликулометрияси билан бачадон ва тухумдонлар УТТси), нейровизуал (нейроофтальмологик, рентгенологик, гипофиз МРТ/МСКТ текширувлари) ва статистик текширув усуллардаги фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

илк бор гипофиз аденомаларида инфертилликнинг туртки механизми йўлга қуйилиб гиперпролактинемик гипогонадотроп гипогонадизм натижасида ингибин В ва АМГ лар миқдори камайиши асосланган;

илк бор пролактиномаси мавжуд бўлган хомиладорларнинг I триместри патологиялари ва туғруқдан кейинги эрта асоратларнинг муҳим предикторлари, яъни, активин ва прогестерон орасида ( $r=-0,81$ ), ингибин А ва эстрадиол орасида ( $r=-0,673$ ) кучли ишончли манфий боғланиш аниқланган;

илк бор Пирсон бўйича корреляцион анализ асосида нофаол гипофиз аденомаси бўлган аёлларда ҳосила ўлчамидан қатъий назар ингибин А ва фолликулостимулловчи гормон орасида кучли мусбат корреляцион боғлиқлик асосида ( $r=0,8$ ) бепуштлиқ хавфининг сезиларли даражада юқори бўлиши аниқланган;

илк бор пролактиномада эстрадиол ва ингибин А орасидаги нисбий коэффициент  $<2$  ҳамда нофаол гипофиз аденомасида  $<15$  эканлиги ишлаб чиқилди, бу эса ўз навбатида, преэклампсия, туғруқдан кейинги қон кетиш ва фетоплацентар етишмовчилик кўринишидаги хомиладорлик асоратларини муҳим диагностик мезонлари асосланган;

илк бор эстрадиол/ингибин А нисбати  $<1,4$  бўлган пролактиномали аёлларда хомиладорликнинг II-III триместрида преэклампсия ва туғруқдан кейинги патологиялар ривожланиш эҳтимоли юқорилиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

илк бор турли хил фертил бузилишлар бўлган ХСС ўсма мавжуд аёлларда фертиллиқнинг индукциясига эришиш учун клиник-гормонал кўрсаткичлардан келиб чиқиб яратилган 4-схемали даволашдан фойдаланиш лозим;

илк бор хомиладорликнинг I триместрида прогестерон/активин нисбати  $<1,4$  бўлган пролактиномали аёлларда ушбу кўрсаткичга хомилани эрта муддатларда йўқотишни потенсиал хавфи сифатида қараш лозим;

хиазмо-селляр соҳада фаол ва фаол бўлмаган ўсмалар бўлган фертил ёшдаги аёлларда хомиладорлик ва туғруқ якунининг ижобий натижасига эришиш учун беморларни тавсия этилган қадам-бақадам олиб бориш алгоритмидан фойдаланиш керак;

гипофиз аденомаси мавжуд фертил ёшдаги аёлларни оптимал олиб бориш тамойилига амал қилиш, хомиладорлик ҳамда туғруқларни ниҳояси ижобий бўлиши учун албатта маълумотларни компютер базасига киритиш, хомиладорлик даврида асоратларни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш ҳамда уларни самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, клиник, биокимёвий, гормонал, инструментал, визуализацион усуллардан фойдаланилганлиги, давомли кузатувда бўлган беморларнинг етарлича сони, тадқиқот натижаларини кўп томонлама таҳлил қилиш, олинган маълумотларга тўғри статистик ишлов бериш, оқилона баҳолаш ҳамда уларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққослаш, хулосалар ва натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлашганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти:** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти анамнезидаги хавф омилларини, лаборатор-асбобий текширишлар ва клиник белгиларни таҳлил қилиб пролактинома/нофаол бўлмаган гипофиз аденомаси мавжуд аёллардаги касалликка

хомиладорлик даврида ўз вақтида ташхис қўйиш ва зарурат бўлганда клиник кечишини монанд коррекциялаш ҳамда туғруқдан кейинги даврида кузатиш, гестация даврида гиперпролактинемия синдроми кузатилишига аввало акушерлик ва пренатал касалликлар юзага келиш хавфи нуқтаи назаридан ёндошиш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти хомиладорлик даврида гипофиз аденомаси мавжуд аёлларнинг компютер захирасини яратиш, уларнинг ҳолатини динамик кузатиш, касаллик асоратларини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш ҳамда унинг самарадорлигини баҳолаш. Пролактинома/нофоол бўлмаган гипофиз аденомасини клиник типларини қўлланилган клиник-лаборатор ташхислаш мезонлар ёрдамида алоҳида олинган ҳар бир беморда аниқлаш мумкин. Хиазмал-селляр соҳадаги гормонал фаол ва фаол бўлмаган ўсмалар аниқланган фертил ёшдаги аёлларда хомиладорликда туғруқ жараёнини олиб боришни муқобил тамойили яратилган. Хомиладорлик даврида ушбу гуруҳ беморлар акушер гинеколог ва эндокринологларнинг мунтазам малакали кузатувларида имкониятларини яратади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Хомиладорлардаги гипофиз аденомасида фертилик модуляторлари ролини ўрганиш ва хомиладорликни олиб боришни такомиллаштириш бўйича олинган натижалар асосида:

хомиладорлик ва гипофиз безларини мониторинг ва даволаш масалалари ишлаб чиқилган «Хомиладорлик ва гипофиз безлари: мониторинг ва даволаш масалалари» мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 17 июндаги 8н-д/74 - сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома гипофиз бузилишлари мавжуд хомиладор аёлларни мониторингини ва даволашни тадқиқ этиш имкониятини яратган.

пролактиномали аёлларда эндокрин бепуштлиқ диагностикаси ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқилган «Пролактиномали аёлларда эндокрин бепуштлиқ диагностикаси ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни Сақлаш вазирлигининг 17 июн 2020 йилдаги 8н-д/74 - сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома пролактинома аниқланган эндокрин бепуштлиқ мавжуд аёлларни замонавий ташхислаш ва даволаш имконини яратган.

гипофиз аденомаси клиник ва биокимёвий, гормонал, визуализацион хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар Наманган, Фарғона, Андижон ва Самарқанд вилоят эндокринология диспансерларининг амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 30 июндаги 08-09/7174-сон маълумотномаси). Тавсияларни жорий этилиши гипофиз аденомани эрта ташхислаш, монанд даволаш усулини танлаш, ногиронлик ва асоратлардан ўлим хавфини камайтириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, шунингдек даволаш учун кетаётган маблағни тежаш имконини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми:** Диссертация кириш, етти боб, хулоса, адабиётлар рўйхати ва илова қисмларидан иборат. Диссертация ҳажми 176 саҳифадан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида амалга оширилган тадқиқотнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга бўлган талаб асослаб берилган, илмий ишнинг объекти ва предмети тавсифланган, мазкур изланишнинг республика фан ҳамда технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Эндокрин бепуштлик ва гипофиз аденомалари. Бепуштлик, унинг шакллари ва учраш даражаси. Ҳомиладорлик ва гипофиз аденомалари. Эндокрин бепуштликда фертилик модуляторлари ролига замонавий қарашлар”** деб номланган биринчи бобида муҳим тиббий - социал аҳамиятга эга бўлган бепуштликнинг муаммолари таҳлил қилинган. Бундан ташқари репродуктив ўзгаришлар оилавий муносабатларнинг барқарор эмаслиги оқибатида руҳий ҳолатнинг бузилиши, ўз-ўзини камситиш шаклланиши билан кечади. Шунингдек, адабиётлар таҳлили тасдиқлашча аёллар бепуштлигининг эндокрин шакли ҳал қилиниши мураккаб ва жиддий муаммо ҳисобланади ҳамда ярим тизимли ва полиграндуляр хусусиятга эга бўлиб репродуктив фаолиятнинг индуцирланган бузилиши оқибатида юзага келган стресс билан боғлиқ. Пролактини бошқарилиш механизмларини, уни репродуктив ҳамда бошқа аъзо ҳамда тизимларга таъсирини мукамал ўрганиш, шунингдек, янги авлод препаратлари квинаголид ва каберголинлардан фойдаланиш, унинг этиологияси ва патогенезини чуқурроқ тушуниш, бинобарин даволаш самарадорлигини ошириш имкониятини яратади. Инфертиликнинг ривожланиш механизмларининг турличалиги, уни туғиш ёшидаги аёлларда бепуштликни келтириб чиқариш сонини кўпайтириши, шунингдек, айрим янги авлод препаратларини яратиш, гипофиз аденомасида ҳомиладорликни олиб боришни мувофиқлаштириш ушбу илмий тадқиқотни ўтказишни тақоза этди.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва услублари”** деб номланган иккинчи бобида объектлар, қўлланилган тадқиқот ва статистик усуллар тавсифланган. Кузатувга 2011-2020 йилларда Я.Х. Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология тиббиёт

марказида нейроэндокринология бўлими ва Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий акушерлик ва гинекология тиббиёт марказида 250 (71,4%) 17-37 (ўртача  $27,3 \pm 0,79$ ) ёшдаги гиперпролактинемия билан боғлиқ бепуштлик ҳамда ҳомиладор аёллар олинди. Улар тўлиқ клиник-гормонал ва визуализация текширувларидан ўтказилдилар. Назорат гуруҳини қайд этилган ёшдаги соғлом аёллар ташкил қилдилар. Кузатувлар ҳомиладорликнинг 1,2,3 триместрларида 0-3-6-12 ойларида ўтказилди. Касалликнинг давомийлиги ўртача  $8,4 \pm 0,52$  йил бўлиб, улардан 49,2 % 1-5 йил, 40,8% 5-10 йил ва 9,8% 10 йилдан ортиқ муддатни ташкил этди.

Гипофиз аденомасининг типига қараб аёллар 3 гуруҳга ажратилдилар. 1 гуруҳни – 185 (74%) пролактиномали беморлар ташкил этиб, уларни 114 (61,6%) ҳомиладорлар ва 71 (38,3 %) эндокрин бепушт аёллар; 2 гуруҳни 65-аденоманинг фаол бўлмаган шакли, 3 назорат гуруҳи.

Ундан сўнг кузатувдагиларни Б.А. Кадашев таснифига (2007) мувофиқ гипофиз аденомасини типига боғлиқ бўлмаган ҳолда 2 гуруҳга ажратдик. Биринчи – 187 (74,8%) микроаденомали аёллар – уларда ҳосилани диаметри 10 мм.гача ва у турк эгари ўлчамини катталашшига олиб келмаган; Иккинчи – 63 (25,2%) макроаденомали аёллар – ҳосила ўлчами диаметри 10 дан 22 мм.гача.

Ҳомиладорликнинг кечиши, туғруқ жараёни, туғруқдан кейинги эрта давр, эрта неонатал даврда янги туғилган чақалоқнинг ҳолати, шунингдек, фетоплацентар тизим функциясининг асосий кўрсаткичлари ўрганилди.

Умумклиник, биокимёвий – қоннинг ва пешобнинг умумий таҳлили, умумий холестерин, АЛТ, АСТ, қонда электролитлар (калий, натрий, кальция, мочевино, креатинин), витамин Д<sub>3</sub>, наҳорда қондаги глюкоза миқдори текширилди.

Қондаги гормонлар (пролактин, лютеинизиловчи гормон (ЛГ), фолликулин стимуловчи гормон (ФСГ), эстрадиол, прогестерон, тиреотроп гормон, умумий тестостерон, озод тироксин, ант-ТПО, кортизол, ингибин А ва В, активин, АМГ) барча кузатувдагиларда ҳомиладорликнинг 1,2,3 триместрларида, қайта “кўрсатмалардан келиб чиқиб 3-6-12 ойдан кейин РИА “Immun Tech” (Чехия) фирмаси тўпламидан фойдаланиб радиоиммун таҳлил лабораториясида (лаборатория мудири, катта илмий ходим, тиббиёт фанлари номзоди А.М. Абдурахмонова ) ва ИФА усули ёрдамида Elisa IBL маҳсулотининг 96 синамали ўрамадан фойдаланиб “DIOR MEDICAL CENTR” клиникасида врач-лаборант Ш.Ш. Фузаилова) аниқланди.

Антропометрик кўрсаткичлар (аёлларнинг бўйи узунлиги ва оғирлиги), тана вазни индекси, ички аъзолар ҳамда тизимлар текширилиб соматик ҳолат баҳоланди. Кузатувдагиларнинг гинекологик ҳолати Ўзбекистон темир йўллари акционерлик жамияти марказий клиник шифохонасида ва Тошкент шаҳар 6-туғруқхонасида врач-гинекологлар, тиббиёт фанлари номзодлари А.В. Косимова ва Р.С. Наврўзовалар билан биргаликда ўтказилди. Асбобий текшириш усуллари – ЭКГ, ички ва жинсий аъзолар ультратовуш текшируви (тухумдонлар, бачадон ва уни фолликулалари соғлиқни сақлаш вазирлиги РИИААваГТМ ва Нorev клиникасида вагинал датчик ёрдамида (врач И.Д. Тошматова), хиазмал – селляр соҳа МРТ ва КТ Dior Medikal Centr (врач А.А.



Хаджиметов ҳамда Джексофт (врач Х.Э. Шамирзаев) клиникаларида бажарилди. Ушбу усуллардан фойдаланиш гипофиздаги турли ўлчамдаги ҳосилаларни аниқлаш имкониятини яратади. Нейроофтальмологик текширишлар РИИАНейрохирургияТМ (врач Д.С. Рахматуллаева) базасида амалга оширилди. Бунда кўриш ўткирлигининг уч рангдаги (оқ, қизил, кўк) периметри аниқланди.

Барча кузатувдаги ҳомиладорлар ва янги туғилган чакалоқларда эндокринологик ва неврологик ҳолат текширилди.

**Статистик текшириш усуллари.** Олинган маълумотлар Microsoft Excel, Minitab, SPSS ва STATISTICA – 6 компьютер дастурлари ёрдамида ишланган. Сонли белгилар тарқалиш параметрлари медиана ёрдамида, 1- ва 3 кватиллар ( Q1 ва Q3) улар меъёрида бўлинганда ўрта ва ўрта квадрат оғишлар; бинар белгилар учун – мутлақ ва нисбий сонлардан фойдаланилди. Сонли кўрсаткичлар фарқи ишончилиги ( $n > 12$ ) Вилкоксон усулидан фойдаланиб аниқланди, кичик сондагиларда ( $n < 12$ ) Фишернинг параметрик бўлмаган мезонлар компонентида, сифат кўрсаткичларида Фишер-Ирвиннинг аниқ мезонидан фойдаланилди.  $P < 0,05$  бўлганда гуруҳлар орасидаги фарқ ишончли ҳисобланди. Спирменнинг параметрик бўлмаган рангли усулидан фойдаланиб корреляцион таҳлил ўтказилди. Шунингдек илмий ишда икки гуруҳга таъсир этувчи омилларни ретроспектив солиштириш учун таъсир имкониятидан (OR, adas radio) фойдаланилди. Муносабатлар имконияти ва нисбий хавф иккита ўзгарувчанликлар орасидаги алоқани аниқлаш Crosstads амалиёти ёрдамида бажарилди.

**Фойдаланилган даволаш усуллари.** Клиник - гормонал кўрсаткичлардан келиб чиқиб бизнинг тадқиқотимизда 4 хил турли даволаш схемасидан фойдаланилди (Илова 1). I схема 93 (37,2%) гипофиз аденомаси бўлган ва пролактин кўрсаткичи юқори, гонадотропинлар - ЛГ, ФСГ, шунингдек прогестерон паст, эстрадиол, тестостерон, тиреотроп гормон (ТТГ), тироксин 4 (Т4), ингибин А ва В, активин, АМГ меъёрида бўлган аёллар. Бунда Д<sub>2</sub> рецепторлари агонисти каберголинни ( Достинекс, Pfizer Italia) ҳафтада 1,0 – 1,5 мг иккига бўлиб қўлланилди ва уч ой кузатилди.

Овуляция кузатилмаган ҳолларда 3 ойдан кейин даво схемасига эстроген рецепторлари агонисти кломин цитрат менструал циклининг 5 кунидан 9 кунгача 50-100 мг, дюфастон (дидрогестерон) 10 мг, 1 таблеткадан кунда 2 марта уч ой буюрилди. Даволашнинг самарадорлиги қуйидагича бўлди: ҳомиладорлик 98,8% (92), 93,5% (87) та бола туғилди, ҳомиладорликни кўтара олмаслик 5,3% (5) ҳолатларда кузатилди. Табиий туғруқ йўллари орқали бола туғилиши 94,2% (82), кесар қирқиш орқали 11,4% (10) аёлларда қайд этилди. II схема 52 (20,8%) пролактин юқори, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон, АМГ паст, ингибин А, ингибин В, активин кўрсаткичлари меъёрида бўлган аёллардан ташкил топди ва даволаш Д<sub>2</sub> рецепторлари агонисти дофамин (К ёки бромэргон) билан ўтказилди. Доза индивидуал танланди. Овуляцияни кучайтириш учун прогестинлар комбинацияси (Bayer) 2 мг дан МЦ 1-21 кунлари+дидрогестерон (Дюфастон, Эббот Биолоджикалз Б.В) 10 мг дозада 1табл. кунда 2 марта МЦ 11-25 кунлари ёки Фемостон 2/10 мг, 1 табл. кунда 1 марта МЦ биринчи кундан,

эстероген препаратлари антогонисти – кломифен цитрат билан 50-100 мг МЦ 5-9 кунлари 3 ой давомида комбинацияда қўлланилди. Мабода аёл ҳомиладор бўлмаса қўшимча хорион гонадотропин(ХГ) 1500-3000 бирликда базал ҳарорат кўтарилишининг 2 куни 3 цикл давомида буюрилди. Кузатувдагиларни 7(13,4%) ҳомиладорлик, 4(57,1%) туғруқ юз берди, 3(42,8%) кишида ҳомиладорликни кўтара олмаслик қайд этилди. Табиий туғруқ 100% (4) ҳолларда кузатилди. III схема 34(13,6%) пролактин, ЛГ юқори, ФСГ, эстрадиол паст, АМГ, ингибин А ва В, активин меъёрида бўлган ва тухумдонлар поликистози аниқланган аёлларда ўтказилди. Улар дофамин агонистлари (каберголин, бромергон) – 3 ой+метформин 500 мг 1табл кунда 3 марта + ўрин босувчи гормон терапия + зарурат бўлганда диагностик лапоратомия. Ундан сўнг каберголин (хафтада 1,0+1,5 мг) негизида юқорида келтирилганидек кломиценцитрат ва ХГ билан овуляция индукцияси ўтказилди. 64,7% (22) ҳолларда ҳомиладорлик, 38,1% (15) туғруқ, 31,8% (7) ҳомиладорликни кўтара олмаслик кузатилди. Табиий туғруқ 66,6% (10), Кесарев қирқиш жарроҳлик амлиёти 33,3% (5) ҳолларда қайд этилди. IV схема гиперпролактинемик гипергонадотропли тухумдонлар етишмовчилигидаги ингибин А ва В, АМГ, активин кўрсаткичлари паст бўлган аёллар ташкил қилди. Ушбу схема 71 (28,4%) кузатувдаги беморларда қўлланилди. Улар хафтада бир марта бир йил давомида 0,5 -1,5 мг каберголин, ўрин босувчи гормон терапия (прогинова 2 мг) МЦ 3 кундан 21 кунгача + дюфастон 10 мг кунда 2 марта 3-6 ой МЦ 16-25 кунлари ва гонадотропин препаратлари (менокур, “Фертинг” Германия, пурегон 100 ХБ, “Органон”, Голландия) қабул қилдилар. Ушбу терапия самарасиз бўлганда аёлларга ёрдамчи экстракорпорал репродуктив технология тавсия этилди. Шунингдек, 16 (65,3%) ҳолларда гипофиз аденомасида жарроҳлик амалиёти, 2(0,8%) ҳолларда нур терапияси ўтказилди. Нур терапиясининг одатий дозаси 45-50 Гр бўлиб, хафтада 5 кун 5 хафта давомида муолажалар олиб борилди.

Диссертациянинг **“Пролактиномали аёлларнинг клиник тавсифи”** деб номланган учинчи бобида 185 пролактиномали беморлар текширувдан ўтказилдилар. Уларнинг 71 (38,3%) эндокрин бепуштлик ва 114 (61,6%) ҳомиладорлик даврида эдилар. Ҳосиланинг ўлчамидан келиб чиқиб барча беморлар иккита гуруҳга ажратилдилар ва алоҳида ўрганилдилар. 114 аёлдан 91(79,8%) ҳомиладорлик даврида микропролактинома, 23(20,2%) макропролактинома аниқланди ва ўсманинг ўртача ўлчами 3 мм дан 42 мм ( $9,2\pm 1,0$  мм) эди. Гипофиз микропролактиномасида ўртача  $5,0\pm 0,3$  мм, макропролактиномада эса  $18,0 \pm 1,8$  мм га тенг бўлди. Уларнинг биринчи гуруҳини ўртача ёши  $26,2\pm 5,5$ , иккинчи гуруҳники  $26,7\pm 5,6$  га, менархе мос равишда  $13,2\pm 1,14$  ва  $13,1\pm 1,14$  ёшга тенг эди. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич  $29,3\pm 4,8$  ва  $12,5\pm 0,9$  ёшни ташкил этди. Гинекологик ёш бўйича иккала гуруҳ бир биридан ишончли фарқ қилишмади. Яъни микропролактиномали аёлларда бу кўрсаткич  $13,5\pm 0,4$ , макропролактиномалиларда эса  $12,0\pm 0,7$  ёшда бўлиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 16,8 га тенг бўлди.

Макропролактиномали аёлларнинг 38,4% хайз циклининг бузилиши устунлигидаги опсоменорея типидagi клиник белги билан намоён бўлди. Бу ҳолат 43,4% макропролактиномали кузатувдагиларда аниқланди.

Макропролактиномали аёлларнинг бештадан биттасида (21,7%), микропролактиномада 13(14,2%) беморда олигоменорея кузатилди. Репродуктив функция таҳлил қилинганда қуйидагилар аниқланди. Анамнезида ҳомиладорлик 74,7% микропролактиномали ва 69,5% макропролактиномали аёлларда аниқланди. Улардан мос равишда 44,1% ва 47,8% ҳомиладорлик туғруқ билан яқунланди. Бизнинг маълумотларимизга кўра микропролактиномали беморларнинг 29,7% анамнезида ҳомиладорликни кўтара олмаслик ва оқибатда 26,4%, ўз-ўзидан бола ташлаш, 19,7% ҳомиланинг ривожланмаслиги, 3,5% бачадондан ташқаридаги ҳомиладорлик ҳолатлари аниқланди. Текширишдан ўтган макропролактиномали аёлларнинг 13,04% ўз-ўзидан бола ташлаш, 27,7 % ҳомиланинг ўсмаслиги ва бачадондан ташқаридаги ҳомиладорлик қайд этилди. Кузатувдагиларнинг гинекологик касалликлар таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: микропролактиномали беморларнинг 7,7% эндометрия гиперплазияси, 5,5% бачадон миомаси ва эндометриоз, макропролактинома аниқланганларда ҳам шунга ўхшаш ҳолат (мос равишда 8,7%, 8,7%, 13%) қайд этилди. Тухумдонларнинг функционал кистаси кўпроқ макропролактиномали аёлларда (21,7%) учради. Микропролактинома аниқланганларда кўрсаткич 12,1 % бўлиб, иккаласи орасидаги фарқлар ишончли бўлди ( $p<0,05$ ). Пролактиномали аёлларнинг бештадан биттасида сут безининг дисгормонал гиперплазияси аниқланди ва у микропролактиномаларда 23,1%, макропролактиномада 13% текширилганларда учради. Кузатувдагиларнинг анамнезида I-II даражали бачадон гипоплазияси ривожланиши микропролактиномали аёлларда мос равишда 39,5% ва 15,4% қайд этилди. Макропролактиномада бу кўрсаткич мос равишда 34,8% ва 26,1 % тенг бўлди. Макропролактиномали аёлларнинг 17 таси, яъни 73,4% да битемпорал гемианопсия ва хиазмал синдром учради, микропролактиномада ушбу синдромлар аниқланмади ( $p<0,001$ ). Микропролактиномали бир беморда (1,1%) кўрув майдонининг торайиши бундай ҳолат 11 (47,8%) макропролактиномали беморда аниқланди. 13,04 % макропролактиномали аёлларда амблиопия қайд этилди. Кўрув нерви атрофияси кўп ҳолларда макропролактиномали беморларда (мос равишда 28,7% ва 2,7%) кузатилди. Тахминан 26% макроаденомали беморларда инфраселляр ўсиш сабабли трансназал – трансфеноидал йўл орқали жаррохлик амалиёти ўтказилган. Ультратовуш текширишда бачадон ва тухумдон ўлчамлари, уларнинг ҳажми, эндометрия қалинлиги, фолликулаларнинг жойлашиш хусусиятлари аниқланди. Гипофиз микроаденомасининг икки фазали базал ҳарорати (БХ) мавжуд беморларнинг фолликулометрияси ўлчамлари динамикада ўзгариши фақат 7 бемор аёлда меъёрида бўлди ( $p<0,001$ ). Умуман олганда овуляция йўқлиги микро ва макропролактиномали беморларнинг 68,1% ва 78,3%, фолликулалар атрезияси 10,9% ва 8,7%, доминант селекция фолликуласининг йўқлиги 26,4 % ва 17,4 %, унинг персистенцияси 18,7% ва 13,0% ҳолларда мос равишда учради. Пролактинни юқори кўрсаткичи микропролактиномали 91 кузатувдагиларда аниқланди (кўрсаткич 26,5 нг/мл дан 41,5 нг/мл гача бўлиб, ўртача  $38\pm 3,5$  нг/мл тенг бўлди), макропролактиномада бу кўрсаткич 1,5 марта юқори бўлиб,  $60,2\pm 5,1$  нг/мл тенг бўлди. Бу назорат ва референс (1,4-18,1 нг/мл)

кўрсаткичлардан ишончли юқоридир ( $P_2 < 0,0001$ ,  $P_3 < 0,0001$ , 1-жадвал). Олинган натижалар МЦ ҳар иккала фолликулар ( $P_2 < 0,001$ ) ҳамда лютеин ( $P_2 < 0,0001$ ,  $P_3 < 0,0001$ ) босқичларида ҳам гипостерогенемия ( $P_2 < 0,0001$ ,  $P_3 < 0,0001$ ) ва гипопрогестеронемия мос равишда назорат ҳамда референс кўрсаткичлардан фарқ қилишини кўрсатди (1-жадвал).

### 1-жадвал

#### Пролактинома аниқланган беморлар гормонларини даволашгача бўлган кўрсаткичлари, (n=114).

№	Кўрсаткичлар	Микропролактинома, n=91	Макропролактинома, n=23	Назорат гуруҳи, n=20	P
1	Пролактин (МЕ[IQR]) нг/мл	32,2 [26,5;45,5]	70,3 [63,2; 110,1]	6,8 [5,8; 7,7]	$P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,0001$ $P_3 < 0,0001$
2	Прогестерон МЦ 7 куни [Cr(Co)] нмоль/л	0,67±0,08	0,51±0,09	2,1±0,4	$P_1 > 0,1$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
3	Прогестерон МЦ 21 куни [Cr(Co)] нмоль/л	3,2±1,16	2,2±1,23	9,6±0,26	$P_1 > 0,2$ $P_2 < 0,0001$ $P_3 < 0,0001$
4	Эстрадиол (МЕ[IQR]) нг/мл	26,5 [15,8; 31]	27,2 [22,4;30,2]	52,75 [42,75; 95,9]	$P_1 > 0,81$ $P_2 < 0,0001$ $P_3 < 0,0001$
5	ФСГ [Cr(Co)] МЕ/мл	2,4±0,65	2,5±0,6	8,2±3,1	$P_1 > 0,6$ $P_2 < 0,0001$ $P_3 < 0,0001$
6	ЛГ [Cr(Co)] МЕ/мл	0,7±0,2	0,8±0,38	2,5±0,65	$P_1 > 0,7$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$

**Изох:** Ме [25 перцентиль; 75 перцентиль], келтирилган статистик фарқлар:  $P_1$  микро ва макропролактиномалар орасидаги,  $P_2$  микропролактиномалар ва назорат гуруҳи орасидаги,  $P_3$  макропролактиномалар ва назорат гуруҳи орасидаги.

Шунингдек, биз пролактиномали аёлларда фолликулин стимулловчи (ФСГ) ва лютеин тонизирловчи (ЛТГ) гормонлар кўрсаткичи пасайганлигини аниқладик. Бунда микропролактеномада ЛТГ  $0,7 \pm 0,2$  МЕ/л ва макропролактеномада  $0,8 \pm 0,38$  МЕ/л назорат гуруҳига нисбатан ( $P < 0,001$ ) тенг бўлди ва макропролактеномада гипогонадотроп тухумдонлар етишмовчилигини акс эттирди.

Пролактиномали аёллар орасидаги трансформацияловчи ўсиш омилнинг таҳлилида биз назорат гуруҳига нисбатан АМГ камайишини кузатдик, лекин кўрсаткич нормогонадотроп ҳолатда эди ( $P_2 < 0,001$ ,  $P_3 < 0,001$ ) (2-жадвал).

Микропролактеномали бемор аёлларда ингибин А кўрсаткичлари ўртача  $1,9 \pm 0,87$  нг/мл ( $P_2 < 0,0001$ ), макропролактеномаларда ( $P_3 < 0,0001$ )  $1,7 \pm 0,8$  нг/мл бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан 6 мартадан кўпроқ паст, лекин бу референс кўрсаткичларга мос келади – 20 нг/мл. Ингибин-В секрециясида ҳам шунча ўхшаш мойиллик кузатилса ҳам олдингидек яққол намоён бўлмади ва микро ва макропролактеномаларда мос равишда



кўрсаткичлар  $47,1 \pm 3,2$  пг/мл ( $P_2 < 0,001$ ) ва  $48,2 \pm 3,5$  пг/мл ( $P_3 < 0,001$ ) тенг бўлиб, назорат гуруҳида  $56,8 \pm 5,5$  пг/мл ва референс рақамлар 45-120 пг/мл.

## 2-жадвал

### Пролактиномали аёлларда даволашга қадар трансформацияловчи ўсиш омиллари кўрсаткичлари

№	Кўрсаткичлар	Микропролактонома, n=91	Макропролактонома, n=23	Назорат гуруҳи, n=20	P
1	Ингибин А, нг/мл	$1,9 \pm 0,87$	$1,7 \pm 0,8$	$12 \pm 1,85$	$P_1 \geq 0,3$ $P_2 < 0,0001$ $P_3 < 0,0001$
2	Ингибин В, нг/мл	$47,1 \pm 3,2$	$48,2 \pm 3,5$	$56,8 \pm 5,5$	$P_1 \geq 0,1$ $P_2 < 0,0001$ $P_3 < 0,0001$
3	Активин, нг\мл	$2,9 \pm 2,6$	$3,2 \pm 3,1$	$6,6 \pm 0,76$	$P_1 = 0,6$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
4	АМГ, нг\мл	$1,72 \pm 0,64$	$1,5 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,8$	$P_1 \geq 0,1$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$

**Изоҳ:** келтирилган статистик фарқлар:  $P_1$  микро ва макропролактономалар орасидаги,  $P_2$  микропролактономалар ва назорат гуруҳи орасидаги,  $P_3$  макропролактономалар ва назорат гуруҳи орасидаги.

Активинни назорат гуруҳига нисбатан икки баробар камайганлиги ( $P_2 < 0,001$ ,  $P_3 < 0,001$ ) қайд этилди, лекин микро ва макропролактономалар орасидаги кўрсаткичлар бир-бирдан ишончли фарқ қилмади ( $P_1 = 0,6$ ). АМГ кўрсаткичлари меъёрий даражага яқин бўлди, аммо микро ва макропролактономаларда ҳам назорат кўрсаткичларидан паст бўлди ( $P_2 < 0,001$ ,  $P_3 < 0,001$ ). Пролактинома мавжуд аёлларда МЦ лютеин босқичида гонодатропин – рилизинг гормонининг (ГН - РГ) импульс секрецияси сони 2-4 соатда бир маротаба сусайиши кузатилса керак. Бу лютеин босқичи цикли ниҳоясида овуляцияга учрамаган фолликулалар ёки сариқ тана лютеинизацияси ва эстрадиол прогестерон ҳамда ингибин А секрецияси пасайишини кадам-бақадам атрезиясига олиб келади. Оқибатда эстрадиол ва ингибин А ни гипофизда гонодатропинлар ишлаб чиқарилишига ингибирловчи таъсири сусаяди.

Диссертациянинг “Гипофиз аденомасининг фаол бўлмаган шакли аниқланган аёлларда бепуштликнинг клиник гормонал хусусиятлари” деб номланган тўртинчи бобида гипофизнинг фаол бўлмаган аденомаси ташхиси қўйилган 65 аёллар текширишдан ўтказилдилар. МРТ текширувлари хулосасига асосан улар 2 та кичик гуруҳга ажратилдилар. Гипофизнинг микроаденомаси билан 76,9% (n=50) ва макроаденомаси билан 23,1% (15). Кузатувдагиларнинг ёши 19-32 йил бўлиб ўртача микроаденомаларда  $28,1 \pm 2,7$  ва макроаденомаларда  $27,2 \pm 4,4$ , менархе ёши мос равишда  $12,9 \pm 1,0$  ва  $13,0 \pm 0,9$ , гинекологик ёш  $15,2 \pm 0,5$  ва  $14,2 \pm 0,6$  га тенг бўлди.



Текшириш жараёнида МЦ функциясида қуйидаги ўзгаришлар топилди: аксарият кузатувдагиларда уни оралиғининг узайиши макроаденомали 26,7%, микроаденомали 18% аёлларда оз миқдорда менструация ва иккиламчи аменореяга (20-16% мос равишда) бўлган ўзгаришлар қайд этилди. Шу ўринда уларнинг 13,3% ва 8% да мос равишда бирламчи аменорея кузатилди ва бу гипофиз аденомасининг фаол бўлмаган шаклида гипоталамус – гипофиз - тухумдонлар орасида алоқа шаклланмаганлигидан далолат беради.

Репродуктив фаолият бўйича анамнез маълумотлари қуйидагиларни кўрсатди: гипофиз микроаденомасининг фаол бўлмаган шаклида 48% ҳолларда ҳомиладорлик кузатилган, лекин уларнинг фақат 26% ҳомиладорлик билан яқунланган, ўз-ўзидан бола ташлаш кўринишидаги ҳомиладорликни кўтара олмаслик 10%, ўсмаган ҳомиладорлик 8%, бачадондан ташқарисидаги ҳомиладорлик 4% ҳолларда қайд этилган. Унинг макроаденома шаклида анамнезида ҳомиладорлик 46,6%, туғруқ 20%, ўз-ўзидан бола ташлаш 20 % ва ривожланмаган ҳомиладорлик 6-7% аёлларда кузатилган. Бирламчи бепуштлик микроаденомада 52 %, макроаденомада 53 % текширилганларда, иккиламчи бепуштлик мос ҳолда 48% ва 47 % ҳолларда аниқланган. Шунини таъкидлаш лозимки бу рақамлар пролактиномали беморларга нисбатан микропролактиномада 25,2% ва 46 %, макропролактиномаларда 30,4% ва 52% юқорилигини кўрсатди.

Кичик чанок аъзоларида аёлларнинг 12% микроаденомада ва 20% макроаденомада яллиғланиш жараёнлари, тухумдонларда поликистоз ўзгаришлар мос равишда 14% ва 33,3% ҳолатларда қайд этилди. Мультифолликуляр тухумдонлар патология ва меъёрнинг чегара ҳолати ҳисобланиб кузатувимизда бўлган беморларнинг 5 тасидан биттасида учради. Функционал ёки органик ўзгаришлар (касалликлар) билан боғлиқ бўлган пролактин ишлаб чиқарилишини бузилишига алоқадор гиперпролактинемиялар клиник нуқтаи назардан бачадон гипоплазияси кўринишида намоён бўлиши мумкин. Кузатувимиздаги ҳар учта бемордан биттасида I даражали, 4-5 тадан бирида II даражали гипоплазия кузатилди.

Бизнинг назаримизда гипофиз аденомасининг фаол бўлмаган шаклини ташхислашда қуйидагилар хос белгилар ҳисобланади. Галокторейя 1(2%) микро ва 11(73,3%) макроаденомаларда,  $P < 0,001$ , МЦ турли хил бузилишлари мос равишда 38(76%) ва 12(80%) ҳолларда, кўришнинг бузилиши мос равишда 5(10%) ва 9(60%),  $P < 0,001$  аниқланди. Вегето-томир дистонияси гипофиз аденомасининг ҳар иккала шаклида деярли бир хил даражада учраган бўлса ҳам бош оғриғи кўринишида микроаденомада 60% ( $n=30$ ) ва макроаденомада 73,3%(11) қайд этилди. Турли даражадаги семизлик микроаденомада 28(56%), макроаденомада 8 беморда (53,3%) учради. Жинсий майлнинг сусайиши мос равишда 38% ва 53,3% аниқланиб, буни ушбу гуруҳ беморлардаги нисбий гипоэстрогенемия билан тушунтириш мумкин. Эхтимол беморларда кузатиладиган руҳиятнинг пастлиги (56% ва 40%), безовталик (26% ва 20%), шунингдек, депрессия (36% ва 26,7%) у билан боғлиқ бўлиши мумкин. 12(80%) макроаденомали беморларда кузатилган хиазмал синдром ўсманинг супраселляр ўсиши билан боғлиқ.

Тухумдонлар функцияси таҳлил қилинганда қуйидагилар аниқланди: ановуляр менструал цикл микроаденомада 72%, макроаденомада 80% аёлларда қайд этилди ва бунда мос равишда 12% ҳамда 13,3% ҳолларда фолликула атрезияси, 16% ва 6-7% ҳолларда фолликула персистенцияси кузатилган. Лекин овуляция йўқлигига нисбатан, монофазали базал температура микроаденомада 78 % ва макроаденомада 86,7% бўлиб кўпроқ учради. Бу фолликула ва сариқ тананинг тўлиқ этилмаганлигидан, оқибатда бепуштликнинг юқорилигидан далолат беради. Гипофиз аденомасининг фаол бўлмаган ҳолида унинг пролактотроп фаолияти қуйидагича эканлиги аниқланди: пролактинни ўртача кўрсаткичи микроаденомали аёлларда  $8,14 \pm 2,15$  нг/мл ( $P < 0,08$ ) ва макропролактиномада  $42,8 \pm 15,4$  нг/мл ( $P < 0,001$ ) бўлиб назорат гуруҳидан ( $6,78 \pm 1,16$  нг/мл) фарқ қилди. Ҳар иккала гуруҳда тиреоид кўрсаткичлари меъёр даражасида бўлса ҳам, шуни таъкидлаш лозимки, рақамлар “комфорт” кўрсаткичлардан юқорироқ бўлиб, бу баъзи ҳолатларда бепуштлик ёки ҳомиладорликни кўтара олмасликка сабаб бўлди. Менструал циклнинг биринчи ҳамда иккинчи фазаларида гипопрогестеронемия, гипоэстерогенемия кузатилди, бу ушбу касалликда репродуктив омадсизликнинг таргет сабабидан далолат беради. Балки бу ҳолат фолликулин стимулловчи гормон кўрсаткичи гипогонадизмига нисбатан лютенирловчи гормонни амалий, мутлақ ( $p < 0,001$ ) ёки нисбий (эрта фолликуляр фазада 1 МЕ/л) пастлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу микроаденомада назорат гуруҳи ва референс кўрсаткичлардан пастроқ.

Ингибин А нинг таҳлили унинг секрециясини гипофиз аденомаси фаол бўлмаган ҳолларда ишончли камайганлигини кўрсатди ва эҳтимол бу нисбий гипоэстерогенемия ҳамда гипопрогестеронемия билан боғлиқ . Назорат гуруҳига нисбатан ( $12 \pm 1,86$  нг/мл) кўрсаткич макроаденомада  $1,59 \pm 0,85$  нг/мл, микроаденомада  $1,78 \pm 0,76$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) бўлди. Ингибин В да ҳам шунга ўхшаш ҳолат кузатилган бўлса ҳам, лекин кўрсакичлар бир мунча пастроқ бўлди. Микроаденомада  $48,5 \pm 3,19$  пг/мл, макроаденомада  $48,3 \pm 3,24$  пг/мл ҳамда назорат гуруҳида  $56,8 \pm 5,5$  пг/мл га ( $P < 0,03-0,001$ ) тенг ва бу референс интервалларнинг пастки чегарасига тўғри келади. Бизнинг тадқиқотимизда активинни бўш паракрин бошқарилиши фолликулинстимулловчи гормонни юмшоқ импульсига олиб келди. Микроаденомада активин даражаси  $3,14 \pm 2,83$  пг/мл га макроаденомада  $3,58 \pm 3,18$  пг/мл, назорат гуруҳида эса  $6,67 \pm 0,76$  пг/мл га тенг ( $P < 0,001 - 0,02$ ). АМГ кўрсаткичи пасайиш томонга силжиб назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилди ва бу фолликулар захирада муаммо борлигидан далолат беради. Гипофиз аденомасини фаол бўлмаган даврида микроаденомада унинг кўрсаткичи  $1,67 \pm 0,58$  нг/мл, макроаденомали гуруҳда  $1,27 \pm 0,39$  нг/мл, назорат гуруҳида  $3,49 \pm 0,85$  нг/мл ( $P < 0,001$ ).

Диссертациянинг бешинчи боби **“Пролактиномаларда овариал захиранинг ҳолати ва бепуштлик ривожланишининг хусусиятлари”** деб номланган. Олдимизга қўйилган мақсадга мувофиқ 185(74%) аёллардан кейинги босқичда 71(38,3%) пролактинома билан оғриган ва бепуштлик аниқланган беморлар текширишдан ўтказилдилар. Пролактиномали эндокрин бепушт беморлар ҳосила ўлчамидан келиб чиқиб солиштирма ўрганилганда

қуйидагилар аниқланди. Микроаденомада макроаденомага нисбатан менструал цикл бузилиши ишончли кўп (69%  $p=0,003$ ) учради. Бирламчи (58%) ва иккиламчи (39%) бепуштлик микро ва макроаденомаларда мос равишда 60% ва 40%, предменструал синдроми 80% ( $p=0,002$ ) қайд этилди. Шу билан бир қаторда гипофиз макроаденомаси аниқланган беморларда кўришнинг бузилиши (100%) ( $P<0,001$ ), бош оғриғи (80%), жинсий мойилликнинг сусайиши (80%) ( $P<0,001$ ) ва менструал циклниң бузилиши (100%) каби белгилар устунлик қилди. Галакторея касалликнинг асосий белгиси сифатида 65% микро ва 100% макроаденомали аёлларда аниқланди ( $P<0,001$ ). Микроаденомада бирламчи бепуштлик 42 (59,1%), иккиламчи 28та (39,4%) аёлларда кузатилди. Иккиламчи бепуштлик 20 ҳолатда (28,1%) ҳомиладорликнинг эрта даврларида бола ташлаш билан яқунланди, ўлик бола туғиш 7(9,8%), тиббий кўрсатмаларга мувофиқ аборт 21% ( $P<0,001$ ) кузатилди. Макроаденомада 12%( $P<0,001$ ) юқоридаги ҳолат қайд этилди. Уларда ўсмаган ҳомила 24%( $P=0,04$ ) ва 2(2,8%) ҳолатда ҳомиладорлик бола туғилиши билан яқунланди. 14 беморда (19,7%) сут безининг яхши сифатли гиперплазияси без соҳасида аниқланиб оғриқ, пайпаслаганда оғриқ ва ажралма чиқиши билан характерланди.

Гормонал кўрсаткичларни таҳлил қилиш ҳар иккала гуруҳда ҳам назорат гуруҳига нисбатан пролактин ишончли юқорилигини кўрсатди ( $P_1<0,001$ ,  $P_2<0,0001$ ). ЛГ даражаси микроаденомали беморларда ўртача  $0,82\pm 0,92$  МЕ/л, макроаденомали гуруҳда  $0,62\pm 0,18$  МЕ/л бўлиб, ҳар иккала гуруҳда ҳам назорат гуруҳидагиларга нисбатан ишончли паст бўлди ( $P_2<0,0001, P_3<0,0001$ ). Эстрадиол кўрсаткичларида оғишлар ҳар иккала гуруҳда турлича бўлиб, микроаденомалиларда 21,47 дан 101,0 нг/мл ўртача 27,5 нг/мл, макроаденомали гуруҳда 20,4 дан 32,4 нг/мл ва ўртача 30,2 нг/мл, назорат гуруҳида эса кўрсаткичлар меъёр даражасида бўлди. Прогестерон кўрсаткичлари ҳар иккала гуруҳда 7 кунда назорат гуруҳига нисбатан ишончли кам эканлиги ( $P_2<0,001, P_3<0,001$ ), МЦ 21 кунда эса 1,10 дан 3,98 пг/мл ва МЕ 2,75 пг/мл, макроаденомали гуруҳда 0,42 дан 3,30 пг/мл ва ўртача 1,20 пг/мл бўлиб назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайган эди ( $P_2<0,0001, P_3<0,0001$ ). Демак иккала гуруҳдагиларда ҳам лютен босқич етишмовчилиги кузатилди. ТТГ кўрсаткичлари меъёрий даражалар оралиғида бўлиб, (0,7 дан 4,1 МЕ/л) микроаденомали аёлларда ўртача  $2,64\pm 0,76$  mIU/l, макроаденомалиларда  $2,50\pm 0,69$  mIU/l тенг бўлди. Тестостерон кўрсаткичлари макроаденомали гуруҳларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ишончли ( $P_2<0,01$ ) юқори бўлди. Кортизол эса меёр даражасида сақланди. Ундан сўнг овариал-захира қондаги фолликул стимулловчи гормон, активин, антимюллер гормони, ингибитор А ва В ҳолатига қараб баҳоланди. Микроаденомали беморларда фолликулин стимулловчи гормон кўрсаткичлари 7,20 дан 18,12 бир/л ва МЕ 11,8 бир/л га тенг бўлди ва соғломлардан ( $P_3<0,001$ ) ва макроаденома аниқланганлардан (2,6 бир/л) ишончли ( $P_1<0,0001$ ) фарқ қилди. Ингибитор А кўрсаткичи ҳар иккала МЕ 1,30 пг/мл тенг бўлиб назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилди ( $P_2<0,0001, P_3<0,0001$ ). Ингибитор В кўрсаткичларини ҳар иккала гуруҳда ҳам сезиларли ўзгарганлиги қайд этилди. Микроаденомали беморларда у 32 дан 47 гача бўлиб, ўртача  $42,17\pm 2,91$  пг/мл, макроаденомада 32,8дан

48,2гача кузатилиб ўртача  $42,10 \pm 3,06$  пг/мл ташкил этди ва назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилди ( $P_2 < 0,001$ ,  $P_3 < 0,001$ ). Ингибин В нинг камайиши ва ФСГнинг юқорилиги тухумдонлар овуляр захираси камайганлигидан далолат бериши мумкин. Активин кўрсаткичи микроаденомали беморларда 0,05дан 11,20пг/мл бўлиб ўртача  $9,15$ пг/млга, макроаденомада ўртача  $0,07$ пг/мл қайд этилиб назорат гуруҳидан фарқ қилди. Кузатувимиздаги эндокрин бепушт аёлларнинг хар иккала гуруҳида антимиюллер гормоннинг пасайиши кузатилиб, микроаденомада кўрсаткичлар 0,112дан 2,1гача бўлиб, ўртача  $0,75 \pm 0,27$ нг/мл, макроаденомада 0,09 дан 2,2 оралиғида бўлиб, ўртача  $0,97 \pm 0,49$  пг/мл тенг бўлди. Келтирилган кўрсаткичлар назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилди ( $P_1 < 0,05$ ,  $P_2 < 0,001$ ,  $P_3 < 0,001$ ).

Юқоридагилардан ташқари пролактин билан эстрадиол ЛГ,ФСГ, активин, АМГ, ангибин А ва В орасидаги корреляцион боғлиқликни Пирсон усули ёрдамида ўргандик. Бунда эндокрин бепуштлик кузатилган пролактиномалар ( $n=72$ ) ва алоҳида гипофиз аденомаси ўлчамларидан келиб (микро ва макроаденома) чиқдик. Спирмен усулида ўтказилган корреляцион – регрессион таҳлил пролактин билан АМГ орасида  $r=-0,4$  ( $P < 0,01$ ), прогестерон билан ( МЦ 21 куни)  $r=-0,576$  ( $P < 0,0001$ ) , ангибин В билан  $r=-0,67$  ( $P < 0,001$ ) кучли статистик ишончли манфий боғлиқлик борлигини кўрсатди. Ўтказилган регрессион таҳлил пролактинни 1 бирликга кўтарилиши АМГ ни 0,008 бир. ( $P < 0,001$ ) , ангибин В ни 0,11 бир. ( $P < 0,001$ ), прогестеронни (МЦ 21 кунида) 0,04 бирликка ( $P < 0,001$ ) камайишига олиб келишини тасдиқлади. Пролактин билан эстрадиол ўртасида  $r=-0,01$  ( $P=0,9$ ), ЛГ орасида  $r=-0,3$  ( $P=0,01$ ), ФСГ орасида  $r=-0,3$  ( $P=0,03$ ), активин билан  $r=-0,2$  ( $P=0,1$ ) кучсиз корреляцион боғлиқлик қайд этилди. Пролактин билан ангибин А орасида  $r=0,2$  ( $P=0,04$ ) енгил мусбат боғлиқлик мавжудлиги тасдиқланди. Аниқланган корреляцион боғлиқлик натижалари гипофиз беши микроаденомасида пролактинни ва прогестерон билан (МЦ 21 кунда)  $r=-0,501$  ва ангибин В билан  $r=-0,626$  бўлиб ишончли кучли манфий боғлиқлик борлигини тасдиқлади ( $P < 0,0001$ ). Пролактин билан эстрадиол  $r=0,159$ , ФСГ  $r=0,3$ , АМГ  $r=0,057$  ва активин  $r=0,076$  орасида кучсиз мусбат боғлиқлик аниқланди. Пролактин билан ЛГ ( $r=-0,254$ ), ангибин А  $r=-0,2$  билан кучсиз манфий ва статистик ишончли бўлмаган корреляцион боғлиқлик қайд этилди. Гипофиз аденомаси ўлчамларидан келиб чиқиб корреляцион боғлиқлик ўрганилганда унинг макро шаклида пролактин билан ФСГ орасида  $r=-0,4$  ( $P < 0,05$ ), ангибин В билан  $r=-0,702$  ( $P < 0,0001$ ), пролактин ва АМГ орасида  $r=0,567$  ( $P < 0,003$ ), ЛГ билан  $r=-0,548$  ( $P < 0,005$ ) , прогестерон билан (МЦ 21 кунда)  $r=-0,530$  ( $P < 0,001$ ) бўлиб кўрсаткичлар статистик ишончли бўлди. Олинган натижалар макроаденомали беморларда пролактин кўрсаткичларини ошиши билан ФСГ, АМГ, ЛГ ва ангибин В ларнинг сезиларли камайишини кўрсатади. Шунингдек, корреляцион таҳлил пролактин даражасини кўпайиши билан ангибин А нинг ҳам ошишини ва бу икки гормон орасида статистик юқори ишончли корреляцион боғлиқлик ( $r=0,605$ ) борлигини тасдиқлади ( $P < 0,001$ ). Пролактин билан эстрадиол ва активин орасида кучсиз статистик ишончсиз боғлиқлик қайд этилди.

Ундан сўнг олдимизга қўйилган мақсадга мувофиқ базал термометрия ва фолликулометрия ёрдамида МЦ сифатини ўргандик (3-жадвал).



Базал ҳарорат (БХ) натижалари ҳар иккала гуруҳда ҳам ўзгаришлар мавжудлиги, хусусан монофаз ҳарорат 56(78,8%), гипертермик фазанинг қисқариши 10(14%), икки фазали эгрилик 5(7,04%) беморларда аниқланди. Овуляция жароғини объективлаштириш мақсадида фойдаланилган фолликулометрияда 49 (69%) ҳолатда ановуляция, 10(14%) фолликула атрезияси ва 12(16,9%) да фолликула персистенцияси (3-жадвал) қайд этилди.

### 3-жадвал

#### Икки гуруҳ пролактиномали эндокрин бепуштлиги мавжуд аёлларда фолликулометрия ва базал ҳарорат кўрсаткичлари (n=71).

№	Текширилган гуруҳлар	Фолликулометрия			Базал ҳарорат		
		Ановул	Атрезия	Персистен	Монофаз	Қисқа гипертермия	Икки фазали
1	Гипофиз макроаденомаси (n=25)	18 (72%)	4 (16%)	3 (12%)	20 (80%)	4 (16%)	1 (4%)
2	Гипофиз микроаденомаси (n=46)	31 (67,3)	6 (13%)	9 (19,5%)	36 (78,2%)	6 (13%)	4 (8,6%)
3	P	0,131	0,295	0,274	0,3	0,877	0,279

Жадвалда келтирилганидек пролактиномаларда бепушт бемор аёлларда ановуляциялар (69%), монофазали эгрилик билан базал ҳарорат (78,8%) сезиларли кўп эканлиги тасдиқланди. Шунингдек биз базал ҳарорат кўрсаткичини фолликулометрия натижалари, ановуляция, фолликула атрезияси ва унинг персистенцияси орасидаги корреляцион боғлиқликни ўргандик ва макроаденомали гуруҳда базал ҳарорат монофазали эгрилиги билан ановуляция орасида ( $r=0,503$ ,  $P=0,005$ ), фолликула атрезияси билан гипертермик фазани қисқариши орасида ( $r=0,522$ ,  $P<0,478$ ), фолликула персистенцияси билан базал ҳарорат икки фазали эгрилик орасида ( $r=0,607$ ,  $P<0,0001$ ) мусбат корреляция аниқланди. Микроаденомали гуруҳда ановуляция билан базал ҳароратни монофазали эгрилиги билан ( $r=0,554$ ,  $P=0,003$ ) атрезия билан базал ҳароратни гипертермик фазасини қисқариши  $r=0,6$ ,  $P=0,002$ ), фолликула персистенцияси билан базал ҳароратни икки фазали эгрилиги орасида ( $r=0,62$ ,  $P=0,0001$ ) ҳам ўртача мусбат корреляцион боғлиқлик қайд этилди. Назорат гуруҳидаги соғлом кишиларда фолликула ўлчамини 1 мм кўпайиши базал ҳароратни  $0,12$  °C кўтарилиши билан кечди ( $r=0,872$ ,  $P<0,0001$ ).

Диссертациянинг “Гипофиз аденомасида фертиллик индукциясини ўзига хос хусусиятлари” деб номланган олтинчи боб даволашга бағишланган. Ҳозирги вақтда пролактинларни даволашнинг асосий усули дорилар билан ўтказиладиган муолажалар, у самарасиз бўлган ҳолларда жарроҳлик амалиёти, нур терапия ёки бир неча усулларнинг комбинацияси амалга оширилади. Бизнинг кузатувимиздаги 7(7,7%) микроаденома ва 1(4,4%) макроаденомали беморлар бромкриптин қабул қилдилар. Ушбу препаратни кам тавсия этилишининг сабаби унга бўлган чидамликни (5-17% беморларда) юқорилиги ҳисобланади. Каберголин қабул қилган микропролактиномали беморларнинг 88% (n=74) овулятор менструал цикл ёки ҳомиладорлик



кузатилди ( $P < 0,001$ ), бромкриптинда бу рақамлар 42,8% ( $n=3$ )\_тенг бўлди ( $P < 0,001$ ). Макропролактиномада 91% уларнинг 22 достинекс 1 бромкриптин қабул қилдилар, 9 кишида жарроҳлик амалиёти ўтказилди ва фертиллиқни тикланганлиги кузатилди. Микропролактинома ўлчамларини кичрайиши 74,7% ( $n=68$ ), макропролактиномада 87% ( $n=20$ ), ўсманинг тўлиқ йўқолиши мос равишда 16,4% ( $n=15$ ) ва 4% ( $n=1$ ) ҳолларда аниқланди. Микропролактиномали 2(22%), макропролактиномали 9(39,1%) аёлда жарроҳлик амалиёти ўтказилди. Ўсма олиб ташлангандан кейин микропролактиномаларда 24 соат ичида қондаги пролактин миқдори меъёрлашди, макропролактиномаларда эса биринчи кун 3(33%) аёлда кузатилди. Шунингдек, муолажалар самарадорлигини субъектив шикоятлар камайиши динамикасига қараб ҳам баҳоладик. 96,7% ( $n=88$ ) микропролактиномали ва 13% ( $n=3$ ) макропролактиномали ( $P < 0,001$ ) беморларда ижобий ўзгаришлар кузатилди. Мос равишда 92% ва 91% ҳолларда галактореялар тугади, кўрув майдонини тикланиши 9 (39%) ва кўриш ўткирлигини яхшиланиши 30% макроаденомали аёлларда қайд этилди.

Ўтказилган муолажалар ФСГ ва ЛГ каби гонадотроп гормонлар секрециясини меъёрлашишига олиб келди (4-жадвал). Гипогонадотроп ҳолати даволашга қадар микропролактиномаларда  $0,7 \pm 0,2$  МЕ/л, макропролактиномада  $0,8 \pm 0,38$  МЕ/л бўлиб патогенетик муолажалардан кейин мос равишда  $2,06 \pm 0,8$  МЕ/л ва  $1,34 \pm 0,63$  МЕ/л гача кўтарилди ( $P_1 < 0,005$ ) ва назорат гуруҳидан ( $2,5 \pm 0,65$  МЕ/л) ишончли фарқ қилди. ФСГ кўрсаткичлари ҳам юқоридагига ўхшаш бўлиб, микро ва макропролактиномали аёлларда терапия ўтказилишига қадар мос равишда  $2,4 \pm 0,65$  МЕ/л ва  $2,5 \pm 0,6$  МЕ/л бўлиб муолажалардан кейин мос равишда  $8,2 \pm 3,6$  МЕ/л ва  $7,8 \pm 3,75$  МЕ/л тенг бўлди. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич  $8,2 \pm 3,1$  МЕ/л ташкил этди.

#### 4-жадвал

##### Пролактиномали аёлларда муолажалардан кейин гормон кўрсаткичлари ( $n=114$ )

Кўрсаткичлар	Микропролактинома, $n=91$	Макропролактинома, $n=23$	Назорат гуруҳи, $n=20$	P
Эстрадиол, (Ме[IQR]) пг/мл	42,4 [38,2; 72]	41,5 [34,5; 42,8]	52,75 [42,75; 95,9]	$P_1 \geq 0,84$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
ФСГ, МЕ/л	$8,2 \pm 3,6$	$7,8 \pm 3,75$	$8,2 \pm 3,1$	$P_1 \geq 0,6$ $P_2 \geq 1,0$ $P_3 \geq 0,57$
ЛГ, МЕ/л	$2,06 \pm 0,8$	$1,34 \pm 0,63$	$2,5 \pm 0,65$	$P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,08$ $P_3 < 0,003$
Умумий тестостерон, нг/мл	$0,35 \pm 0,14$	$0,36 \pm 0,1$	$0,33 \pm 0,12$	$P_1 \geq 0,7$ $P_2 \geq 0,4$ $P_3 \geq 0,6$
Кортизол, нг/мл	$127 \pm 31,0$	$127,1 \pm 35,8$	$132 \pm 29,1$	$P_1 \geq 0,9$ $P_2 \geq 0,3$ $P_3 \geq 0,4$

**Изоҳ:** ME [25 процентиль; 75 процентиль], статистик кўрсаткичлар: P<sub>1</sub>- микро ва макропролактиномалар орасидаги фарқ, P<sub>2</sub>- микропролактиномалар ва назорат гуруҳи, P<sub>3</sub> макропролактиномалар ва назорат гуруҳи.

Микропролактиномада муолажалар негизида эстрадиол кўрсаткичлари 27,5±2,1 пг/мл дан 42,4 пг/мл қадар ишончли (P<sub>2</sub><0,001) ошди. Назорат гуруҳида эса 59,45±5,4 пг/мл тенг бўлди. Макропролактиномада бу кўрсаткич мос равишда 30,2±3,4 пг/мл ва 41,5±3,1 пг/мл (P<sub>3</sub><0,001) тенг бўлди (4-жадвал). Гиперпролактинемия оқибатида юзага келган нисбий гипоестрогенемия ижобий динамикада ўзгарган бўлса ҳам, аммо назорат гуруҳи даражасига эришилмади. Эстрадиолни меъёрлашиши фолликулаларни тўлақонли ўсишига, овуляцияга ва мос равишда прогестеронни зарур даражага олиб келади. Менструал циклнинг лютеин фазасидаги прогестерон кўрсаткичига қараб, текшириш даври вақтида репродуктив тизим фаолияти тўғрисида фикр юритиш мумкин.

Ўтказилган терапия негизида трансформацияловчи ўсиш омили Кўрсаткичлари таҳлили куйидагиларни кўрсатди. Ингибин А даволашдан кейин унғача бўлган кўрсаткичларга нисбатан микро ва макропролактиномаларда (P<sub>2</sub><0,0001 ва P<sub>3</sub><0,0001) ишончли ошди ва у микропролактиномаларда яққолроқ намоён бўлди. Ингибин В кўрсаткичларида шунга ўхшаш ҳолат кузатилган бўлса ҳам, лекин улар орасидаги (ингибин В ни ингибин А га) нисбат алоҳида диққатни қаратди. Муолажаларга қадар микропролактиномаларда улар нисбати 24 бўлган бўлса 7,8 га, макропролактиномада мос равишда 28 ва 10 тенг бўлди. Назорат гуруҳида бу рақам 4,7 га қайд этилди. Фақат микропролактиномада даволаш негизида активин кўрсаткичи унғача бўлган даврга нисбатан ишончли (3,67±2,4 пг/мл ва 2,9±2,6 пг/мл) ўзгарди (P<sub>2</sub><0,001, P<sub>3</sub><0,001).

Гипофиз аденомасининг фаол бўлмаган даврида муолажалар анъанавий, яъни аниқ ҳолатдан келиб чиқиб, комбинацияда ёки консерватив ва жарроҳлик усули ёрдамида ўтказилди. Аксарият беморлар 94% микроаденомада каберголин ва 93,3% макроаденомада допамин секрецияси ингибитори қабул қилишди. Уларнинг деярли барчаси репродуктивлик муаммосини ечиш учун овуляцияни стимуллашни (86% ва 93,3% мос равишда) ўтказишди. Фаол бўлмаган макроаденома мавжуд 14 беморда (50%) допамин рецепторлари агонистлари бирламчи терапия сифатида 24 ҳафта 1,0-1,5 мг ҳафтада 2 марта буюрилди. Ўтказилган индивидуал таҳлилда каберголин билан даволашдан олти ой ўтгандан кейин ўсманинг ўлчами олдингисидан 10%дан ортиқ кичрайди.

Муолажалардан олти ой кейин галакторея кузатилган барча 11 аёлда унга барҳам берилди, олигоменорея мавжуд аёлларнинг 80% менструал цикл тикланди. Яққол цефалгик синдром бўлган 60% беморлардаги бош оғриғи ўтиб кетди, қолган олтитасида унинг сони ва кучи камайди.

Фаол бўлмаган гипофиз аденомасида жарроҳлик амалиёти асосий даволаш усули ҳисобланади. Кузатувимиздаги микроаденомали 2 та (4%) ва макроаденомали 3 та (20%) аёлларда жарроҳлик амалиёти ўтказилди.

Амалиётдан кейин макропролактиномали беморларда пролактин кўрсаткичлари ишончли камайди ( $42,8 \pm 15,4$  нг/мл дан  $17,7 \pm 2,3$  нг/мл,  $P < 0,001$ ), микроаденомада эса ишончли фарқ аниқланмади ( $8,14 \pm 2,15$  нг/мл ва  $7,57 \pm 3,47$  нг/мл).

Менструал циклниң 7 кунида прогестерон кўрсаткичи микроаденомада  $1,1 \pm 0,02$  нмоль/л, макроаденомада  $0,98 \pm 0,04$  нмоль/л.га, назорат гуруҳида эса  $2,1 \pm 0,4$  нмоль/л.га тенг бўлди. МЦ 21 кунида эса мос равишда  $3,1 \pm 1,19$ ,  $3,32 \pm 1,2$  ва  $10 \pm 3,3$  нмоль/л бўлиб, бу бепуштлиқни даволашда муҳим аҳамиятга эга бўлган овуляция йўқлиги ёки сариқ танани тўлиқ етишмаганлигини кўрсатади. Эстрадиол кўрсаткичлари ҳам ўтказилган муолажалар негизида назорат гуруҳига нисбатан паст даражада бўлди ( $P < 0,001$ ). Ҳар иккала гуруҳларда ҳам ингибин А муолажалардан кейин 40 % камроққа кўпайди ва бу гонадотропинларни тўлиқ тикланмаганлигидан, бинобарин репродуктив тизим стероид гормонларини етишмаслигидан далолат беради. Гипофиз аденомасининг фаол бўлмаган турининг ҳар иккала шаклида ҳам ингибин В кўрсаткичларида даводан олдин ва кейин ўзгаришлар аниқланмади. Бизнинг кузатувимиз активин секрециясини тўхташи ёки даволаш негизида унинг камайиши туғиш ёшидаги аёллар гипофизи аденомасининг фаол бўлмаган шакли этиологияси ва патогенезида ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлиши мумкинлигини кўрсатди. АМГ кўрсаткичларида муолажалардан олдин ҳамда кейин сезиларли фарқ аниқланмади ва кузатувимиздаги аёлларда паст рақамларда бўлди. Бу узоқ муддат ўсмани ривожланиши оқибатида гонадотропинлар фаолиятини сусайиши натижасида кузатилган паст овариал заҳира билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Диссертациянинг **“Гипофиз аденомаси мавжуд ҳомиладор аёлларни олиб боришнинг ўзига хос хусусиятлари”** деб номланган бобида пролактиномали 114та аёлда бепуштлиқ даволангандан кейин ҳомиладорликнинг кечиши ва оқибатининг проспектив таҳлили келтирилган. Кузатувимиздаги микроаденома аниқланганларнинг ҳар учтадан биттасида (30,7%) ва макроаденома ташхиси қўйилганларнинг учтадан иккитасида ҳомилани кўтара олмаслик ҳавфи аниқланди ( $P_1 < 0,01$ ,  $P_2 < 0,005$ ,  $P_3 < 0,001$ ). Микро ва макроаденомада ҳомиладорликнинг биринчи ярмида токсикоз мос равишда 58,9% ва 80,9% аёлларда кузатилди ( $P_1 < 0,05$ ). Бу назорат гуруҳидагиларга нисбатан 1,5 ва 2 баробар кўп (40%,  $P_2 < 0,05$ ). Пролактиномада ҳомиладорликнинг III триместрида кузатиладиган оғир асоратлардан бири преэклампсия 3,8% ва 4,7% аёлларда қайд этилди, назорат гуруҳида эса кузатилмади. Фетоплацентар етишмовчилик макропролактиномада (19,04%) микропролактиномага нисбатан икки маротаба (8,9%) кўпроқ учради. Ҳомиладорларда кузатиладиган шиш макропролактиномада 47,6% бўлиб ҳар икки аёлдан бирида кузатилди, микропролактиномада бу кўрсаткич 42,3% га тенг бўлди.

Ҳомиладорлик якунининг таҳлили микропролактиномали аёлларнинг 15,3 % тўсатдан бола ташлашлар, 2,6% тиббий кўрсатмаларга кўра ҳомиладорликни тўхтатиш, яна 2,6% ривожланмаган ҳомиладорлик, 11,5% вақтидан олдин туғруқ кузатилганини ва жами 32% ҳолларда ҳомила йўқотилганлигини кўрсатди. Макроаденомада бу рақамлар қуйидагича бўлди – бола ташлаш

19,4%, вақтидан олдин туғиш 9,5%, ривожланмаган ҳомила ва уни тиббий кўрсатмалар бўйича тўхтатиш ушбу гуруҳда кузатилмади ва жами 28,9 % ҳолларда ҳомила йўқотилганлиги аниқланди. Биз кузатувимиздаги микропролактиномали ҳомиладор аёлларнинг 12,8% қағоноқ сувининг барвақт кетишини кузатдик, макропролактинома аниқланганларда эса бу кўрсаткич деярли уч марта кўп бўлиб 38,1% ( $P_3 < 0,05$ ) ташкил этди.

Микропролактиномада туғруқ фаолияти билан боғлиқ барча асоратлар қағоноқ сувининг вақтидан олдин кетиши 12,8%, туғруқ фаолиятининг сустлиги 7,6%, фетоплацентар етишмовчилик 32% бўлиб, шу ёшдаги соғлом ҳомиладорлардан юқори бўлди. Макропролактиномада бу рақамлар юқори бўлиб мос равишда 38,1%; 19,04%; ва 42,8% тенг бўлди. Пролактиномаларда жарроҳлик йўли билан ҳомилани олиш (ўртача 25% кузатувдагиларда) назорат гуруҳидагиларга нисбатан (15%) кўп қайд этилди. Кузатувимиздаги микропролактиномали барча аёллар неонатал давр тугаганга қадар кўпроқ бола эмизишда бўлдилар ва ундан сўнг лактация йўқлиги ёки унинг етишмаганлиги сабабли аралаш овқатлантиришга (17,4%,  $n=11$ ) ўтдилар. Макропролактиномали аёлларда бу кўрсаткич 3(16,6%) ташкил этди. Янги туғилган чақалоқлар асфикцияси макропролактиномали аёлларнинг 39% ( $n=7$ ), ҳомилани она қорнида ушлаб қолиниш синдроми 11% ҳолатларда ( $n=2$ ) кузатилди. Апгар шкаласи бўйича таҳлил қилинганда микро ва макропролактиномали беморларда фарқлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли бўлди,  $P_2 < 0,03, P < 0,02$ .

19,2% микропролактиномали ва 23,8% макропролактиномали кузатувимиздагиларда субклиник гипотериоз борлиги индивидуал дозаларда эутирокс буюришни тақозо этди. Юқоридагиларни инобатга олиб кузатувимиздаги микропролактинома аниқланганларга ҳомиладорлик даврида аёлларнинг 71,4% ва макропролактиномали аёлларнинг 43,5% пролактин секрециясини сусайтириш мақсадида каберголин қабул қилдилар. Туғруқдан кейинги биринчи икки ойда ўтказилган МРТ гипофиз аденомаси ўлчамлари катталашганлиги аниқланмади. Ҳомиладорлик даврида қондаги пролактин кўрсаткичларини таҳлили қуйидагиларни кўрсатди. Ҳомиладорлик муддати ўсиб борган сари пролактин секрецияси ҳам кўпайиб борди ва унинг III триместрида максимумга чиқди. Гуруҳлараро солиштирилганда макропролактиномаларда кўрсаткичлар юқори бўлди. Ҳомиладорликнинг I триместрида ушбу гуруҳда кўрсаткичлар  $11541 \pm 1871$  нг/мл, микропролактиномаларда  $3200 \pm 678$  нг/мл ( $P_1 < 0,0001$ ), назорат гуруҳида эса  $2105 \pm 632$  нг/мл ( $P_2 < 0,0001, P_3 < 0,0001$ ). Иккинчи триместрда мос равишда  $15450 \pm 15673$  нг/мл ( $P_3 < 0,0001$ ),  $5850 \pm 1338$  нг/мл ( $P_2 < 0,0001$ ) ва  $2940 \pm 1012$  нг/мл, учинчи триместрда энг юқори бўлиб,  $13200 \pm 3685$  нг/мл ( $P_2 < 0,0001$ ),  $22677 \pm 1516$  нг/мл ( $P_3 < 0,0001$ ), назорат гуруҳида  $4945 \pm 1431$  нг/мл. Назорат гуруҳи билан солиштириб таҳлил қилинганда I триместрда микропролактиномада пролактин кўрсаткичи 1,5 марта, II триместрда 1,9 ва III триместрда 2,6 марта кўп бўлган. Макропролактиномада назорат гуруҳига нисбатан триместрлар бўйича мос равишда 5,4,5,2,4,6 марта юқори бўлди.



Гипофизнинг фаол бўлмаган аденомаси мавжуд аёлларда ўтказилган текширувлар, микроаденомали—34%; макроаденомали 33,3% аёллар патогенетик даво асосида ҳомиладор бўлишди бу пролактин кўп ишлаб чиқариладиган турига нисбатан мос равишда 85,7% ва 91,3% паст кўрсаткични ташкил этди. Микроаденома мавжуд аёлларда—35,3%, таққослаш гуруҳида эса 60% ҳолларда ҳомиладорликнинг илк уч ойлигида ҳомила тушиши хавфи кузатилмади. Ҳомиланинг ўз ўзидан тушиши эса микроаденомада—2(11,7%), макроаденомада эса—1(20%) беморда рўй бериб, таққослаш гуруҳига нисбатан фарқ аниқланмади ( $P=0,2$ ). Ҳомиладорлик биринчи ярми токсикози 1-гуруҳ беморларида 58,8% ва 2-гуруҳда 80% ( $P=0,2$ ) аёлларда учраб, уларнинг 35% ва 20% қисми ҳомиладорлик вақтида бромокриптин қабул қилган. Гипофизнинг фаол бўлмаган аденомаси мавжуд аёлларда ҳомиладорликнинг II уч ойлигида ҳомила тушиш хавфли турли кўрсаткичларда: микроаденомада —35,3%, макроаденомада эса 60% ( $P<0,05$ ) кузатилган. Гиперпролактинома синдроми мавжуд беморларда йўлдошни сурункали етишмовчилигининг енгил даражаси кўп учраб, у мос равишда 41% ва 40% ҳолларда ҳомила-йўлдош етишмовчилиги белгилари билан (мос равишда 41% ва 40% ҳолларда) юзага чиққан. Микроаденома мавжуд аёлларнинг 11,7%, макроаденома билан хаста аёлларнинг эса 20% да ҳомиладорлик тўхтаган, лекин микроаденома мавжуд аёлларнинг учтадан ҳар иккитасида ва макроаденомаси бор аёлларнинг 40% да табиий туғруқ йўллари орқали ўз вақтида туғруқ рўй берганлигини алоҳида таъкидлаш лозим. Туғруқ фаолияти сустлиги I гуруҳда - 5,8% ва II гуруҳда 20% ҳолларда кузатилди, кесар қирқиш амалиёти ёрдамида рўй берган туғруқлар сони ҳам шундай кўрсаткичларда бўлди.

Гормонал ҳолат таҳлилига келсак, ҳомиладорлик мобайнида пролактин миқдори сезиларли ортганлиги аниқланди, айниқса макропролактиномада ўта юқори кўрсаткичлар кузатилди. Прогестерон миқдори I уч ойликда I гуруҳ беморларда— $17,5\pm 3,24$  нмоль/л, II гуруҳда— $15,5\pm 2,15$  нмоль/л ташкил этиб, соғлом аёлларга— $14,3\pm 17,3$  нмоль/л бўлиб нисбатан паст кўрсаткичдир ( $P<0,0001$ ). Прогестерон қабул қилиш ҳомиладорликни давом этиши имконини берди, лекин 30% ҳолларда ҳомила тушиш ҳолати рўй берди. II уч ойликда кўрсаткичлар соғлом аёлларга  $187\pm 59$  нмоль/л нисбатан - I гуруҳда  $71,1\pm 13,3$  ниоль/л, II гуруҳда эса  $68\pm 59$  нмоль/л ташкил этди ( $P<0,0001$ ). Ҳомиладорликнинг сўнги уч ойлигида ўхшаш ҳолат кузатилсада, кўрсаткичлар бироз ўзгарди, яъни соғлом аёлларга  $370\pm 105,8$  нмоль/л нисбатан—I гуруҳда  $192\pm 89$  нмоль/л, II гуруҳда эса  $185,5\pm 8,37$  нмоль/л қайд этилди ( $P<0,0001$ ). Эстрадиол кўрсаткичи I уч ойликда микроаденомаси бор аёлларда —  $140,22\pm 5,7$  пг/мл, макроаденомаси бор беморларда  $139\pm 8,6$  пг/мл, соғлом аёлларда эса  $435,8\pm 171,3$  пг/мл, II уч ойликда эса мос равишда  $1622\pm 100$  пг/мл;  $1662,6\pm 83,2$  пг/мл ва  $5189\pm 2502$  пг/мл ташкил этди; сўнги уч ойликда ҳам гипоэстерогенемия, яъни  $1150,72\pm 5,4$  пг/мл,  $1149,44\pm 4,51$  пг/мл ва назорат гуруҳида  $5611\pm 2325$  пг/мл ( $P_2P_3<0,0001$ ) кузатилди. Трансформацияловчи ўсиш омили ишлаб чиқарилиши қуйидагича бўлди - ҳомиладорлик мобайнида ингибин А сусайган, аммо игнибин В I уч ойликда ўзгаришсиз, II уч ойликда



ортган, сўнги уч ойликда эса кам миқдорда бўлиши аниқланди. Микроаденомаси мавжуд аёлларда ингибин А миқдори I уч ойликда  $11,2 \pm 1,5$  нг/мл; назорат гуруҳида эса  $-22 \pm 1,4$  нг/мл ( $P < 0,001$ ); II уч ойликда  $17 \pm 1,5$  нг/мл, назорат гуруҳида  $31,3 \pm 2,1$  нг/мл ( $P < 0,001$ ); сўнги уч ойликда эса  $10,5 \pm 2,3$  нг/мл; таққослаш гуруҳида  $42 \pm 1,9$  нг/мл ташкил этди. Макроаденомаси мавжуд аёлларда ҳам ўхшаш ҳолат кузатилди. Лекин, аниқ маълумотлар мавжуд эмас, кўрсаткичлар I гуруҳга нисбатан бироз паст бўлди.

Ингибин В миқдори эса I уч ойликда барча уч гуруҳда бир хил бўлиб, микроаденомада  $60,16 \pm 10,5$  пг/мл, макроаденомада  $62,92 \pm 10,5$  пг/мл назорат гуруҳида эса  $61,7 \pm 1,05$  пг/мл ( $P = 0,5-0,9$ ) қайд этилди. Шунингдек, II уч ойликда микроаденомаси мавжуд гуруҳда кўрсаткич юқори –  $100,41 \pm 10,8$  пг/мл бўлиб, назорат гуруҳида кўрсаткич –  $98,26 \pm 10,8$  пг/мл, фарқ эса –  $62,1 \pm 1,8$  пг/мл ни ( $P < 0,001$ ) ташкил этди, бу йўлдош тўқимасининг фаол ўсиши ва мазкур ўсиш омили рецепторларининг сони ошиши билан боғлиқ. Сўнги уч ойликда эса назорат кўрсаткичларига нисбатан паст бўлди (назорат гуруҳи- $62,2 \pm 1,6$  пг/мл, микроаденомада  $53,29 \pm 5,1$  пг/мл ва макроаденомада  $51,26 \pm 6,8$  пг/мл), бунга йўлдошнинг “қариши” сабаб деб баҳоланди. Активин миқдори I уч ойликда паст, II ва III уч ойликларда эса назорат кўрсаткичларидан фарқ деярли бўлмаган, лекин маълумотлар ишончли эмас. АМГ кўрсаткичлари гуруҳлар бўйича ҳам, назорат кўрсаткичлари ва ҳомиладорлик мобайнида ҳам сезиларли ўзгаришларга учрамади ( $P = 0,1-0,5$ ).

Биз мазкур беморлар гуруҳида бепуштлик хавфи ва уни даволашда самарага эришиш мумкинлиги сабабини аниқлаш мақсадида таҳлил ўтказдик. Ингибин А ва фолликул стимулловчи гормон ўртасида ( $r = 0,8$ ,  $r = 0,79$ ), ( $P < 0,0001$ ) кучли ижобий алоқа мавжуд эканлиги Пирсон усули бўйича таҳлилда тасдиқланди ва ушбу кўрсаткичлар аниқ манбаларда қайд этилган (микро ва макроаденомаси мавжуд аёллар гуруҳларида). Даво муолажалари амалга оширилгунга қадар ингибин А (трофобласт ривожланишидаги бузилиш кўрсаткичи) ва фолликул стимулловчи гормон (гипогонадотроп кўрсаткичи ҳамда бунинг оқибатида гипоестерогенемия ва гипопрогестеронемия ҳолати) миқдори нисбати -  $< 1,4$  бепуштликни даволаш мушкуллигидан далолат беради.

Пирсон усули бўйича таҳлилларга асосланиб айтиш жоизки, эстрадиол ва ингибин А ўртасида ( $r = 0,73$ - микроаденомада ва  $r = 0,72$ -макроаденомада), ( $P < 0,0001$ ) кучли ижобий алоқа мавжуд ва ушбу кўрсаткичлар аниқ манбаларда қайд этилганликни ҳисобга олиб, биз қуйидаги боғлиқликни аниқладик. Эстрадиолнинг ингибин А га нисбати микроаденомада  $< 15$  ва макроаденомада  $< 19$  бўлиб, ҳомиладорлик I ва II ярмида турли патологиялар ривожланиш хавфи юқори эканлигидан далолат беради.

Диссертациянинг еттинчи боби **“Гипофиз аденомаси мавжуд беморларни ҳомиладор бўлишидан аввл, ҳомиладорлик вақтида ва туғруқдан сўнги даврда кузатиш”** деб номланган.

Олинган маълумотларга асосланиб, гипофиз аденомаси мавжуд бўлган туғиш ёшидаги аёлларни ҳомиладор бўлиш эҳтимоли ва ҳомиладорлик вақтида кузатув олиб бориш алгоритмини яратдик (Илова 2). Шундай қилиб, аёл ҳайз

даврийлигини бузилиши, бепуштлиқ, галакторея, бош оғриши, кўрув бузилишига шикоят билан мурожаат этса, анамнезида бош мия жароҳати, ошқозон-ичак йўли сурункали хасталиқлари ва бошқалар мавжуд бўлган ҳолларда, клиник-лаборатор текширувлар ўтказиш зарур. Кейинги босқич – ҳайзнинг 3-5 кунда гормонал текширув. Базал ҳарорат, ТТГ, Т<sub>4</sub>, ФСГ, ЛГ, тестостерон, прогестерон, эстрадиол, кортизол аниқланди, шунингдек хиазма-селляр соҳа МРТ ва МСКТ амалга оширилади. Пролактин меъеридан 2 баробар ошиши, ТТГ, Т<sub>4</sub> ва тестостерон кўрсаткичи меъерида бўлиб, ФСГ, ЛГ, эстрадиол ва прогестерон миқдори нисбатан камайиши, МРТ/МСКТ маълумотларига кўра–гипофизда ўсма аниқланиши, пролактинома ривожланганлигидан далолат беради. Пролактин миқдори меъерида ёки бироз ортган, ТТГ, Т<sub>4</sub> – меъерида бўлиб, ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон миқдори камайганлиги қайд этилса, МРТ/МСКТ да микро ёки макроаденомага хос ўзгаришлар аниқланса, гипофизнинг гормонал фаол бўлмаган аденомаси ташхиси қўйилади. Акушер-гинеколог билан биргаликда аёлга даволаш муолажалари бюрилади ва ҳомиладорликка тайёргарлик қўйилади. Пролактин миқдори меъерига келгач, МРТ/МСКТ маълумотларида ижобий ўзгариш аниқлангач, офтальмолог хулосасига таянган ҳолда 3-6 ой мобайнида аёл ҳомиладор бўлмаса, трансформацияловчи ўсиш омили миқдори ингибин А ва В, активин, АМГ таҳлиллари ўтказилиши керак. Аёл ҳомиладор бўлса, I уч ойликда пролактин, эстрадиол, прогестерон ингибин А ва активин миқдорини назорат қилиб бориш зарур. Пролактинома ёки гипофизнинг фаол бўлмаган аденомаси мавжуд аёлларда ҳомиладорликнинг II ва III даврида амалга ошириш лозим бўлган клиник лаборатор текширувлар билан биргаликда пролактин, эстрадиол, ингибин А кўрсаткичлари таҳлил этиб борилиши лозим. Биздаги маълумотларга кўра, пролактин миқдори микропролактиномада II уч ойликда – 1,9 баробар, сўнги уч ойликда эса – 2,6 марта ортган; макропролактиномада эса-5,2 ва 4,6 марта ортганлиги аниқланган.

Мазкур ҳолатда бромкриптин ёки каберголин ёрдамида даволаниш лозим, акс ҳолда бачадон- йўлдош қон айланиши бузилиши, йўлдошнинг эрта етилишига олиб келиши мумкин, бу ўз навбатида ҳомиланинг ривожланишига ва туғруқ жараёнига салбий таъсир кўрсатади. Ўтказилган текширувлар натижасида, биз пролактинома ва гипофизнинг фаол бўлмаган аденомасида ҳомиладорликнинг II ва III ойликларида эстрадиол миқдорини сусайишини аниқладик. Аёлда ҳомиладор бўлавермаса ва ингибин А ва ФСГ ўзаро нисбати 1,4 кўрсаткичда бўлса, тухум ҳужайра етилишини кучайтириш, (стимуляция), ёрдамчи репродуктив технологияларни (экстракорпорал уруғлантириш) тавсия этамиз. Аёл ҳомиладор бўлса, у ҳолда I уч ойликда пролактин, эстрадиол, прогестерон, ингибин А, активин; II уч ойликда эса – пролактин, эстрадиол, ингибин А текшириб борилади. Фаол бўлмаган гипофиз аденомаси бор аёллар ҳомиладорликнинг I уч ойлигида прогестероннинг активинга нисбати микропролактиномада 1,4 дан кам, ва макропролактиномада 1 дан паст бўлса, эстрадиолнинг ингибин А га нисбати микроаденомада паст ва макроаденомада 19 дан паст бўлса, улар ҳомиладорликни барвақт муддатларда тўхташи хавфи бўлган гуруҳга киритилади ва назорат олиб борилади. Ҳомиладорликнинг II ва

III уч ойлигида эстрадиолнинг ингибин А га нисбати пролактиномада 2 дан паст, фаол бўлмаган гипофиз аденомасида эса 15 дан паст кўрсаткичларда бўлиши презклампсия, туғруқдан кейин қон кетиши ва йўлдош-қон айланиш етишмовчилигини ривожланиш хавфини туғдиради. Қоғаноқ сувининг эрта кетиши, туғруқ фаолияти сустлиги, туғруқдан кейинги қон кетишини олдини олиш тадбирлари гинеколог билан биргаликда олиб борилади. Шу билан бир қаторда гипофиз аденомаси мавжуд барча ҳомиладор аёлларда уч ойда камида бир марта нейроофтальмологик (кўрув майдони ва ўткирлиги, кўз тубини кўриш), туғруқдан кейин уч ойда бир марта пролактинни аниқлаш ва олти ойда бир марта хиазма-селляр соҳани МРТ қилиш лозим.

## ХУЛОСАЛАР

**«Бепуштлиқ модуляторларининг аҳамиятини ўрганиш ва гипофиз аденомаларида ҳомиладорликни олиб боришни такомиллаштириш»** мавзусидаги тиббиёт фани докторлик (DSc) диссертацияси бўйича ўтказилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Пролактиномали аёлларнинг аксариятида (74%) микропролактинома ва 26% макропролактинома аниқланди. Бирламчи бепуштлиқ 52,4%, иккиламчи бепуштлиқ 44,3% беморларда қайд этилди ва унинг 28,4% ҳомиладорликнинг эрта даврларида бола ташлаш, 17,3% тиббий кўрсатмалар бўйича аборт, 5,2% бачадондан ташқаридаги ҳомиладорлик билан яқунланди. Фақат 31,2 % ҳолатларда ҳомиладорлик бола туғилиш билан тугади.

2. Гипофиз аденомасининг фаол бўлмаган шаклидаги беморларда МРТ текширувида хиазмал-селляр соҳада 76,9% ҳолларда микроаденома аниқланди. Микроаденомада 76%, макроаденомада 80% ҳолларда менструал циклнинг бузилиши, шунингдек, сўнги ҳолатда 60% беморларда кўришнинг бузилиши, 73,3% галакторея каби клиник белгилар кузатилди. Ҳар иккита бемордан биттасида бепуштлиқ қайд этилди.

3. Пролактиномали эндокрин бепуштлиқ кузатиладиган аёлларда эндокрин ўзгаришлар 69% ҳолларда менструал циклнинг бузилиши, 52% ҳомиланинг ривожланмаслиги ва тушиши, 80% либидонинг сусайиши ва 97% эндокрин бепуштлиқ билан боғлиқ. Шунингдек, гиперпролактинемия оқибатида иккиламчи гипогонадотроп ҳолат билан боғлиқ гипоестрогенемия ва гипопрогестронемия ҳамда АМГ ва ингибин В нинг пасайиши аниқланди. Пролактиномали эндокрин бепуштлиқ бўлган 28,4% пациентларда биз қўллаган даволаш усули самарадор бўлмаган, ва уларга ёрдамчи репродуктив технологиялардан фойдаланиш тавсия этилган.

4. Микропролактиномали аёлларда ҳомиладорлик даврида ҳомилани кўтара олмаслик ҳавфи 45%, ҳомиладорликни биринчи ярмида токсикоз 58,9% ҳолларда, макропролактиномаларда 80,9% беморларда аниқланди. Бунда қоғаноқ сувининг вақтидан олдин кетиши макроаденомаларда микроаденомага нисбатан 3 марта кўпроқ кузатилди.

5. Гипофиз аденомасининг фаол бўлмаган шаклидаги микроаденомали аёлларда ҳомилани ташлаш хавфи юқори бўлиб 35,3% ҳолларда, бола ташлаш 31,7% беморларда кузатилди. Ҳомиладорликнинг биринчи ярмида микро ва макроаденомада токсикоз мос равишда 58,8% ва 80% аёлларда қайд этилди. Ҳомиладорликни III триместрининг типик асорати сифатида ҳомиладорлар шиши ва фетоплацентар етишмовчилик кўринишидаги гипертензион ўзгаришлар мос равишда 41% ва 40% ҳолларда кузатилди.

6. Ўтказилган комплекс муолажалардан кейин пролактинни меъёрлашиши ва фертиллиқни яхшилашиши 91%, микропролактиномаларда ўлчамни камайиши 74,7%, макропролактиномаларда 87% аёлларда, ўсманинг тўлиқ йўқолиши микропролактиномаларда 16,4%, макропролактиномаларда 4% ҳолларда қайд этилди. Шунингдек, муолажаларнинг самарадорлиги субъектив шикоятлар камайишига қараб баҳоланганда 97,7% микропролактиномали, 13% макропролактиномали беморларда камайди. Галактореялар мос равишда 92% ва 91% ҳолатларда, кўрув майдонининг тикланиши 39%, кўриш ўткирлигини яхшиланиши 30% макроаденомаларда аниқланди.

7. Пирсон усули ёрдамида ўтказилган корреляцион таҳлил пролактиномалар мавжуд ҳомиладор аёлларда активин билан прогестерон ( $r=-0,818$ ,  $P<0,0001$ ) орасида кучли ишончли манфий боғлиқлик мавжуд бўлиб, бу ҳомиладорликнинг I триместрида патологиянинг кучли предиктори ҳисобланади (макропролактинли гуруҳида). Шунингдек, эстрадиол билан ингибин А орасида ҳам ( $r=-0,673$ ,  $P<0,0001$ ) шундай боғлиқлик қайд этилди. Эстрадиолли ингибин А га нисбати ҳомиладорликнинг I триместрида  $< 2$  бўлиб бунда пролактиномали аёлларда преэклампсия ва туғруқдан кейинги асоратлар ривожланиш хавфи ошади.

8. Ҳомиладор аёллардаги гипофиз аденомаси фаол бўлмаган шаклида ўтказилган Пирсон бўйича корреляцион таҳлил ингибин А ва фолликула стимулловчи гормон орасида микро ҳамда макроаденомаларда кучли мусбат ( $r=0,8$ ,  $r=0,79$  ҳар иккала ҳолда  $P<0,0001$ ) боғлиқлик аниқланди. Муолажаларга қадар ингибин А ва фолликула стимулловчи гормон нисбати  $< 1,4$  тенг бўлди ва бу бепуштликни бартараф қилишни имкони йўлигини кўрсатади.

9. Биз қўллаган схема бўйича ўтказилган муолажалардан кейин пролактиномали 39,6% ва 8,8% аёлларда гипофиз аденомасининг фаол бўлмаган шаклида ҳомиладорлик кузатилди. 87,6% аёллар туғишди, 12,3% ҳомиладорликни кўтара олмаслик аниқланди. 79,3% аёлларда туғиш жараёни унинг табиий йўллари орқали бўлди, 12,3% кесар кесиш амалиёти ёрдамида амалга оширилди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**НАСЫРОВА ХУРШИДАХОН КУДРАТУЛЛАЕВНА**

**ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ МОДУЛЯТОРОВ ФЕРТИЛЬНОСТИ И  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ  
АДЕНОМАХ ГИПОФИЗА**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТАШКЕНТ – 2021**



Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2019.2.DSc/Tib360

Диссертация выполнена в Ташкентском Педиатрическом Медицинском Институте.

Автореферат докторской диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

**Научный консультант:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Хайдарова Феруза Алимовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Рахимова Гульнора Нишановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Курбанов Джахонгир Джамалович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова  
(Российская Федерация)**

Защита докторской диссертации состоится «14» август 2021 г. в 10<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_\_ » август 2021 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_\_ » август 2021 года)



**А. Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**Д.К. Наджмутдинова**

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Пролактинома — одна из самых частых опухолей гипофиза у женщин репродуктивного возраста. По данным ряда исследователей «...хроническая избыточная продукция пролактина составляет 1/3 всех причин женского бесплодия...»<sup>1</sup>. Во время нормально протекающей беременности гипофиз подвергается значительным изменениям. Так известно, что гипофиз увеличивается в течение всей беременности и достигает к ее концу 600–700 мг, что примерно на 30% выше прегестационного веса. Заболевания гипофиза, в том числе, гормонально активные аденомы, могут вызывать проблемы, как у матери, так и плода. С другой стороны, беременность также оказывает влияние на существующее заболевание гипофиза, в частности, способствует росту аденомы и затрудняет раннее выявление заболевания.

В мире проводится ряд научных исследований в целях совершенствования ведения беременности у женщин с аденомами гипофиза и женщин с эндокринным бесплодием. Нами проведена оценка показателей гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО) у женщин репродуктивного возраста с аденомами гипофиза (пролактинома и НАГ), оценена прогностическая значимость модуляторов фертильности (ингибина, активина и антимюллеров гормона (АМГ)) в зависимости от возраста, гормонального фона, состояния овариального резерва при различных аденомах гипофиза (АГ).

Развитие медицинской отрасли в Узбекистане перед медицинскими работниками ставит ряд задач по дальнейшему совершенствованию отрасли, в том числе эндокринологии, и приведению ее в соответствие с международными стандартами. Благодаря целенаправленному осуществлению этих задач с целью снижения осложнений у женщин во время беременности при аденомах гипофиза, среди различных слоев населения, определены следующие задачи, направленные на «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения, создание системы...»<sup>2</sup>. Эти задачи позволят снизить количество осложнений, инвалидность и смертность беременных с аденомой гипофиза среди различных слоев населения с использованием современных медицинских технологий, а также улучшить диагностику и лечение заболеваний, продлить продолжительность жизни.

Данное диссертационное исследование основано на Постановлении Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», от 7 мая 2019 года УП-4295 «Об утверждении Национальной

---

<sup>1</sup> Melmed S. Pituitary tumours secreting growth hormone and prolactin / Melmed S., Braunstein J.S., Chang R.G. // Ann. Intern. Med. -2013. - Vol. 105. - P.238-253.; Максимова А.В. с соавт.2011; Мосягина И.В.,2013, Халимова З.Ю., 2016

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № ПФ-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

программы совершенствования эндокринологической помощи на 2019-2021 годы», от 7 декабря 2018 года ПФ-5590 «О комплексных мерах по радикальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановление № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», а также других нормативно-правовых актах, имеющих отношение к данной сфере.

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

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.**

В различных ведущих центрах мира проводились научные исследования для изучения распространенности опухолей гипофиза, механизма их молекулярного развития, оценки методов диагностики и лечения, а также развития осложнений. Примеры включают: Секцию медицинской нейроэндокринологии, Национальные институты здоровья детей и человеческого развития Юнис Кеннеди Шрайвер, Национальные институты здоровья (Бетесда, США); Отделение эндокринологии, диабета, метаболизма, питания и внутренних болезней; Отделение эндокринологии, Department of Endocrinology and Nuclear Medicine, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, Отделение внутренней медицины Университета Анконы и Отделение внутренней медицины, Отделение клинических и биологических наук, Туринский университет (Италия); Отделение визуализации больницы Святого Варфоломея, Barts Health (Лондон, Великобритания); Отделение внутренней медицины отделения эндокринологии и диабета Университетской клиники Вюрцбургского университета (Вюрцбург, Германия); Комплексный онкологический центр Майнфранкен, Вюрцбургский университет (Вюрцбург, Германия); Центр эндокринологии, диабета и метаболизма, Birmingham Health Partners (Бирмингем, Великобритания); Отделение эндокринной хирургии Института эндокринной системы и обмена веществ клиники Кливленда (США); Центр эндокринологии и метаболизма, Гудзоновский институт медицинских исследований и отделение эндокринологии, Monash Health (Клейтон, Австралия); Члены рабочей группы по нейроэндокринологии Испанского общества эндокринологов. Отделение радиологии, Гарвардская медицинская школа, Бригам энд Женская больница (Бостон, США); Кафедра патологии и лабораторной медицины, Саскачеванский университет (Саскатун, Канада); Исследовательская группа по диагностике и патологии рака, Институт медицинских исследований Коллинга (Сидней, Австралия).

В статье, опубликованной М.Р. Gillam и соавторами, проанализировав данные нескольких исследований, выяснили, что у 31 % беременных наблюдался рост макропролактиномы, сопровождавшийся головной болью и нарушением полей зрения; в тоже время, в случае предварительного (до беременности) хирургического лечения или лучевой терапии перечисленные симптомы наблюдались лишь у 2,8 % женщин. Международное научное



эндокринологическое общество рекомендует инструктировать женщин с любым генезом ГПРЛ, чтобы они прекратили прием агонистов дофамина сразу по факту наступления беременности (Дзеранова, Л. К., с соавт., 2012; Иловайская, И. А., 2011; Melmed S. et.al., 2011). Некоторые ученые (Molitch, M.E., 2011) полагают, что пациенткам с опухолевым генезом ГПРЛ, особенно при макроаденомах, риск роста которых во время беременности имеет место в 20-30% случаев, целесообразно продолжить терапию агонистами дофамина во время беременности, особенно если опухоль обладает инвазивным ростом или воздействует на хиазму зрительных нервов. Ряд авторов (Дзеранова, Л. К. с соавт., 2011), изучавшие динамику уровня пролактина у беременных с исходной ГПРЛ, пришли к выводу, что концентрация уровня пролактина во время беременности у здоровых пациенток и пациенток с исходной ГПРЛ, особенно опухолевого генеза, значительно отличаются. Клинические практические рекомендации международного эндокринологического общества по диагностике и лечению гиперпролактинемии определили мониторинг уровня пролактина во время беременности, как с целью ранней диагностики роста опухоли и дистресса в системе мать-плацента-плод, так и для возможности титрования дозы бромокриптина в период гестации и снижения его угнетающего эффекта на развитие и функционирование плаценты. По мнению некоторых ученых (D. Maiter et al., 2016), такие рекомендации как отмена терапии агонистами дофамина у женщин с пролактиномами после подтверждения факта беременности, необходимость проведения рутинного исследования полей зрения с последующим проведением МРТ головного мозга без контрастирования при наличии сильных головных болей или нарушений полей зрения при беременности. По мнению других исследователей (Karaca Z, et al., 2010), наличие гиперпролактинемии у беременных приводит к увеличению частоты осложнений гестации, родов, послеродового периода. В Рекомендациях по руководству ведения беременных с пролактиномой (Yenidunya Yalın et al., 2018) говорится о том, что женщины с пролактиномами должны быть проинструктированы, женщины должны прекратить терапию агонистами дофамина, как только они обнаружат, что они беременны, но у некоторых пациентках с макроаденомами, разумно продолжать прием ДА на протяжении всей беременности, особенно если опухоль инвазивная или упирается в перекрест зрительных нервов.

**Степень изученности проблемы.** По итогам глобального исследования международной группы экспертов из научных центров США и ВОЗ опубликованных в журнале PloS Medicine (2012г), были изучены распространенность первичного и вторичного бесплодия по миру. Исследования ученых из зарубежных стран (Molitch M.E., et all., 2016; S. Melmed, F. Casanueva, A. Hoffman et.al, 2011) изучили состояние репродуктивной функции у больных с опухолями гипофиза. Varlamov E.V., Hinojosa-Amaya J.M., Fleseriu M. (2019), выявили, что независимо от характера и размера АГ одним из частых, как правило, симптомов манифестации, является различной степени выраженности репродуктивная дисфункция - от снижения либидо до бесплодия. Хотя, есть работы (Musolino N., Bronstein M.,

2001), основанные на большой кагорте беременных (764 больных), из которых в 2,4%, симптоматическое (физиологическое) увеличение в 21% случаях, из 238 макроаденом без предшествующей терапии. Наиболее часто рост аденомы отмечается у больных с макроаденомами, продолжительность терапии у которых до наступления беременности не превышала одного - двух лет. В настоящее время большое внимание уделяют поиску информативных надежных маркеров для диагностики различных нарушений функций репродуктивной системы, как у женщин, так и у мужчин. По данным Kondi-Rafiti A. и соавт. (2013) и Muttukrishna S. (2003), одним из таких потенциальных биохимических маркеров для оценки функций яичников у женщин могут быть трансформирующие факторы роста (ингибин А и В, активин, АМГ), которые, как известно, принимают активное участие в фолликулогенезе и являются надежными маркерами репродуктивной функции при бесплодии и во время беременности.

В настоящее время проблемы и диагностические и лечебные аспекты опухолей гипофиза у женщин с бесплодием и во время беременности в Республике Узбекистан изучены недостаточно. Существует ряд научных исследований по некоторым вопросам применения высокотехнологичных методов диагностики и лечения этого заболевания (Халимова З.Ю., Холова Д.Ш.). Однако в Узбекистане очень мало исследований по изучению трансформирующих факторов роста при аденомах гипофиза во время бесплодия и беременности и почти нет лабораторий, проводящих иммуноферментный анализ исследования ингибинов, активина. Во многих лабораториях не хватает высокотехнологичного оборудования и опытных лаборантов.

Следует отметить, что предложенное исследование по изучению овариального резерва, а именно ингибина А и В, активина и АМГ у женщин с аденомами гипофиза при бесплодии и во время беременности еще не применялись в медицинской практике в нашей стране. На сегодняшний день нет исследований, посвященных изучению трансформирующих факторов роста яичников при беременности в зависимости от триместра беременности. В связи с этим необходимы исследования для совершенствования методов ранней диагностики, лечения и прогноза у этой группы пациентов.

Таким образом, изложенное выше, тот факт, что изучение опухолей гипофиза является одной из актуальных проблем клинической эндокринологии, многие аспекты которой остаются нерешенными и спорными, подтверждает научную и практическую необходимость данного исследования. Проведенный анализ доказывает актуальность дальнейшего изучения вопросов этиопатогенеза нарушений репродуктивной функции у больных с опухолями гипофиза, а также изучение механизмов возникновения множественных гиперпластических процессов в гормонально-чувствительных органах, включая гипофиз и репродуктивные органы.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ РСНПМЦ



Эндокринологии, а также осуществлении исследований по проекту гранта «Разработка высокотехнологичных методов ранней диагностики и дифференцированной терапии опухолей нейроэндокринной системы» (№ ПЗ - 20170928355) (2018-2020гг).

**Цель исследования** улучшить репродуктивные исходы у женщин с аденомами гипофиза путем оценки предикторов фертильности, и оптимизация ведения беременности у женщин с аденомами гипофиза.

**Задачи исследования:**

изучить состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО) и определить предикторы фертильности (возраст менархе, возраст женщины при вступлении в брак, менструальная функция (МФ)) у женщин с пролактиномами;

оценить показатели ГГГО и характеризовать репродуктивный статус женщин с неактивными аденомами гипофиза(НАГ);

характеризовать клинические, визуализационные (УЗИ я/матки, МРТ/МСКТ ГГО), гормональные, трансформирующие факторы роста у женщин с ЭБ при пролактиномах;

оценить прогностическую значимость модуляторов фертильности (ингибина, активина и антимюллеров гормона(АМГ)) в зависимости от гормонального фона, состояния овариального резерва при различных аденомах гипофиза(АГ);

изучить репродуктивные исходы в зависимости от примененных методов лечения АГ (медикаментозное, хирургическое и комбинированное);

разработать алгоритм ведения женщин с бесплодием и во время беременности у женщин с АГ.

**Объектом исследования.** 250 женщин в возрасте от 17 до 37 лет с пролактиномами и неактивными аденомами гипофиза с эндокринным бесплодием и во время беременности и 20 практически здоровых женщин аналогичного возраста.

**Предмет исследования** сыворотка крови пациентов для проведения исследований.

**Методы исследований.** В диссертации применены клинко-биохимические методы исследования (индекс массы тела, в крови кальций, витамин Д3, общий анализ крови), гормональные исследования (пролактин, ФСГ, ЛГ, прогестерон, эстрадиол, тестостерон, ТТГ, свободный Т4, ингибин А, ингибин В, активин, антимюллеровый гормон), инструментальные (УЗИ яичников и матки с фолликулометрией на 11,14,16 дни менструального цикла), нейровизуализационные (нейроофтальмологические, рентгенологические, МРТ/МСКТ гипофиза) и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые установлен ключевой механизм инфертильности при аденомах гипофиза, заключающийся в прогрессирующем снижении уровней ингибина В и АМГ, обусловленный гиперпролактинемическим гипогонадотропным гипогонадизмом;

впервые выявлена сильная отрицательная связь ( $r=-0,81$ ) между активином и прогестероном, между ингибином А и эстрадиолом ( $r=-0,673$ ), являющиеся серьезными предикторами патологии I триместра беременности и осложнений раннего послеродового периода у беременных страдающих пролактиномами;

впервые на основании корреляционного анализа по Пирсону, установлены наличие достоверно высокого риска некорректируемости бесплодия у женщин с неактивными аденомами гипофиза, обусловленного наличием сильной положительной корреляционной связи между ингибином А и фолликулостимулирующего гормона ( $r=0,8$ ) независимо от размеров опухоли;

впервые был разработан коэффициент соотношения между эстрадиолом и ингибином А  $<2$  при пролактиноме, между эстрадиолом и ингибином А  $<15$  при неактивной аденоме гипофизе, что является важным диагностическим критерием осложнения беременности в виде потенциального риска развития преэклампсии, послеродового кровотечения и фетоплацентарной недостаточности;

впервые у женщин с пролактиномами показатель соотношения между эстрадиолом/ингибин А  $< 1,4$  во II-III триместре, тщательно мониторировать с учетом риска развития преэклампсии и патологии в послеродовом периоде.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

женщины с образованием ХСО имеющие различные нарушения фертильной функции для индукции фертильности использовать разработанные 4 схемы в зависимости от клинико-гормональных показателей;

для оптимальной тактики ведения больных во ведении, исходах беременности и родов у женщин фертильного возраста с гормонально-активными и неактивными образованиями хиазмально-селлярной области использовать разработанный пошаговый алгоритм их ведения;

необходима обязательная регистрация женщин фертильного возраста в компьютерную базу данных женщин с АГ позволяющий вести динамический мониторинг состояния пациенток при беременности, своевременно выявлять и лечить осложнения заболевания и проводить оценку их эффективности.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством отобранных пациентов результатами клинико-биохимических, гормональных, инструментальных, нейроофтальмологических, визуализационных, современных статистических методов исследования. Точность полученных результатов статистических методов исследования и заключения основаны на сравнительном опыте международных и региональных исследований. Полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены.

**Научная и практическая значимость полученных результатов.**

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что анализируя анамнестические факторы риска, данные лабораторно-инструментальных исследований и клинической симптоматики можно

провести своевременную диагностику и, при необходимости, соответствующую коррекцию клинического течения пролактином/НАГ у женщин до и во время беременности, а также, что немаловажно, и в послеродовом периоде. Синдром гиперпролактинемии в период гестации следует прежде всего рассматривать с позиций возможного риска возникновения акушерской и перинатальной патологии.

Практическая значимость исследования объясняется тем, что создание компьютерной базы данных женщин с аденомами гипофиза при беременности, позволяет вести динамический мониторинг состояния пациенток, своевременно выявлять и лечить осложнения заболевания и проводить оценки их эффективности. С помощью выделенных клинико-лабораторных критериев диагностики пролактином/НАГ можно определить клинический тип данной патологии у каждой отдельно взятой пациентки. Разработана оптимальная тактика ведения больных во ведении и исходах беременности и родов у женщин фертильного возраста с гормонально-активными и неактивными образованиями хиазмально-селлярной области. Во время беременности такие больные должны находиться под систематическим квалифицированным наблюдением акушера и эндокринолога.

**Внедрение результатов исследования.** На основе результатов исследования по изучению роли модуляторов фертильности и совершенствованию ведения беременности при аденомах гипофиза подтверждены методические рекомендации:

разработаны вопросы наблюдения и лечения беременности и гипофиза «Беременность и гипофизарные нарушения: вопросы мониторинга и лечения» (заключения Министерства здравоохранения 8н-д/74 от 17 июня 2020 года). Данная методическая рекомендация позволяет внедрить вопросы мониторинга и лечения беременных женщин с гипофизарными нарушениями.

разработаны эффективные методы диагностики и лечения эндокринного бесплодия у женщин с пролактиномой «Разработка эффективных способов диагностики и лечения эндокринного бесплодия у женщин с пролактиномой» (заклучения Министерства здравоохранения 8н-д/74 от 17 июня 2020 года). Данная методическая рекомендация позволяет внедрить современные методы диагностики и лечения эндокринного бесплодия у женщин с пролактиномой.

Полученные научные результаты по диагностики и лечения женщин с эндокринным бесплодием при аденомах гипофиза, а также мониторинг и лечение женщин во время беременности при гипофизарных нарушениях нашли применение в практике здравоохранения, в том числе в Андижанском, Ферганском, Самаркандском и Наманганском эндокринологических диспансерах (Справка Минздрава №08-09/7174 от 30 июня 2021 года). Внедрение результатов исследования позволило своевременно выявить женщин с эндокринным бесплодием и во время беременности с аденомами гипофиза.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 4х международных и 2х республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 23 научных работ, из них: 10 журнальных статей, в том числе 7 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации составляет 176 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Эндокринное бесплодие и аденомы гипофиза. Бесплодие, его формы и частота встречаемости. Беременность и аденомы гипофиза. Современный взгляд на роль модуляторов фертильности при эндокринном бесплодии**» проанализированы аспекты бесплодия, которые имеют огромное медико-социальное значение, которое, кроме репродуктивных нарушений, сопровождаются психическим неблагополучием, формированием комплекса неполноценности, являясь причиной неустойчивых семейных отношений в целом. Более того, как показывает анализ литературных данных, одной из серьезных и трудноразрешимых причин женского бесплодия, является его эндокринная форма, которая носит полисистемный и полиграндулярный характер, обусловленный стресс индуцированными нарушениям нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции. Углубленное изучение механизмов регуляции пролактина, воздействия его на функции репродуктивной системы и другие органы и системы в целом, использование препаратов нового поколения – квинаголида и каберголина – позволят глубже понять этиологию и патогенез гиперпролактинемии и тем самым повысит эффективность ее лечения. Многообразие механизмов развития инфертильности, усугубляющих факторов, высокая частота бесплодия у женщин детородного возраста, а также разработка ряда препаратов нового поколения, направленных на коррекцию ГП и индукцию фертильности, ведение беременных при аденомах гипофиза обуславливает необходимость проведения настоящих исследований. Особый интерес при этом представляет ведение и подготовка больных к вынашиванию беременности, оценка эффективности лечения в связи с особенностями фармакологического



действия препаратов и исходов индуцированной беременности у исследуемой категории женщин.

Вторая глава диссертации – «**Материалы и методы исследования**» за период с 2011 по 2020 годы на базе клиник РСНПМЦ Эндокринологии имени Я.Х. Туракулова МЗ РУз (директор профессор, д.м.н. Алимов А.В.) в отделении нейроэндокринологии, на базе РСНПМЦ АиГ обследовано 250(71,4%) женщин в возрасте 17-37 лет (средний возраст  $27,37 \pm 0,79$  лет) с гиперпролактинемическим бесплодием, беременные женщины которые были подвергнуты полному клинико–гормональному и визуализационному обследованию. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин аналогичного возраста. Сроки наблюдения 0-3-6-12 месяцев, в 1,2,3 триместрах беременности. Длительность заболевания составила в среднем  $8,44 \pm 0,52$  лет, при этом давность заболевания от 1 до 5 лет – 49,2%, от 5 до 10 лет – 40,8%, больше 10 лет – 9,8%.

В зависимости от типа АГ женщины были распределены на 3 группы: 1 группа – 185(74%) женщин с пролактиномами, из них 114(61,6%) беременные с пролактиномами и 71(38,3%) с ЭБ; 2 группа - 65 женщин с неактивными аденомами гипофиза, 3 группа- контрольная группа.

Далее, согласно классификации Кадашева Б.А. (2007) мы распределили больных на 2 группы независимо от типа АГ:1 -187(74,8%) пациентки с микроаденомами – образования размером до 10 мм в диаметре, не приведшие к увеличению размеров турецкого седла; 2 – 63(25,2%) пациентки с макроаденомами от 10 до 20 мм в диаметре.

Изучено течение беременности, родов, раннего послеродового периода, состояние новорождённых в раннем неонатальном периоде, а также основные показатели функции фетоплацентарной системы.

Проводились общеклинические, биохимические исследования - общий анализ крови, мочи, общий холестерин, АЛТ, АСТ, электролиты крови (калий, натрий, мочевины креатинин, кальций), витамин Д3, а также глюкоза крови натощак. Гормональные методы исследования крови (пролактин, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон, ТТГ, общий тестостерон, свободный тироксин, ат-ТПО, кортизол, ингибин А и В, активин, АМГ – всем больным и повторно через 3-6-12 мес, в 1,2,3 триместрах беременности по показаниям определялись РИА методом и использовались коммерческие наборы фирмы "ImmunoTech" (Чехия) в лаборатории радиоиммунного анализа (зав. лаб.ст.н.с. к.м.н. Абдурахманова А.М) и ИФА методом использовались коммерческие наборы по 96 тестов производства Elisa IBL на аппарате ИФА, MINDRAY MR-96 А полуавтомат в клинике «DIOR MEDICAL CENTR», врач-лаборант Фузаилова Ш.Ш. Исследование соматического статуса включало проведение антропометрических исследований роста и веса у женщин, расчёт ИМТ, исследования состояния внутренних органов и систем. Гинекологический статус женщин оценивался совместно с гинекологами ЦКБ АО Узбекистон Темир йуллари (к.м.н. Касимова А.В.) и гинекологом Родильного дома №6 (к.м.н. Наврузова Р.С.). Инструментальные методы исследования - ЭКГ, УЗИ внутренних и половых органов (УЗИ яичников и матки с

фолликулометрией(ФМ) проводили вагинальным датчиком на базе РСНПМЦ Акушерства и Гинекологии МЗ РУз и в клинике Horev (врач Ташматова И.Д.), МРТ и КТ хиазмально-селлярной области (в клинике Dior Medikal Centr врач Хаджиметов А.А., клиника Джексофт, врач Шамирзаев Х.Э.). Применение этих методов позволяет обнаружить образования различных размеров образования гипофиза. Нейроофтальмологические исследования проводились на базе РСНПМЦ Нейрохирургии (врач Рахматуллаева Д.С.): состояние глазного дна, острота зрения, периметрия на три цвета (белый, красный, зеленый). У всех больных оценивали эндокринный и неврологический статусы, обследовали беременных и новорожденных. Статистические методы исследования. Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, Minitab, SPSS и STATISTICA-6. В качестве параметров распределений количественных признаков использованы медиана (Me), 1-й и 3-й квартили (Q1 и Q3), в случае их нормальных распределений — средние и среднеквадратические отклонения; для бинарных признаков — абсолютные и относительные частоты. Достоверность различий количественных показателей ( $n > 12$ ) определялась по *методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов*, для определения достоверности малых выборок ( $n < 12$ ) использовался непараметрический критерий *рандомизации, компонента Фишера для независимых выборок*, для качественных значений использовался *точный критерий Фишера-Ирвина*. Различия между группами считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ , корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена. *Отношение шансов (OR, odds ratio)* — позволяет сравнивать частоту воздействия факторов риска в эпидемиологических исследованиях, который был так же использован в работе. Отношение шансов является ретроспективным сравнением влияния данного факторы риска на две группы лиц. Отношение шансов и относительный риск, используемые для измерения связи между двумя переменными, вычисляли с помощью процедуры *Crosstabs*.

**Использованные методы лечения.** В нашем исследовании использовались 4 различные схемы лечения в зависимости от клинко-гормональных показателей пациенток (Приложение 1). **I схема** проводилась у 93(37,2%) женщин с АГ у которых на фоне повышенных уровней пролактина и снижения гонадотропинов - ЛГ, ФСГ, а также прогестерона и нормальных показателей-эстрадиола, тестостерона, ТТГ, св. Т4, ингибина А и В, активина, АМГ. Ключевым моментом явилось применение агонистов Д2 рецепторов каберголин (Достинекс, Pfizer Italia) по 1-1,5 мг/неделю в 2 приема и наблюдали 3 месяца. При отсутствии овуляции через 3 месяца в схему лечения включали его комбинацию с антагонистами рецепторов эстрогенов - кломифен цитрат по 50-100 мг с 5 по 9 день менструального цикла, Дюфастон(дидрогестерон) 10 мг по 1 таблетке 2 р/д - 3 месяца. Эффективностью лечения у наших пациентках было-беременность наступила у 92(98,8%), родили 87(93,5%), невынашивание беременности у5(5,3%%). Естественные роды были у 82(94,2%), Кесарево сечение у 10(11,4%) пациенток. **II схема** проводилась у 52(20,8%) пациенток имеющих повышение ПРЛ, снижение ЛГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона и

АМГ, ингибин А, ингибин В, активин-в норме, лечение проводилось агонистами D<sub>2</sub> рецепторов дофамина (К или бромэргон). Доза подбиралась индивидуально. Для стимуляции овуляции использовали комбинацию прогинова(Bayer) 2 мг с 1 по 21 день МЦ+ дидрогестерона (Дюфастон, Эбботт Биолоджикалз Б.В.) в дозе 10 мг по 1 таб 2 раза в день с 11 по 25 день МЦ или Фемостон 2/10 мг по 1 таб 1 р/д с 1 дня МЦ с антагонистами рецепторов эстрогенов - кломифен цитрат по 50-100 мг с 5 по 9 день менструального цикла- 3 месяца. Далее при не наступлении беременности дополнительно назначали хорионический гонадотропин(ХГ) в дозе 1500-3000 ЕД на второй день повышения базальной температуры – в течение 3-х циклов. Беременность наступила у 7(13,4%), родили 4(57,1%), невынашивание беременности у 3(42,8%). Естественные роды были у 4(100%) пациенток. **III схема** проводилась у 34(13,6%) больных с N/↑ПРЛ, повышение ЛГ, снижение ФСГ, эстрадиола, ↓N АМГ, ингибин А и В, активин в норме и вторичный ПКЯ: агонисты дофамина (каберголин, бромэргон) -3 месяца + метформин 500 мг по 1 таб. 3 раза в день + ЗГТ + лечебно-диагностическая лапароскопия при необходимости. Затем на фоне 6 месяцев терапии каберголином (1-1,5 мг/нед) проводили индукцию овуляции КЦ и ХГ, как описано выше. Беременность наступила у 22(64,7%), родили 15(68,1%), невынашивание беременности у 7(31,8%). Естественные роды были у 10(66,6%), Кесарево сечение у 5(33,3%) женщин. **IV схема** проводилась при гиперпролактинемической гипергонадотропной ЯН, снижение ингибина А и В, АМГ и активина. Данная схема использовалась у 71(28,4%) пациентки: каберголин в дозе 0,5-1,5 мг в неделю в течение 1 года, ЗГТ (прогинова 2 мг) с 3 дня менструального цикла - 21 день + дюфастон по 10 мг 2 раза в день с 16 по 25 день менструального цикла 3-6 месяцев и препараты гонадотропинов (менокур, «Ферринг», Германия, пурегон 100 МЕ, «Органон», Голландия), при неэффективности данной терапии пациенткам рекомендовали ВРТ(ЭКО). Также хирургическое лечение (ТАГ) проводилось у 16(65,3%) пациенток с АГ. Лучевая терапия проводилась у 2(0,8%) пациенток. Обычная доза облучения-45-50 Гр 5 дней в неделю в течении 5 недель.

В третьей главе диссертации «**Клиническая характеристика женщин с пролактиномами**» были исследованы 185 женщин с пролактиномами первой группы, из них с ЭБ 71(38,3%) пациентка и во время беременности 114(61,6%) пациентки. Все пациентки были разделены на две группы в зависимости от размеров образования. Каждую группу наших пациенток мы будем рассматривать в отдельности. Так, у 114 женщин во время беременности, микропролактиномы имелись у 91(79,8%) больной, макропролактиномы — у 23(20,2%) женщин. Размеры пролактином до беременности варьировали от 3 мм до 42 мм ( $9,2 \pm 1,0$  мм). Средний размер опухоли у больных с микропролактиномой гипофиза составил  $5,0 \pm 0,3$  мм, с макропролактиномой—  $18,0 \pm 1,8$  мм. Средний возраст женщин с микропролактиномами составил  $26,2 \pm 5,5$  лет, с макропролактиномами  $26,7 \pm 5,6$  лет, возраст менархе  $13,2 \pm 1,14$  лет и  $13,1 \pm 1,14$  лет соответственно; в контрольной группе этот показатель составил  $29,3 \pm 4,8$  и  $12,5 \pm 0,9$  лет. По показателю гинекологического возраста женщины в группе с пролактиномами не отличались, так у женщин с

микропролактиномами возраст составлял  $13,5 \pm 0,4$  лет и  $12,0 \pm 0,7$  лет у женщин с макропролактиномами, в контрольной группе 16,8 лет. Начальным преобладающим клиническим проявлением, является НМФ по типу опсоменореи - в 38,4% случаев при микропролактиноме и в 43,4% случаев при макропролактиноме. Олигоменорея наблюдалась у каждой пятой пациентки с макропролактиномой (21,7%) и в 13(14,2%) случаев при микропролактиноме. При анализе репродуктивной функции получены следующие результаты. Беременность в анамнезе была у 74,7% пациенток с микропролактиномами, у 69,5% с макропролактиномами, родили 44,1% и 47,8% соответственно. Наши данные показали, что 29,7% пациенток с микропролактиномами в анамнезе отмечали невынашивание беременности представленное самопроизвольным выкидышем в 26,4%, неразвивающаяся беременность в 19,7%, внематочная беременность в 3,5% случаев. У обследованных с макропролактиномами самопроизвольный выкидыш отметили 13,04% пациенток, неразвивающаяся и внематочная беременность, в сумме невынашивание беременности в этой группе составило 27,7%. Анализ гинекологической заболеваний среди обследованных выявил следующее: у пациенток с микропролактиномой гиперплазию эндометрия отмечали 7,7% пациенток, миома матки и эндометриоз были у 5,5 % обследованных, у пациенток с макропролактиномой была схожая картина 8,7%:8,7%:13% соответственно. Функциональные кисты яичников чаще встречались у пациенток с макропролактиномами 21,7% против значений в группе с микропролактиномами 12,1%,  $p < 0,05$ . Практически у каждой пятой пациентки с пролактиномами отмечается ДГМЖ, с микропролактиномами у 23,1%, с макропролактиномами у 13% обследованных. Наши обследованные в анамнезе отмечали развитие гипоплазии матки I и II степени при микропролактиноме в 39,5% и 15,4% случаев соответственно. При макропролактиноме этот процент составил 34,8% и 26,1% соответственно. У пациенток с макропролактиномой битемпоральная гемианопсия и хиазмальный синдром встречалась у 17 пациенток, что составило 73,4%, у пациенток с микропролактиномой эти симптомы не наблюдались,  $p < 0,001$ . Одна пациентка с микропролактиномой (1,1%) отмечала сужение полей зрения против 11 пациенток с макропролактиномой (47,8%),  $p < 0,001$ ; амблиопия имела место в 13,04% случаев у пациенток с макропролактиномой. Атрофия зрительного нерва чаще встречалась при макропролактиноме: в 28,7% случаев, против 2,7% при микропролактиноме. Примерно, 26% больных с макроаденомами, в силу инфраселлярного роста были прооперированы трансназально-трансфеноидальным доступом. При проведении эхографии определяли размеры матки, яичников, их объем, толщину эндометрия, характер расположения фолликулов. Нормальная картина динамики изменения параметром по данным фолликулометрии (ФМ) наблюдали только у 7 пациенток (7,7%) с микроаденомой гипофиза с двухфазным типом базальной температуры(БТ) ( $p < 0,001$ ). В целом отсутствие овуляции имело место у 68,1% и 78,3% пациентов с микро- и макропролактиномой соответственно, при этом наблюдалась атрезия фолликула у 10,9% у пациенток с микропролактиномой и в 8,7% случаев при макропролактиноме, отсутствие селекции доминантного



фолликула – в 26,4% и 17,4%; персистенция фолликула в 18,7% и 13% случаев соответственно. Повышение концентрации пролактина выявили у 91 пациентки с микропролактиномой (уровень которого колебался от 26,5 нг/мл до 41,5 нг/мл, в среднем составил  $38 \pm 3,5$  нг/мл), при макропролактиноме этот показатель был выше в 1,5 раза и составил  $60,2 \pm 5,1$  нг/мл, что достоверно выше контрольных значений, ( $p_2 < 0,0001$ ,  $p_3 < 0,0001$  (таблица 1)) и референсных значений (1.4-19.1 нг/мл). Анализ полученных результатов выявил гипоэстрогению ( $p_2 < 0,0001$ ,  $p_3 < 0,0001$ ) и гипопрогестеронемию, как в фолликулярную ( $p_2 < 0,001$ ), так и в лютеиновую фазы менструального цикла ( $p_2 < 0,0001$ ,  $p_3 < 0,0001$ ) в соответствии с контрольными и референсными значениями (таблица 1). Также, нами выявлены сниженные уровни ФСГ и ЛГ у пациенток с пролактиномой, причем значения ЛГ  $0,7 \pm 0,2$  МЕ/л при микропролактиноме и  $0,8 \pm 0,38$  МЕ/л ( $p < 0,001$  по сравнению с данными контрольных значений) при макропролактиноме отражали состояние гипогонадотропной яичниковой недостаточности.

**Таблица 1**

**Данные гормонального обследования у женщин с пролактиномами до лечения, (n=114)**

Показатель	Микропролактинома, n=91	Макропролактинома, n=23	Контр. группа, n=20	p
Пролактин, (Me[IQR]) нг/мл	32,2 [26,5; 41.5]	70,3 [63,2; 110.1]	6,8 [5,8; 7,7]	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$
Прогестерон 7 дМЦ (Ср (СО)) нмоль/л	$0,67 \pm 0,08$	$0,51 \pm 0,09$	$2,1 \pm 0,4$	$p_1 \geq 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Прогестерон 21 дМЦ (Ср (СО)) нмоль/л	$3,2 \pm 1,16$	$2,2 \pm 1,23$	$9,6 \pm 0,26$	$p_1 \geq 0,2$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$
Эстрадиол (Me[IQR]) пг/мл	26,5 [15,8; 31]	27,2 [22,4; 30.2]	52,75 [42,75; 95,9]	$p_1 \geq 0,81$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$
ФСГ (Ср (СО)) МЕ/л	$2,4 \pm 0,65$	$2,5 \pm 0,6$	$8,2 \pm 3,1$	$p_1 \geq 0,6$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$
ЛГ (Ср (СО)) МЕ/л	$0,7 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,38$	$2,5 \pm 0,65$	$p_1 \geq 0,7$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

**Примечание:** Me [25 перцентиль; 75 перцентиль], статистическая значимость представлена:  $p_1$  - между микро- и макропролактиномами,  $p_2$  - между микропролактиномой и контрольными значениями,  $p_3$  - между макропролактиномой и контрольными значениями.

Анализ трансформирующих факторов роста (ТФР) у пациенток с пролактиномами мы наблюдали снижение уровня АМГ по сравнению с данными контрольной группы, но значения находились в пределах нормогонадотропного состояния ( $p_2 < 0,001$ ,  $p_3 < 0,001$ ), (таблица 2).

У пациенток с пролактиномами было отмечено достоверно низкий уровень секреции ингибина А, составляя в среднем  $1,9 \pm 0,87$  нг/мл при

микропролактиноме ( $p_2 < 0,0001$ ) и  $1,7 \pm 0,8$  нг/мл при макропролактиноме ( $p_3 < 0,0001$ ), что более чем в 6 раз ниже уровня контрольных значений, но в соответствии с референсными значениями -  $< 20$  пг/мл.

**Таблица 2**

**ТФР при пролактиномах у женщин до лечения, (n=114)**

Показатель	Микропролактинома, n=91	Макропролактинома, n=23	Контр группа, n=20	p
Ингибин А, нг/мл	$1,9 \pm 0,87$	$1,7 \pm 0,8$	$12 \pm 1,85$	$p_1 \geq 0,3$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$
Ингибин В, пг/мл	$47,1 \pm 3,2$	$48,2 \pm 3,5$	$56,8 \pm 5,5$	$p_1 \geq 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Активин, пг/мл	$2,9 \pm 2,6$	$3,2 \pm 3,1$	$6,6 \pm 0,76$	$p_1 = 0,6$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
АМГ, нг/мл	$1,72 \pm 0,64$	$1,5 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,8$	$p_1 \geq 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

**Примечание:** статистическая значимость представлена:  $p_1$  - между микро- и макропролактиномами,  $p_2$  - между микропролактиномой и контрольными значениями,  $p_3$  - между макропролактиномой и контрольными значениями.

Секреция ингибина В имела подобную тенденцию, в меньшей степени выраженности -  $47,1 \pm 3,2$  пг/мл при микро- ( $p_2 < 0,001$ ) и  $48,2 \pm 3,5$  пг/мл при макропролактиноме ( $p_3 < 0,001$ ) по сравнению с контролем  $56,8 \pm 5,5$  пг/мл и референсными значениями – 45-120 пг/мл. Активин был снижен более чем в 2 раза по сравнению с контролем ( $p_2 < 0,001$ ,  $p_3 < 0,001$ ), но достоверной разницы в секреции активина при микро- и макропролактиноме не было ( $p_1 = 0,6$ ). Уровень АМГ находился в пределах нормативных значений, но был ниже контрольных показателей как при макропролактиноме, так и при микропролактиноме ( $p_2 < 0,001$ ,  $p_3 < 0,001$ ). Вероятно, что у женщин с пролактиномой в лютеиновой фазе МЦ происходит урежение частоты импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) до 1 раза в 2–4 ч. Это приводит к постепенной атрезии неовулировавшего фолликула или лютеинизации желтого тела и снижению секреции эстрадиола, прогестерона и ингибина А к концу лютеиновой фазы цикла. В результате ослабевает ингибирующее влияние эстрадиола и ингибина А на продукцию гонадотропинов гипофизом.

В четвертой главе диссертации «**Клинико-гормональные особенности бесплодия у женщин с НАГ**» нами были обследованы 65 пациенток с диагнозом НАГ. По результатам МРТ исследования они были разделены на 2 подгруппы: с микроаденомой гипофиза - 76,9% (n=50) и с макроаденомой гипофиза – 23,1% (n=15). Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 19 до 32 лет, составляя в среднем  $28,1 \pm 2,7$  лет среди пациенток с микроаденомой гипофиза и  $27,2 \pm 4,4$  лет у женщин с макроаденомой

гипофиза, возраст менархе составил  $-12,9 \pm 1,0$  лет при микроаденоме,  $13,0 \pm 0,9$  лет - при макроаденоме, гинекологический возраст соответственно составил -  $15,2 \pm 0,5$  лет и  $14,2 \pm 0,6$  лет. Менструальная функция на момент обследования, выявила следующую тенденцию: подавляющее большинство отмечают увеличение интервала между менструациями, в 26,7% при макроаденоме и в 18% случаев при микроаденоме отмечали скудные менструации, вплоть до вторичной аменореи в 20% и 16% случаев соответственно. Также хотелось бы отметить, что у 13,3% и 8% пациенток соответственно отмечалась первичная аменорея, что указывает на отсутствие становления связей гипоталамус-гипофиз-яичники вследствие НАГ. Анамнестические данные по репродуктивной функции показали следующее: пациентки с неактивной микроаденомой гипофиза в 48% случаев имели беременность, но родами из них закончились всего у 26% обследованных, невынашивание беременности наблюдалось в форме самопроизвольного выкидыша у 10%, неразвивающейся беременности у 8%, внематочная беременность у 4%. У пациенток с неактивной макроаденомой беременность в анамнезе была у 46,6% пациенток, родили 20%, самопроизвольный выкидыш был у 20%, и неразвивающаяся беременность была у 6,7% пациенток. Первичное бесплодие при микроаденоме диагностировано у 52%, при макроаденоме у 53% обследованных, вторичное бесплодие – у 48% и 47% соответственно. Хотелось бы отметить, что данные цифры выше показателей пациенток с пролактиномами: 25,2% и 46% при микропролактиноме и 30,4% и 52% при макропролактиноме.

Воспалительный процесс органов малого таза наблюдался в 12% при микроаденоме и в 20% случаев при макроаденоме. Поликистозное изменение яичников сопутствовали в 14% случаев при микроаденоме и в 33,3% случаев при макроаденоме. МФЯ, являясь пограничным состоянием между нормой и патологией встречались, практически, у каждой пятой нашей пациентки. Гиперпролактинемия, обусловленная функциональными нарушениями выработки пролактина и/или органической патологией может приводить к относительной гипоестрогемии, что клинически может проявляться гипоплазией матки. В нашем исследовании практически у каждой третьей пациентки наблюдалась гипоплазия I степени, в каждом 4-5 случае – гипоплазия II степени. Хотелось бы отметить специфические жалобы, которые могут помочь в диагностике НАГ клиницисту. Так галакторея наблюдалась у 1(2%) пациенток с микроаденомой и у 11(73,3%) при макроаденоме ( $p < 0,001$ ), различные формы нарушения МЦ у 38(76%) и 12(80%) обследованных, нарушение зрения у 5(10%) пациенток с микроаденомой и у 9(60%) с макроаденомой ( $p < 0,001$ ). С одинаковой частотой встречалась вегетососудистая дистония и, возможно, как проявление головная боль: при микроаденоме – 60% ( $n=30$ ), при макроаденоме – 11(73,3%). Ожирение различной степени отмечалось в 28(56%) случаев при микроаденоме и в 8(53,3%) при макроаденоме. Снижение либидо отмечали у 38% пациенток с микроаденомой, что несколько ниже значений подгруппы с макропролактиномой – 8(53,3%), что можно объяснить относительной гипоестрогемией у данной категории

пациенток. Возможно, этим и объясняется такой симптом как снижение настроения: у 56% и 40% пациенток соответственно, тревожность -26% и 20%, а также депрессия – 36% и 26,7%. Хиазмальный синдром был обусловлен супраселлярным ростом опухоли у 12(80%) пациенток с макроаденомой.

Анализ функции яичников показал следующее: ановуляторный менструальный цикл встречался с частотой 72% при микроаденоме и в 80% при макроаденоме, при этом отмечалась атрезия фолликула в 12% и 13,3% случаев соответственно, персистенция фолликула в 16% и 6,7% случаев. Но монофазная базальная температура(БТ) встречалась чаще, чем отсутствие овуляции – 78% при микроаденоме и 86,7% при макроаденоме, что свидетельствует о неполноценности фолликула и желтого тела и, соответственно, высокому показателю бесплодия.

Пролактотропная функция гипофиза у больных с НАГ показала следующее: средние значения уровня пролактина у женщин с микроаденомой составила  $8,14 \pm 2,15$  нг/мл ( $p < 0,08$ ), с макропролактиномой -  $42,8 \pm 15,4$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольными значениями -  $6,78 \pm 1,16$  нг/мл. Тиреоидный статус в обеих подгруппах был в пределах нормы, но хотелось бы отметить, что цифры были выше «комфортных» показателей ТТГ, что зачастую является причиной бесплодия и/или невынашивания беременности. Отмечалась гипопрогестеронемия как в первую, так и во вторую фазы менструального цикла, гипоэстрогенемия, что указывает на таргетную причину репродуктивных неудач при данной патологии. Возможно, данную ситуацию обусловил относительный гипогонадизм ФСГ( $p < 0,001$ ) и практически, абсолютный – по уровню ЛГ ( $p < 0,001$ ) (менее 1 МЕ/л в раннюю фолликулиновую фазу), что соответствовало ниже значений контроля и референсных значений при микроаденоме.

Анализ выработки ингибина А выявил достоверное подавление секреции у пациенток с НАГ, возможно, обусловленное относительной гипоэстрогенемии и гипопрогестеронемии. Так, при макроаденоме эта разница составила  $1,59 \pm 0,85$  нг/мл, при микроаденоме -  $1,78 \pm 0,76$  нг/мл в сравнении с контрольными значениями -  $12 \pm 1,86$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). Уровень ингибина В также имел аналогичную тенденцию, но с меньшей интенсивностью:  $48,5 \pm 3,19$  пг/мл при микроаденоме и  $48,3 \pm 3,24$  пг/мл при макроаденоме в сравнении с контрольными значениями -  $56,8 \pm 5,5$  пг/мл ( $p < 0,03-0,001$ ) и находился на нижней границе уровня референсных интервалов. В нашем исследовании слабая паракринная регуляция активина приводила к более слабому импульсу ФСГ. Так уровень активина при микроаденоме составил  $3,41 \pm 2,83$  пг/мл, при макроаденоме -  $3,58 \pm 3,18$  пг/мл, а в контрольной группе -  $6,67 \pm 0,76$  пг/мл ( $p < 0,001-0,02$ ). Уровень АМГ имел достоверную разницу со значениями контроля со сдвигом на снижение, указывая на проблему фолликулярного резерва. Так в подгруппе НАГ микроаденомы уровень составил  $1,67 \pm 0,58$  нг/мл, в подгруппе с макроаденомой  $1,27 \pm 0,39$  нг/мл, а в контроле-  $3,49 \pm 0,85$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

В пятой главе диссертации «Состояние овариального резерва и особенности развития бесплодия при пролактиномах» Согласно



поставленной задаче, следующим этапом исследований из 185(74%) пациенток исследовались 71(38,3%) женщины с бесплодием при пролактиномах. Анализ жалоб и анамнестических данных больных с эндокринным бесплодием (ЭБ) при пролактиномах в зависимости от размеров образования в сравнительном аспекте показал, что у женщин с микроаденомой, по сравнению с макроаденомой, достоверно чаще встречались НМЦ в 69%( $P=0.003$ ) и с одинаковой частотой встречались первичное (58%) и вторичное бесплодие (39%) при микроаденомах и макроаденомах-60% и 40% соответственно, ПМС в 80%( $P=0.02$ ). В то же время у пациенток с макроаденомой гипофиза преобладали: нарушение зрения в 100% ( $P <0.001$ ), головные боли (80%), снижение либидо в 80% ( $P <0.001$ ) и НМЦ в 100% случаев. Галакторея, как основное проявление болезни, имела место у 65%( $P<0.001$ ) пациенток, которые страдали микроаденомой и 100%( $P<0.001$ ) – макроаденомой. Бесплодие было первичным у 42 женщин (59,1%) и вторичным у 28 (39,4%) женщин, причем вторичное бесплодие в 20 случаях (28,1%) закончилось выкидышами в ранние сроки беременности, мертворождением в 7 (9,8%), абортами по медицинским показаниям у пациенток с микроаденомами в 21%( $P<0.001$ ), а у пациенток с макроаденомами в 12%( $P<0.001$ ), неразвивающаяся беременность в 24% ( $P=0.04$ ) и лишь в 2 случаях (2,8%)- рождением ребенка. У 19,7% (14 больной) имела место ДГМЖ, которая характеризовалась болями в молочной железе, болезненностью и нагрубанием при пальпации и выделениями. Анализ гормональных показателей выявил достоверно высокие уровни ПРЛ в обеих группах по отношению к группе контроля (здоровые пациентки) ( $p_1<0.001$ ,  $p_2 <0.0001$ ,  $p_3<0.0001$ ). Уровень ЛГ у пациенток в группе с микроаденомами в среднем составил  $0.82\pm 0.92$  МЕ/л, а в группе с макроаденомами средние показатели составили  $0.62\pm 0.18$  мМЕ/л, т.е. уровни ЛГ были достоверно снижены в обеих группах по отношению к контролю ( $p_2<0.0001$ ,  $p_3<0.0001$ ). Уровни эстрадиола претерпевали различные колебания в обеих группах, в группе пациенток с микроаденомами варьировал от 21.47 до 101.00 нг/мл и Ме составил 27.50 нг/мл, а в группе с макроаденомами варьировал от 20.40 до 32.40 нг/мл и Ме составил 30.20 нг/мл, тогда как в группе контроля были в пределах нормы. Уровни прогестерона на 7 день в обеих группах были достоверно снижены по отношению к контролю ( $p_2<0.001$ ,  $p_3<0.001$ ), а уровень прогестерона на 21 день менструального цикла варьировал от 1.10 до 3.98 пг/мл и Ме составил 2.75 пг/мл, а в группе с макроаденомами варьировал от 0.42 до 3.30 пг/мл и в Ме составил 1.20 пг/мл, что были достоверно снижены по отношению к группе контроля ( $p_2 <0.0001$ ,  $p_3 < 0.0001$ ). Итак, в обеих группах наблюдается недостаточность лютеиновой фазы. Уровни ТТГ колебались в пределах нормальных значений и варьировали от 0.7 до 4.1 МЕ/л, и в среднем в группе пациенток с микроаденомами составил  $2.64 \pm 0.76$  mIU/l, а в группе с макроаденомами -  $2.50\pm 0.69$  mIU/l. Уровни тестостерона между пациентками с макроаденомами были достоверно значимы по отношению к группе контроля( $p_2<0.01$ ), а уровни кортизола находились в пределах нормы. Далее оценивали состояние овариального резерва-определяли ФСГ, активин, АМГ, ингибин А и В в сыворотке крови. Уровень ФСГ в группе женщин с

микроаденомами варьировал от 7.20 до 18.12 ед/л и Ме составил 11.8 ед/л, что достоверно отличался от группы пациенток здорового контроля ( $p_3 < 0.001$ ) и с макроаденомами ( $p_1 < 0.0001$ ), где уровень ФСГ Ме составил 2.60 ед/л. Уровень ингибина А в обеих группах Ме составил 1.30 нг/мл, что достоверно отличался от группы контроля ( $p_2 < 0.0001$ ,  $p_3 < 0.0001$ ). Уровень ингибина В претерпевал значительные изменения в обеих группах. В группе пациенток с микроаденомами он варьировал от 32 до 47 и в среднем составил  $42.17 \pm 2.91$  пг/мл, а в группе с макроаденомами ингибин В варьировал от 32,8 до 48,2 и в среднем составил  $42.10 \pm 3.06$  пг/мл, что достоверно отличался от группы контроля ( $p_2 < 0.001$ ,  $p_3 < 0.001$ ). Снижение ингибина В и повышение ФСГ может доказывать снижение овуляторного резерва яичников. Если рассматривать Активин то у пациенток с микроаденомами он варьировал от 0.05 до 11.20 пг/мл и Ме составило 9.15 пг/мл, а в группе с макроаденомами Ме составил 0.07 пг/мл, что не отличалось от группы контроля. У наших исследуемых женщин с ЭБ в обеих группах отмечалось снижение АМГ, в группе с микроаденомами колебался от 0.12 до 2.1 и в среднем составил  $0.75 \pm 0.27$  нг/мл, а в группе с макроаденомами варьировал от 0.09-2.2 и в среднем составил  $0.97 \pm 0.49$  нг/мл, что достоверно отличались от группы контроля ( $p_1 < 0.05$ ,  $p_2 < 0.001$ ,  $p_3 < 0.001$ ).

Нами был проведен корреляционный анализ по методу Пирсона между пролактином и такими гормонами как: эстрадиол, ЛГ, ФСГ, активин, АМГ, ингибин А, ингибин В в группах пациенток с ЭБ при пролактиномах ( $n=71$ ) и отдельно в зависимости от размеров АГ: микро и макроаденомах гипофиза. Корреляционно-регрессионный анализ по Спирмену показал, что между пролактином и АМГ ( $r=-0,4$ ), ( $p < 0.01$ ), между пролактином и прогестероном (21дМЦ) ( $r=-0.576$ ) ( $p < 0.0001$ ) и между пролактином и ингибином В ( $r=-0.67$ ) - сильная отрицательная связь и эти все показатели были статистически достоверными. Проведенный нами регрессионный анализ показал, что при повышении пролактина на 1 ед АМГ снижается на 0,008 ед ( $p < 0.001$ ), ингибин В снижается на 0,11 ед ( $p < 0.001$ ), прогестерон (21дМЦ) снижается на 0,04 ед ( $p < 0.001$ ). Корреляционный анализ между пролактином и эстрадиолом ( $r=-0.01$ ) ( $p=0.9$ ), ЛГ ( $r=-0.3$ ) ( $p=0.01$ ), ФСГ ( $r=-0.3$ ) ( $p=0.01$ ), активином ( $r=-0.2$ ) ( $p=0.1$ ) показал слабую отрицательную связь, а между пролактином и ингибином А ( $r=0.2$ ) ( $p=0.04$ ) существовала слабая положительная связь. По результатам корреляции можно сказать, что сильная отрицательная корреляционная связь была между ПРЛ и прогестероном (на 21дМЦ) ( $r=-0,501$ ) и ингибином В ( $r=(-)0,626$ ) в группе с микро АГ ( $p < 0,0001$ ). Между ПРЛ и такими гормонами как эстрадиол ( $r=0,159$ ), ФСГ ( $r=0,3$ ), АМГ ( $r=0,057$ ), активин ( $r=0,076$ ) существовала слабая положительная связь. Слабую отрицательную связь мы определили между ПРЛ и ЛГ ( $r=(-)0,254$ ), ПРЛ и ингибином А ( $r=(-)0,2$ ) и эти связи были статистически не достоверными. Если рассматривать группу пациенток с макроАГ, можно увидеть сильную отрицательную связь между ПРЛ и ФСГ ( $r=(-)0,4$ ) ( $p < 0,05$ ), ПРЛ и ингибином В ( $r=(-)0,702$ ) ( $p < 0,0001$ ), ПРЛ и АМГ ( $r=0,567$ ) ( $p < 0,003$ ), ПРЛ и ЛГ ( $r=(-)0,548$ ) ( $p < 0,005$ ) и ПРЛ и прогестероном (21дМЦ) ( $r=(-)0,530$ ) ( $p < 0,001$ ) и показатели были статистически

достоверными. Эти связи доказывают то, что при повышении уровня ПРЛ у больных с макроАГ уровни ФСГ, АМГ, ЛГ, ингибина В значительно снижаются. Корреляционная связь также показала, что при увеличении уровня ПРЛ уровень ингибина А тоже повышается и между этими двумя гормонами существовала сильная положительная корреляционная связь ( $r=0,605$ ) и это было статистически достоверным ( $p<0,001$ ). А между ПРЛ и эстрадиолом, ПРЛ и активином существовала не сильная отрицательная связь и эти показатели были статистически не значимыми. Далее в соответствии с поставленными задачами нами исследовались: качество менструального цикла, которое оценивалось проведением базальной термометрии и фолликулометрии(ФМ) (таблица 3).

**Таблица 3**

**Показатели фолликулометрии и БТ у пациенток с ЭБ при пролактиномах в двух группах (n=71)**

Исследуемые группы	Фолликулометрия			Базальная термометрия		
	ановул	атрезия	персистен	монофаз	Укороч. Гипертер.	Двухфазная
МакроАГ (n=25)	18 (72%)	4 (16%)	3 (12%)	20 (80%)	4 (16%)	1 (4%)
МикроАГ (n=46)	31 (67,3%)	6 (13%)	9 (19,5%)	36 (78,2%)	6 (13%)	4 (8,6%)
P	0,131	0,295	0,274	0,3	0,877	0,297

Результаты БТ показали отклонения от нормы в обеих группах, которые характеризовались следующими нарушениями: монофазная температура у 56 (78,8%), укорочение гипертермической фазы – у 10(14%), двухфазная кривая была у 5(7,04%). ФМ, как метод объективизации процесса овуляции позволила выявить в 49 случаях (69%) ановуляцию, в 10 (14%) – атрезию фолликула и в 12 (16,9%) персистенцию фолликула (таблица 3). Как видно из таблицы, у больных с бесплодием при пролактиномах значительно преобладали случаи ановуляции (69%) с монофазной кривой БТ (78,8%). Также мы провели корреляционный анализ показателей БТ результатами ФМ с ановуляцией, атрезией фолликула и персистенцией фолликула и в группе с макроаденомами обнаружили наличие положительной корреляции ( $r=0,503$ ) между монофазной БТ и ановуляцией ( $p=0,005$ ), атрезией фолликула и укорочением гипертермической фазы ( $r=0,522$ ,  $p=0,478$ ), персистенцией фолликула и двухфазной кривой БТ ( $r=0,607$ ,  $p<0,0001$ ). А в группе с микроаденомами имело место следующее: положительная средняя связь между ановуляцией и монофазной БТ ( $r=0,554$ ,  $p=0,003$ ). Между монофазной БТ и ановуляцией ( $r=0,554$ ,  $p=0,002$ ) и атрезией с укорочением гипертермической фазы БТ ( $r=0,6$ ,  $p=0,002$ ), персистенцией фолликула и двухфазной кривой БТ ( $r=0,62$ ,  $p=0,0001$ ). При этом, у пациенток с монофазной БТ и ановуляцией при ФМ имелась обратная корреляционная связь с уровнем прогестерона ( $r=0,550$ ,  $p=0,004$ ) и ( $r=-0,388$ ,  $p=0,050$ )

соответственно. Подобный анализ, проведенный у женщин группы здорового контроля обнаружили интересные данные. То есть, в норме увеличение размера фолликула на 1 мм сопровождается повышением БТ на  $0,12 \text{ C}^{\circ}$  ( $r=0,872$ ,  $p < 0,0001$ ).

В шестой главе «**Особенности индукции фертильности при АГ**». В настоящее время основным методом лечения пролактином является медикаментозный, при неэффективности которого применяется хирургическое лечение, лучевая терапия или комбинация нескольких методов. В нашем исследовании 7(7,7%) пациенток с микро- и 1(4,4%) с макропролактиномой принимали бромкриптин. Причиной редкого назначения бромкриптина является резистентность к препарату, которая наблюдается у 5-17% больных. Появление овуляторных менструальных циклов или наступление беременности наблюдались у 88% женщин ( $n=74$ ), получавших каберголин ( $p < 0,001$ ), и у 42,8% ( $n=3$ ), получавших бромкриптин при микропролактиноме ( $p < 0,001$ ). При макропролактиноме восстановление фертильности наблюдалось у 91% пациенток, из них принимали достинекс 22 пациентки, бромкриптин – 1 пациентка, оперированы 9 пациенток. Уменьшение размера микропролактиномы отмечалось у 74,7% больных ( $n=68$ ), макропролактиномы — у 87% ( $n=20$ ), полное исчезновение опухоли - у 16,4% ( $n=15$ ) больных с микропролактиномой и у 4% ( $n=1$ ) - с макропролактиномой. Оперативному лечению подверглись 2 пациентки с микропролактиномой (2,2%) и 9 пациенток с макропролактиномой (39,1%). После удаления микропролактиномы содержание пролактина нормализовалось в течение 24 часов, после оперативного вмешательства по поводу макропролактиномы нормальный уровень пролактина в первые сутки был определен у 3 пациенток (33%). Также эффективность терапии оценивали по уменьшению субъективных жалоб (у 96,7% ( $n=88$ ) при микропролактиноме и у 13% ( $n=3$ ) при макропролактиноме),  $p < 0,001$ , прекращению галактореи (у 92% и 91% пациенток соответственно), восстановление полей зрения (у 39 % пациенток ( $n=9$ ) с макропролактиномой), улучшение остроты зрения (у 30% пациенток с макропролактиномой).

Проведенная терапия привела к нормализации секреции гонадотропинов ФСГ и ЛГ (таблица 4). Гипогонадотропное состояние уровня ЛГ при микропролактиноме  $0,7 \pm 0,2$  МЕ/л и при макропролактиноме  $0,8 \pm 0,38$  МЕ/л до лечения увеличились до  $2,06 \pm 0,8$  МЕ/л и  $1,34 \pm 0,63$  МЕ/л соответственно после патогенетического лечения ( $p_1 < 0,005$ ) по сравнению с данными контроля -  $2,5 \pm 0,65$  МЕ/л. Уровень ФСГ имел такую же тенденцию -  $2,4 \pm 0,65$  МЕ/л у пациенток с микропролактиномой и  $2,5 \pm 0,6$  МЕ/л у пациенток с макропролактиномой до терапии по сравнению с уровнем после лечения -  $8,2 \pm 3,6$  МЕ/л и  $7,8 \pm 3,75$  МЕ/л против значений контрольной группы -  $8,2 \pm 3,1$  МЕ/л.

Уровень эстрадиола при микропролактиноме на фоне проведенной терапии увеличился до  $42,4 \pm 2,9$  пг/мл по сравнению с уровнем до лечения  $27,5 \pm 2,1$  пг/мл ( $p_2 < 0,001$ ,) против значений контрольной группы -  $59,45 \pm 5,4$  пг/мл. При макропролактиноме этот показатель составил  $30,2 \pm 3,4$  пг/мл до лечения и  $41,5 \pm 3,1$  пг/мл после лечения ( $p_3 < 0,001$ ) (таблица 4). То есть относительная гипоэстрогемия, обусловленная гиперпролактинемией



подверглась положительной динамике, но контрольных значений достигнуто не было. Нормализация уровня эстрадиола ведет к более полноценному росту фолликула, овуляции и, соответственно достаточному уровню прогестерона. По уровню прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла можно судить о функции репродуктивной системы в исследуемый период времени.

**Таблица 4**

**Данные гормонального обследования после лечения у женщин с пролактиномами (n=114)**

Показатель	Микропролактинома, n=91	Макропролактинома, n=23	Контр группа, n=20	p
Эстрадиол (Me[IQR]) пг/мл	42,4 [38,2; 72]	41,5 [34,5; 42,8]	52,75 [42,75; 95,9]	$p_1 \geq 0,84$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ФСГ, МЕ/л	8,2±3,6	7,8±3,75	8,2±3,1	$p_1 \geq 0,6$ $p_2 \geq 1,0$ $p_3 \geq 0,57$
ЛГ, МЕ/л	2,06±0,8	1,34±0,63	2,5±0,65	$p_1 < 0,005$ $p_2 < 0,08$ $p_3 < 0,003$
Общ. тестостерон, нг/мл	0,35±0,14	0,36±0,1	0,33±0,12	$p_1 \geq 0,7$ $p_2 \geq 0,4$ $p_3 \geq 0,6$
Кортизол, нг/мл	127±31	127,1±35,8	132±29,1	$p_1 \geq 0,9$ $p_2 \geq 0,3$ $p_3 \geq 0,4$

**Примечание:** Me [25 процентиль; 75 процентиль], статистическая значимость представлена:  $p_1$  - между микро- и макропролактиномами,  $p_2$  - между микропролактиномой и контрольными значениями,  $p_3$  - между макропролактиномой и контрольными значениями.

Анализ уровня трансформирующих факторов роста (ТФР) на фоне проведенной терапии показал следующее. Уровень ингибина А достоверно увеличился по сравнению с уровнем до лечения при микро- ( $p_2 < 0,0001$ ) и макропролактиноме ( $p_3 < 0,0001$ ), причем более выраженный эффект наблюдался при микропролактиноме. Уровень ингибина В имел аналогичную тенденцию, но обращает на себя внимание соотношение уровня ингибина В к уровню ингибина А. Так при микропролактиноме до лечения это соотношение составило 24, после лечения 7,8, при макропролактиноме до лечения 28, после лечения 10, а в контрольной группе - 4,7. Уровень активина достоверно увеличился на фоне терапии только в группе с микропролактиномой составляя  $3,67 \pm 2,4$  пг/мл в сравнении с уровнем до лечения -  $2,9 \pm 2,6$  пг/мл ( $p_2 < 0,001$ ,  $p_3 < 0,001$ ).

Терапия пациенток с НАГ проводилась традиционная: в комбинации или без консервативного и оперативного лечения в зависимости от конкретной ситуации. Подавляющее большинство принимали ингибитор секреции допамина- каберголин – при микроаденоме – 94%, при макроаденоме -93,3% пациенток, и практически все из них для решения репродуктивной задачи проводили стимуляцию овуляции – 86% и 93,3%



соответственно. Оценка эффективности лечения больных с «неактивной» макроаденомой агонистом допаминовых рецепторов, назначенным в качестве первичной терапии в течение 24 недель в дозе 1-1,5 мг/2 раза в неделю проведена 14 больным. При индивидуальном анализе установлено, что через 6 месяцев терапии каберголином уменьшение размеров опухоли более чем на 10% от исходного отмечено у 7 (50%) пациенток.

Через 6 месяцев терапии у всех 11-ти пациенток, имевших галакторею, она была купирована, у пациенток с олигоменореей восстановился менструальный цикл в 80% случаев. 60% пациенток, имевших до лечения выраженный цефалгический синдром, отметили прекращение головных болей, шестеро оставшихся - уменьшение их частоты и интенсивности.

Хирургическое лечение остается основным методом лечения пациентов с НАГ. В нашем исследовании пациенткам в 4% (n=2) с микроаденомой и в 20% (n=3) с макроаденомой проведено оперативное лечение. Уровень пролактина достоверно снизился в подгруппе макропролактиномы, так до лечения  $42,8 \pm 15,4$  нг/мл, а после лечения -  $17,7 \pm 2,3$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). В группе с микроаденомой существенной разницы не было выявлено –  $8,14 \pm 2,15$  нг/мл до лечения против  $7,57 \pm 3,47$  нг/мл -после лечения. Так уровень прогестерона на 7 день менструального цикла составил  $1,1 \pm 0,02$  нмоль/л при микроаденоме,  $0,98 \pm 0,04$  нмоль/л – при макроаденоме, а в контрольной группе-  $2,1 \pm 0,4$  нмоль/л; на 21 день менструального цикла соответственно:  $3,1 \pm 1,19$  /  $3,32 \pm 1,2$  /  $10 \pm 3,3$  нмоль/л, что указывает на отсутствие овуляции или неполноценности желтого тела, что очень важно учитывать в программах лечения бесплодия. Уровень эстрадиола также на фоне проведенного лечения находился на уровне ниже контрольных ( $p < 0,001$ ). Уровень ингибина А после лечения в обеих подгруппах увеличился не более чем на 40%, что объясняет неполноценное восстановление уровня гонадотропинов, а следовательно, и стероидных гормонов репродуктивной системы. Секреция ингибина В не претерпевала изменений на фоне и после лечения пациенток с НАГ как при микроаденоме, так и при макроаденоме. Наше исследование показало, что возможно, подавление секреции активина и/или пониженный уровень на фоне лечения является одним из ключевых моментов этиологии и патогенеза НАГ у женщин репродуктивного возраста. АМГ не имел существенной разницы по уровню до и после проведенного лечения, но хотелось бы отметить достаточно низкие цифры данного показателя у наших пациенток, что возможно, может указывать на низкий овариальный резерв за счет длительного подавления функции гонадотропинов, обусловленное развитием опухоли на протяжении длительного времени.

В главе «**Особенности введения беременных женщин с аденомами гипофиза**». Нами проведен проспективный анализ течения и исходов беременностей, наступивших после лечения бесплодия у 114 пациенток с пролактиномой. В нашем исследовании каждая третья пациентка с микропролактиномой (30,7%) и две пациентки из трех с макропролактиномой отмечали угрозу невынашивания беременности ( $p_1 < 0,01$ ,  $p_2 < 0,005$ ,  $p_3 < 0,001$ ). Токсикоз первой половины беременности отмечался у 58,9% пациенток с

микропролактиномой и у 80,9% пациенток с макропролактиномой ( $p_1 < 0,05$ ), что в 1,5 и 2 раза выше значений контрольной группы (40%),  $p_2 < 0,05$ . Одним из грозных осложнений III триместра явилось развитие преэклампсии 3,8 и 4,7% при пролактиноме; в группе контроля не встречалось. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) более чем в 2 раза чаще наблюдалась при макропролактиноме (19,04%), по сравнению с микропролактиномой (8,9%). Отеки беременных при макропролактиноме встречались практически у каждой второй пациентки (47,6%), при микропролактиноме в 42,3% случаев.

Анализ исхода беременности показал, что спонтанные аборт имели место у 15,3%, прерывание по медицинским показаниям у 2,6% и неразвивающаяся беременность 2,6% женщин с микропролактиномой, преждевременные роды у 11,5%, что в сумме составило 32% случаев потери беременности. При макропролактиноме эти цифры составили следующее – самопроизвольный выкидыш – 19,4%, преждевременные роды 9,5%, неразвивающейся беременности и прерывания по медицинским показаниям в этой подгруппе мы не наблюдали, сумма потери беременности составила – 28,9%. По нашим наблюдениям 12,8 % с микропролактиномами имели несвоевременное излитие околоплодных вод, а при макропролактиномах этот показатель практически в 3 раза был выше, составив 38,1% ( $p_3 < 0,05$ ). Суммарно осложнения родовой деятельности при микропролактиноме – преждевременное излитие околоплодных вод (12,8%), слабость родовой деятельности (7,6%), ФПН (32 %) – были выше показателей аналогичной возрастной группы здоровых беременных, а при макропролактиноме эти цифры были выше – 38,1%:19,04%:42,8%. Процент оперативного родоразрешения при пролактиномах (в среднем в 25% наблюдения) был выше, чем в контрольной группе (15%). Все наши пациентки находились на грудном вскармливании до окончания неонатального периода, затем по причине уменьшения и/или отсутствия лактации перешли на смешанное питание – 17,4% ( $n=11$ ) пациенток из группы микропролактиномы и 3(16,6%) из группы макропролактином. Частота асфиксии новорожденных в группе с макропролактиномой составила 39% ( $n=7$ ), синдром внутриутробной задержки плода диагностирован в 11 % случаев ( $n=2$ ). Если анализировать по шкале Апгар, то мы получили достоверные различия группы микро- и макропролактиномы с данными контрольной группы на 1 минуте после рождения,  $p_2 < 0,03$ ,  $p_3 < 0,02$ .

Наличие субклинического гипотиреоза у 19,2% пациенток с микропролактиномой и у 23,8% пациенток с макропролактиномой продиктовало необходимость назначения эутирокса в индивидуальных дозах. Учитывая вышеуказанные данные, наши пациентки во время беременности принимали каберголин с целью подавления секреции пролактина – 71,4% пациенток с микропролактиномой и 43,5% с макропролактиномой. По данным МР-томографии, проведенной в течение первых двух месяцев после родов, прогрессирования роста аденом гипофиза не отмечено. Анализ секреции пролактина во время беременности показал следующее. С увеличением срока беременности увеличивалась секреция пролактина, достигая максимума в III

триместре. Но в сравнении по подгруппам мы получили достоверно высокие цифры в подгруппе с макропролактиномой, так при макропролактиноме в I триместре уровень пролактина составил  $11541 \pm 1871$  нг/мл в сравнении с подгруппой микропролактиномы -  $3200 \pm 678$  нг/мл ( $p_1 < 0,0001$ ) против значений контрольной группы -  $2105 \pm 632$  нг/мл ( $p_2 < 0,0001$ ,  $p_3 < 0,0001$ ). Во втором триместре эти цифры соответствовали -  $15450 \pm 1563$  нг/мл при макропролактиноме ( $p_3 < 0,0001$ ),  $5850 \pm 1338$  нг/мл при микропролактиноме ( $p_2 < 0,0001$ ),  $2940 \pm 1012$  нг/мл в контрольной группе. В III триместре цифры были максимально высокими -  $13200 \pm 3685$  нг/мл при микропролактиноме ( $p_2 < 0,0001$ ),  $22677 \pm 1516$  нг/мл при макропролактиноме ( $p_3 < 0,0001$ ), а в контрольной группе -  $4945 \pm 1431$  нг/мл. Если проанализировать в сравнении с контролем, то при микропролактиноме уровень пролактина был в 1,5 раза выше в I триместре, в 1,9 раза выше во II триместре и в 2,6 раза выше в III триместре; при макропролактиноме - в 5,4: в 5,2: в 4, 6 раза выше по сравнению с контролем по триместрам беременности. В нашем исследовании у женщин с НАГ, только 34% пациенток с микроаденомой и 33,3% пациенток с макроаденомой гипофиза смогли забеременеть на фоне патогенетического лечения, что значительно ниже группы с пролактиномами 85,7% и 91,3% соответственно. В I триместре в группе микроаденом отмечена высокая частота угрозы прерывания беременности - 35,3% случаев, в группе сравнения - 60%. Самопроизвольное прерывание беременности при микроаденоме произошло у 2 (11,7%) пациенток, при макроаденоме - у 1 (20%), однако значимых различий с группой сравнения не получено ( $p=0,2$ ). Токсикозы первой половины беременности отмечали 58,8% пациенток первой подгруппы и 80% из второй подгруппы наблюдения ( $p=0,2$ ), причем в 35% и 20% случаев пациентки принимали бромкриптин на фоне беременности. Течение беременности во II триместре у пациенток с НАГ в анамнезе характеризовалось значительной частотой угрозы прерывания в различные сроки - при микроаденоме в 35,3% случаев, при макроаденоме - в 60% случаев ( $p < 0,05$ ). Следует отметить довольно высокую частоту развития хронической плацентарной недостаточности легкой степени у больных с синдромом гиперпролактинемии, которая проявилась признаком ФПН - в 41% и 40% случаев соответственно. Беременность у пациенток с микроаденомой прервалась в 11,7% случаев, с макроаденомой в 20% случаев, но хотелось бы отметить относительно высокий процент срочных родов через естественные родовые пути - практически каждые две пациентки из трех с микроаденомой родили в срок естественным путем и в 40% случаев при макроаденоме. Слабость родовой деятельности отмечена в 5,8% случаев в первой подгруппе и в 20% случаев во второй, с таким же процентным соотношением оказался показатель оперативных родов путем кесарева сечения.

По данным гормонального исследования во время беременности, явно продемонстрирована гиперпролактинемия на протяжении всего периода гестации, причем достоверно высокие цифры отмечены при макропролактиноме. Уровень прогестерона в I триместре составил у пациенток первой подгруппы -  $17,5 \pm 3,24$  нмоль/л, во второй подгруппе -  $15,5 \pm 2,15$  нмоль/л,

что в разы ниже, чем у здоровых беременных -  $143 \pm 17,3$  нмоль/л ( $p < 0,0001$ ). Коррекция приемом прогестерона позволила пролонгировать беременность, но более чем в 30% случаев мы наблюдали потерю беременности. Во II триместре цифры составили  $-71,1 \pm 13,13$  нмоль/л в первой подгруппе,  $68 \pm 5,9$  нмоль/л во второй подгруппе по сравнению со здоровыми беременными -  $187 \pm 59$  нмоль/л ( $p < 0,0001$ ). В III триместре имели аналогичную тенденцию, но уже в меньшей степени -  $192,8 \pm 8,9$  нмоль/л при микроаденоме,  $185,5 \pm 8,37$  нмоль/л при макроаденоме в сравнении со здоровыми беременными -  $370 \pm 105,8$  нмоль/л ( $p < 0,0001$ ). Так уровень эстрадиола в I триместре у пациенток с микроаденомой составил  $140,22 \pm 5,7$  пг/мл, в группе с макроаденомой  $139 \pm 8,6$  пг/мл против значений контроля -  $435,8 \pm 171,3$  пг/мл; во II триместре -  $1622 \pm 100$  пг/мл и  $1662,6 \pm 83,2$  пг/мл против  $5189 \pm 2502$  пг/мл соответственно, в III триместре также наблюдалась гипоестрогемия -  $1150,72 \pm 5,4$  пг/мл и  $1149,44 \pm 4,51$  пг/мл против значений контроля -  $5611 \pm 2325$  пг/мл ( $p_2 p_3 < 0,0001$ ). Секреция ТФР при беременности выглядела следующим образом: ингибин А на протяжении всей беременности был в подавленном состоянии, но ингибин В был на одинаковом уровне в I триместре, повышен во II триместре и снижен в III триместре. Так уровень ингибина А в I триместре у пациенток с микроаденомой составил  $-11,2 \pm 1,5$  нг/мл в сравнении с контролем -  $22 \pm 1,4$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), во II триместре  $17 \pm 1,5$  нг/мл против  $31,3 \pm 2,1$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), в III триместре -  $10,5 \pm 2,3$  нг/мл в сравнении -  $42 \pm 1,9$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). У пациенток с макроаденомой наблюдалась аналогичная тенденция. Но цифры по сравнению с подгруппой микроаденомы были ниже, но не достоверно. Уровень ингибина В в I триместре был практически одинаковым в трех подгруппах сравнения -  $60,16 \pm 10,5$  пг/мл при микроаденоме,  $62,92 \pm 10,5$  пг/мл при макроаденоме,  $61,7 \pm 1,05$  пг/мл в контрольной группе ( $p = 0,5-0,9$ ). Но во II триместре цифры были выше -  $100,41 \pm 10,8$  пг/мл в подгруппе с микроаденомой,  $98,26 \pm 10,8$  пг/мл в сравнении с контрольными значениями -  $62,1 \pm 1,8$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), что связано с активным расцветом плацентарной ткани и увеличением количества рецепторов к данному фактору роста. А в III триместре цифры были ниже контрольных ( $62,2 \pm 1,6$  пг/мл контрольной группы;  $53,29 \pm 5,1$  пг/мл при микроаденоме и  $51,26 \pm 6,8$  пг/мл при макроаденоме), что также связано с функциональным «старением» плаценты. Уровень активина был ниже в I триместре, но данные не достоверны, во II и III триместре не отличались от уровня контрольных значений. Цифры уровня АМГ не имели колебаний как в сравнении по подгруппам и контрольными значениями, так и в сравнении по триместрам беременности ( $p = 0,1-0,5$ ).

Нами проведен корреляционный анализ риска отсутствия или низкой эффективности коррекции бесплодия у данной категории пациенток. Корреляционный анализ по методу Пирсона показал, что между ингибином А и ФСГ ( $r = 0,8$ ,  $r = 0,79$ ), ( $p < 0,0001$ ) существует сильная положительная связь и эти показатели были статистически достоверными (в подгруппах микроаденом и макроаденом). Так соотношение уровня ингибина А (как показателя нарушения развития трофобласта) и ФСГ (как показателя гипогонадотропного состояния и вытекающего из этого гипоестрогемии и



гипопрогестеронемии) до проведения терапии  $<1,4$  свидетельствует о высоком риске некорректируемости бесплодия. Основываясь на данные корреляционного анализа по методу Пирсона, который показал, что между эстрадиолом и ингибином А ( $r=0,73$  при микроаденоме и  $r=0,72$  при макроаденоме), ( $p<0.0001$ ) существует сильная положительная связь и эти показатели были статистически достоверными, нами выведена следующая взаимосвязь. Соотношение уровня эстрадиола к ингибину А  $<15$  при микроаденоме и  $<19$  при макроаденоме свидетельствует о высоком риске развития патологии беременности в первой и второй половине.

В седьмой главе **«Ведение пациенток с аденомами гипофиза до и во время беременности и раннем послеродовом периоде»**. Учитывая полученные данные, мы составили алгоритм фертильности и ведения беременности у пациенток с аденомами гипофиза у женщин репродуктивного возраста. Так, при обращении женщины с жалобами на нарушение МЦ, бесплодие, галакторею, головные боли, нарушение зрения, а также наличие в анамнезе ЧМТ хронические заболевания ЖКТ и др., необходимо провести клинико-лабораторное обследование. Следующий этап — это гормональное обследование на 3-5 день МЦ. Определяют базальную секрецию ПРЛ, ТТГ, свТ4, ФСГ, ЛГ, тестостерон, прогестерон, эстрадиол, кортизол, а также проводят МРТ или МСКТ хиазмально-селлярной области. При увеличении пролактина более чем в 2 раза выше нормативных, а также относительное снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона при нормальном уровне ТТГ, свТ4 и тестостерона, а по данным МРТ/МСКТ — определяется образование гипофиза-расценивается как пролактинома. Если уровень пролактина в пределах нормы или незначительно повышен, выявляется снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона при нормальном уровне ТТГ, свТ4 и по данным МРТ/МСКТ есть данные за наличие микро- или макроаденомы, то диагностируется НАГ. После проведенной терапии совместно с акушером-гинекологом проводят предгравидарную подготовку. В течении 3-6 мес. после нормализации уровня пролактина и/или улучшения по данным МРТ/МСКТ и заключения офтальмолога и случае отсутствия беременности необходимо провести анализ секреции ТФР-уровня ингибина А и В, активина, АМГ. При наступлении беременности пациентке в I триместре необходимо контролировать уровень пролактина, эстрадиола, прогестерона, ингибина А и активина. При обследовании во II и III триместрах беременности помимо клинико-лабораторных исследований, необходимых для беременных у пациенток с пролактиномами или НАГ необходимо определять уровень пролактина, эстрадиола, ингибина А. По нашим данным при микропролактиноме уровень пролактина был в 1,9 раза выше во II триместре и в 2,6 раза выше в III триместре; при макропролактиноме — в 5,2 и в 4,6 раза выше по сравнению с контролем по триместрам беременности.

Данное состояние требует коррекции путем назначения бромкриптина или каберголина, так как данное состояние может привести к нарушению маточно-плацентарного кровотока, признакам преждевременного созревания



плаценты, что в свою очередь, отрицательно влияет на развитие плода и процесс родов. Нами определен достоверно низкий уровень эстрадиола при пролактиномах и НАГ во II и III триместрах. Если беременности нет и коэффициент ингибина А к ФСГ меньше 1,4, то рекомендуем стимуляцию овуляции, ВРТ(ЭКО). Если беременность наступила, то в 1 триместре определяем пролактин, эстрадиол, прогестерон, ингибин А, активин, а во 2 триместре-пролактин, эстрадиол, ингибин А. Если в 1 триместре соотношение прогестерона к активину меньше 1,4 при микропролактиноме и меньше 1 при макропролактиноме, а соотношение эстрадиола к ингибину А меньше при микроаденоме и меньше 19 при макроаденоме у пациенток с НАГ, то таких беременных вести как потенциальный риск потери беременности раннего срока. Если коэффициент эстрадиола к ингибину А меньше 2 при пролактиномах, а эстрадиола к ингибину А меньше 15 при НАГ во 2 и 3 триместре беременности, то вести как потенциальный риск развития преэклампсии, послеродового кровотечения и ФПН. Предродовая профилактика раннего преждевременного излития ОПВ, слабости родовой деятельности, кровотечения в послеродовом периоде проводится совместно с гинекологами. Вместе с тем всем беременным с АГ показано нейроофтальмологическое обследование (определение полей и остроты зрения, осмотр глазного дна) не реже одного раза в 3 месяца и после родов определение уровня пролактина 1 раз в 3 месяца после родов и МРТ ХСО 1 раз в 6 месяцев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований докторской (DSc) диссертации на тему: «Изучение роли модуляторов фертильности и совершенствование ведения беременности при АГ» даны следующие выводы:

1. Выявлено, пациентки с пролактиномами в подавляющем большинстве 74% представлены микропролактиномой и 26% макропролактиномой. Бесплодие было первичным в 52,4% и вторичным у 44,3% женщин, причем бесплодие в 28,4% закончилось выкидышами в ранние сроки беременности, абортами по медицинским показаниям у пациенток с пролактиномами в 17,3%, внематочная беременность была у 5,2% женщин и лишь в 31,2%- рождением ребенка.

2. Установлено, что у пациенток с НАГ по данным МРТ хиазмоселлярной области в подавляющем большинстве 76,9% представлены микроаденомой. Первыми клиническими проявлениями являются НМЦ-76% при микроаденоме и 80% при макроаденоме, галакторея в 73,3% и нарушение зрения у 60% с макроаденомой; первичное бесплодие встречалось у каждой второй пациентки с НАГ.

3. Эндокринные расстройства у женщин с ЭБ при пролактиномах состоят из НМФ 69%, невынашивания и неразвивающейся беременности 52%, снижения либидо в 80% и ЭБ в 97%. Также отмечена гипоэстрогемия и гипопрогестронемия, снижение ингибина В и АМГ обусловленная вторичным гипогонадотропным состоянием вследствие гиперпролактиемии.

У 28,4% пациенток с ЭБ при пролактиномах не подающих лечению при помощи примененных нами схем лечения было рекомендовано применение вспомогательных репродуктивных технологий.

4. Установлено, что для пациенток с пролактиномами в период беременности характерна угроза невынашивания беременности 45%, токсикоз первой половины беременности в 58,9% случаях с микропролактиномой и у 80,9% пациенток с макропролактиномой. При этом несвоевременное излитие ОПВ при макропролактиномах наблюдалось практически в 3 раза чаще, по сравнению с микропролактиномами.

5. В I триместре в группе микроаденом у женщин с НАГ, отмечена высокая частота угрозы прерывания беременности — 35,3% случаев. Самопроизвольное прерывание беременности было у 31,7% пациенток. Токсикозы первой половины беременности у 58,8% пациенток с микро и 80% макроаденомой. Типичными осложнениями III триместра явились гипертензионные нарушения, в виде отеков беременных 23,5% и ФПН — в 41% и 40 % случаев соответственно.

6. После медикаментозной терапии содержание ПРЛ нормализовалось и улучшение фертильности наблюдалось у 91% пациенток, уменьшение размера микропролактиномы у 74,7%, макропролактиномы у 87%, полное исчезновение опухоли у 20,4% больных с пролактиномой. Также эффективность терапии оценивали по уменьшению субъективных жалоб (у 96,7% при микропролактиноме и у 13% при макропролактиноме), прекращению галактореи у 92%, Нейрохирургическое лечение проводилось у 16(65,3%) пациентки после которой восстановление полей зрения было у 39 % пациенток с макропролактиномой, улучшение остроты зрения у 30% пациенток с макропролактиномой.

7. Корреляционный анализ по Пирсону у беременных пациенток с пролактиномами показал, что между активином и прогестероном ( $r=-0,81$ ), ( $p<0,0001$ ) существует сильная (-) связь, что является предиктором патологии I триместра и показатели были статистически достоверными (в группе микропролактином), а также между эстрадиолом и ингибином А ( $r=(-)0,673$ ), ( $p<0,0001$ ). Коэффициент соотношения эстрадиола к ингибину А  $< 2$  в I триместре беременности при наличии пролактиномы у пациентки увеличивается риск развития преэклампсии и осложнений в послеродовом периоде.

8. Проведенный корреляционный анализ по методу Пирсона у беременных пациенток с НАГ показал, что между ингибином А и ФСГ ( $r=0,8$ ,  $r=0,79$ ), ( $p<0,0001$ ) существует сильная (+) связь как при микро-, так при макроаденоме. Так соотношение уровня ингибина А и ФСГ до проведения терапии  $< 1,4$  свидетельствует о высоком риске некорректируемости бесплодия.

9. Выявлено, беременность у пациенток с АГ после примененных схем лечения наступила в 39,6% у женщин с пролактиномами и в 8,8% у женщин с НАГ. Родили 87,6% пациенток, невынашивание беременности было у 12,3% женщин с АГ. Через естественные родовые пути родили 79,3% пациентки, Кесарево сечение было произведено у 12,3% пациенток.

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

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**NASIROVA KHURSHIDAKHON KUDRATULLAEVNA**

**STUDYING THE ROLE OF FERTILITY MODULATORS AND  
IMPROVING PREGNANCY MANAGEMENT IN PITUITARY  
ADENOMAS**

**14.00.03 – Endocrinology**

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

**TASHKENT – 2021**

The theme of the dissertation of the Doctor of Science (DSc) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.2.DSc/Tib360

Doctoral dissertation was carried out in Tashkent Pediatric medical institute.

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

**Scientific consultant:**

**Khalimova Zamira Yusufovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Khaidarova Feruza Alimovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Rakhimova Gulnara Nishanovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Kurbanov Jakhongir Jamalovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:**

**Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Russian Federation)**

The defense of the dissertation will take place on «14» August 2021, at 10<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. \_\_\_\_\_), (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

The abstract of dissertation was distributed on «    » August 2021.  
(Registry record No. \_\_\_\_\_ dated «    » August 2021)



**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.K. Nadzhmutdinova**

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



## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the study** is to improve reproductive outcomes in women with pituitary adenomas by assessing predictors of fertility, and to optimize pregnancy management in women with pituitary adenomas.

**Object of study.** 250 women aged 17 to 37 years with prolactinomas and inactive pituitary adenomas with endocrine infertility during pregnancy and 20 apparently healthy women of the same age, bromocriptine and cabergoline.

**Scientific novelty of the study** was as follows:

for the first time, the key mechanism of infertility in pituitary adenomas was established, which consists in a progressive decrease in the levels of inhibin B and AMH, caused by hyperprolactinemic hypogonadotropic hypogonadism;

for the first time, a strong negative relationship ( $r = -0.81$ ) was revealed between activin and progesterone, between inhibin A and estradiol ( $r = -0.673$ ), which are serious predictors of the pathology of the first trimester of pregnancy and complications of the early postpartum period in pregnant women suffering from prolactinomas;

for the first time, based on the Pearson correlation analysis, the presence of a significantly high risk of uncorrected infertility in women with inactive pituitary adenomas was established, due to the presence of a strong positive correlation relationship between inhibin A and follicle-stimulating hormone ( $r = 0.8$ ), regardless of the size of the tumor;

for the first time, a ratio was developed between estradiol and inhibin A  $< 2$  in prolactinoma, between estradiol and inhibin A  $< 15$  in inactive pituitary adenoma, which is an important diagnostic criterion for pregnancy complications in the form of a potential risk of developing preeclampsia, postpartum hemorrhage and placental insufficiency;

for the first time in women with prolactinomas, the ratio between estradiol / inhibin A  $< 1.4$  in the II-III trimester, carefully monitor taking into account the risk of developing preeclampsia and pathology in the postpartum period;

**Implementation of the research results.** Based on the results of a study on the role of fertility modulators and improving pregnancy management in pituitary adenomas, methodological recommendations were confirmed:

"Pregnancy and pituitary disorders: issues of monitoring and treatment" (conclusions of the Ministry of Health 8n-d / 74 of June 17, 2020). This methodological recommendation allows us to introduce issues of monitoring and treatment of pregnant women with pituitary disorders.

"Development of effective methods for the diagnosis and treatment of endocrine infertility in women with prolactinoma" (conclusions of the Ministry of Health 8n-d / 74 of June 17, 2020). This methodological recommendation allows us to introduce modern methods of diagnosis and treatment of endocrine infertility in women with prolactinoma.

The obtained scientific results on the diagnosis and treatment of women with endocrine infertility with pituitary adenomas, as well as monitoring and treatment of women during pregnancy with pituitary disorders have been applied in

healthcare practice, including in Andijan, Ferghana, Samarkand and Namangan endocrinological dispensaries (Reference of the Ministry of Health No. 08-09/7174 of June 30, 2021). The introduction of the results of the study made it possible to timely identify women with endocrine infertility and during pregnancy with pituitary adenomas.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 7 chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 176 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Насырова Х.К. Особенности течения беременности у женщин с пролактиномами // Журнал теоретической и практической медицины, Ташкент. - 2018, №5 – С. 92-96. (14.00.00; №3)

2. Насырова Х.К. Особенности ведения беременных женщин с пролактиномами и анализ исходов беременности // Журнал теоретической и практической медицины, Ташкент. – 2019, №3 – С. 107-110. (14.00.00; №3)

3. Насырова Х.К., Халимова З.Ю., Мухаммедаминова Д.Т. Результаты анализа и синтеза данных по диагностике и лечению пролактином // Педиатрия. - Ташкент, 2019, № 3, - С. 294-303. (14.00.00; №16)

4. Nasirova Kh.K., Khalimova Z.Yu. Optimization of the treatment of women with prolactinomas suffering from endocrine infertility // ejpmr, 2020, – 7(2). (IF-6.222)

5. Насырова Х.К., Халимова З.Ю., Мухаммедаминова Д.Т. Эпидемиология и проблемы ведения пролактином // Журнал Биомедицины и практики. Ташкент, 2020 - Специальный выпуск. – С. 163–171. (14.00.00; №24)

6. Насырова Х.К., Халимова З.Ю., Махмудова Ф.Б. Обзор по диагностике и лечению пациентов с клинически неактивной аденомой гипофиза // Журнал Биомедицины и практики. Ташкент, 2020 - Специальный выпуск. – С. 172 – 184. (14.00.00; №24)

7. Насырова Х.К., Халимова З.Ю. Клинико-лабораторное ведение женщин с пролактиномами во время беременности // Журнал Биомедицины и практики. - Ташкент, 2020, №5, - С.157-168. (14.00.00; №24)

8. Nasirova Kh.K., Khalimova Z.Yu., Sharipova MF. Features of clinical course for syndrome of empty Turkish saddle // Педиатрия. - Ташкент, 2020, № 2, - С. 130-136. (14.00.00; №16)

9. Nasirova Kh.K., Khalimova Z.Yu., Urmanova Yu.M, Narimova G.D. Infertility predictors for prolactin-secreting pituitary adenomas // EJMCM. – 2020, volume 7, issue 2, – С. 2488-2503

10. Nasirova Kh.K., Khalimova Z.Yu., Makhmudova F.B., Narimova G.D., Tulanbayev J.T. Results of diagnostics and treatment of women of reproductive age with non functioning pituitary adenoma // ejpmr. - 2021, 8(3). (IF-6.222)

**II бўлим (II часть; II part)**

12. Мухаммедаминова Д., Насырова Х.К. Эффективность медикаментозной коррекции различных форм гиперпролактинемического синдрома // Журнал молодых ученых, Ташкент.- апрель 2018. – С. 110-111.

13. Амилова А., Насырова Х.К. Нарушение функции щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста // Журнал молодых ученых, Ташкент.- апрель 2018. – С. 34-35.

14. Насырова Х.К., Махмудова Ф.Б. Визуализационные методы диагностики у женщин с нарушениями менструальной функции при НАГ // Узбекистон олимлари ва ешларининг инновацион илмий-амалий тадқиқотлари, Ташкент.- 2021.- №25(28 февраля). - С.19-20.

15. Насырова Х.К., Махмудова Ф.Б. Эффективность медикаментозной коррекции репродуктивных нарушений у женщин с неактивными аденомами гипофиза // Узбекистон олимлари ва ешларининг инновацион илмий-амалий тадқиқотлари, Ташкент. - 2021.- №25 (28 февраля).- С.19-20.

16. Халимова З.Ю., Насырова Х.К., Махмудова Ф.Б. Гормональные особенности женщин с неактивными аденомами гипофиза // Узбекистон олимлари ва ешларининг инновацион илмий-амалий тадқиқотлари, Ташкент. 2021, №26 (31 март).- С.14-15.

17. Халимова З.Ю., Насырова Х.К., Махмудова Ф.Б. Клинико-лабораторное ведение женщин с НАГ во время беременности// Узбекистон олимлари ва ешларининг инновацион илмий-амалий тадқиқотлари, Ташкент. - 2021.- №26(31 март).- С.16-17.

18. Nasirova Kh. Induction of Fertility in Inactive Pituitary Adenomas // Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel: 15th Congress of the European Neuroendocrine Association (Austria, Hofburg, Vienna, September, 2012): Abstract book.- Hofburg. - 2012.-P.68.

19. Nasirova Kh. Structure of Endocrine Infertility in Women with Inactive Pituitary Adenomas // Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel: 15th Congress of the European Neuroendocrine Association (Austria, Hofburg, Vienna, September, 2012): Abstract book.- Hofburg. - 2012.-P.68.

20. Nasirova Kh., Khalimova Z.Yu. The course of pregnancy and childbirth in women with prolactinomas: 17 th Congress of the European Neuroendocrine Association (Palazzo Mezzanotte, Milan, 19-22 October, 2016): Abstract book.- Milan.-2016.- P.92.

21. Nasirova Kh., Mukhammedaminova D., Mirzaeva U. Clinical and diagnostic features of prolactinomas: 20 th European Journal of Endocrinology (Barcelona, 19-22 may, 2018). - Barcelona.-2018.-P.135.

22. Nasirova Kh., Amilova A. Role of Thyroid dysfunction in patients with menstrual disorders: 20 th European Journal of Endocrinology (Barcelona, 19-22 may, 2018). - Barcelona.-2018.-P.184.

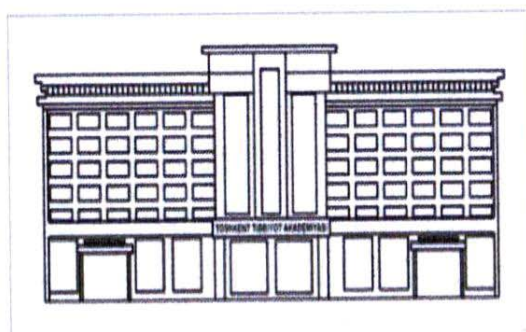
23. Nasirova Kh., Amilova A. Clinical and diagnostic criteria for patients with thyroid diseases in disturbances of the menstrual cycle: 21st European Congress of Endocrinology ( Lyon, France , 2019).- Lyon.- 2019.- P.1121.

24. Nasirova Kh.K., Muminova S. Management of pregnant women with prolactinomas and analisis of their pregnancy outcomes: 22st European Congress of Endocrinology (online).- 2020.-P.738.



25. Sharipova M.F., Nasirova Kh.K. Imaging diverse clinical presentation of empty Turkish saddle syndrome // Узбекистон олимлари ва ешларининг инновацион илмий-амалий тадқиқотлари.- Ташкент.- 2020.- №22(30 ноябрь).- С.25-26.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 26 июля 2021 года  
Объем – 4,4 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1106-2021. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru