

NATFORLAB
2025



РСНПМЦЭ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМ. АНАД. Е.Х.ТУРАУЛОВА

*ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА*

Докладчик

д.м.н., с.н.с. Холова Дилором Шарифовна

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неактивная аденома гипофиза является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний и в общей популяции распространённость клинически значимых НАГ составляет 7 – 41,3 случая, годовая заболеваемость – 0,65 – 2,34 случая на 100 тыс. населения [1]

По частоте занимают 2-место среди всех АГ после пролактином и 3- место среди всех опухолей ГМ после менингиом и глиом [2]

НАГ не имеют явной клинической картины и проявляются только «масс-эффектом» опухоли и вызывают зрительные (до 78%), неврологические (до 80%), половые и репродуктивные нарушения (до 75%), гипопангиопитуитаризм, что обязывает пациентов к пожизненной ЗГТ до 89% случаев [3]

НАГ отличаются от функционально - активных более агрессивным течением и высоким риском рецидивирования[4].

Показатели рецидивирования после проведенных аденомэктомий составляют 45-66% [5]

Нет надёжных прогностических маркеров, определяющих риск рецидива НАГ

Нет стандартизации иммуногистохимических исследований

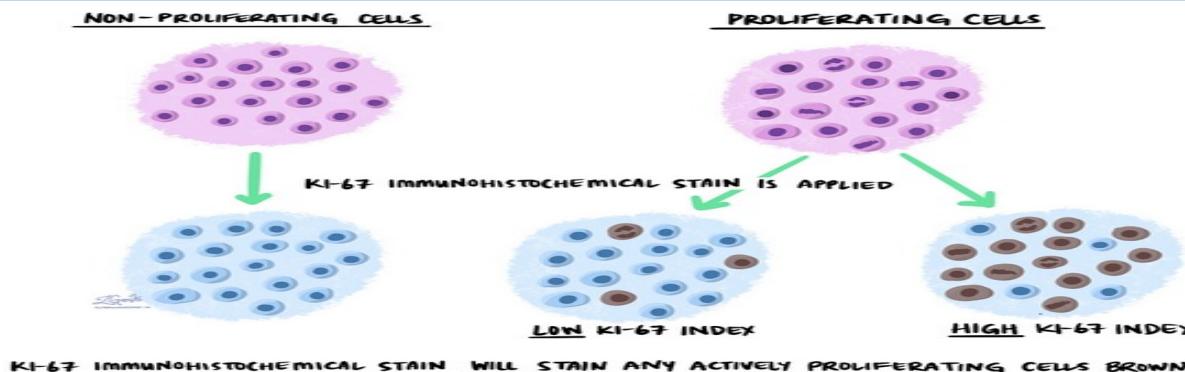
Нет единого консенсуса по поводу целесообразности проведения лучевой терапии в ПО периоде [6]

Нет алгоритмов персонализированных методов ПО ведения и лечения больных

1. Esposito D. et al. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*.2019;22(4):422-434.
2. Николенко ВН. et al. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза: морфология и современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):89–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-89-93
3. Askitis, D. et al. Complete evaluation of pituitary tumors in a single tertiary care institution. *Endocrine* 60, 255–262 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1570-z>
4. Drummond J. et al. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2473–2489.
5. Agustsson T. et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):655-664.
6. Almедин Doaa, Fersht Naomi, Michael Kosmin. *Radiotherapy for Pituitary Tumors*. National Library of Medicine, National Institutes of Health. August 4, 2023.

ИГХ – маркёры и miRNA

Ki-67 – ядерный белок, маркер пролиферативной активности опухолевой клетки, Это соотношение активно делящихся клеток опухоли ко всем клеткам опухоли.

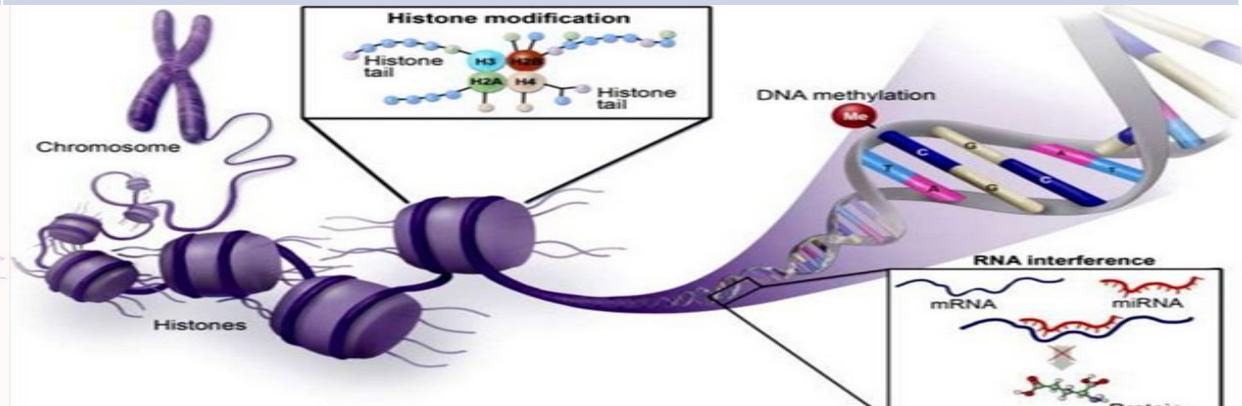
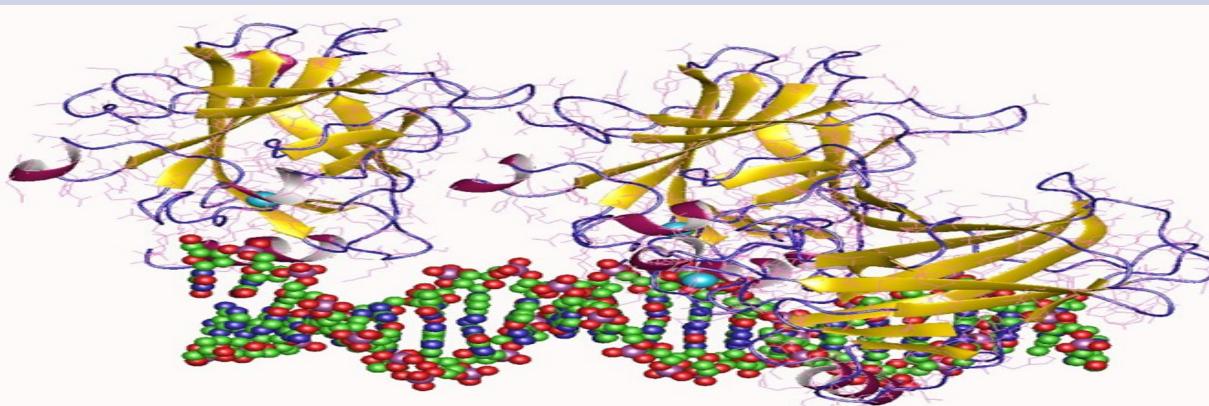


Белок p53 — это транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, является антагонистом.

Хромогранин – гликопротеин, чувствительность их и специфичность в НЭО составляют от 70 до 100% в зависимости от типа опухоли и зависит от стадии заболевания.



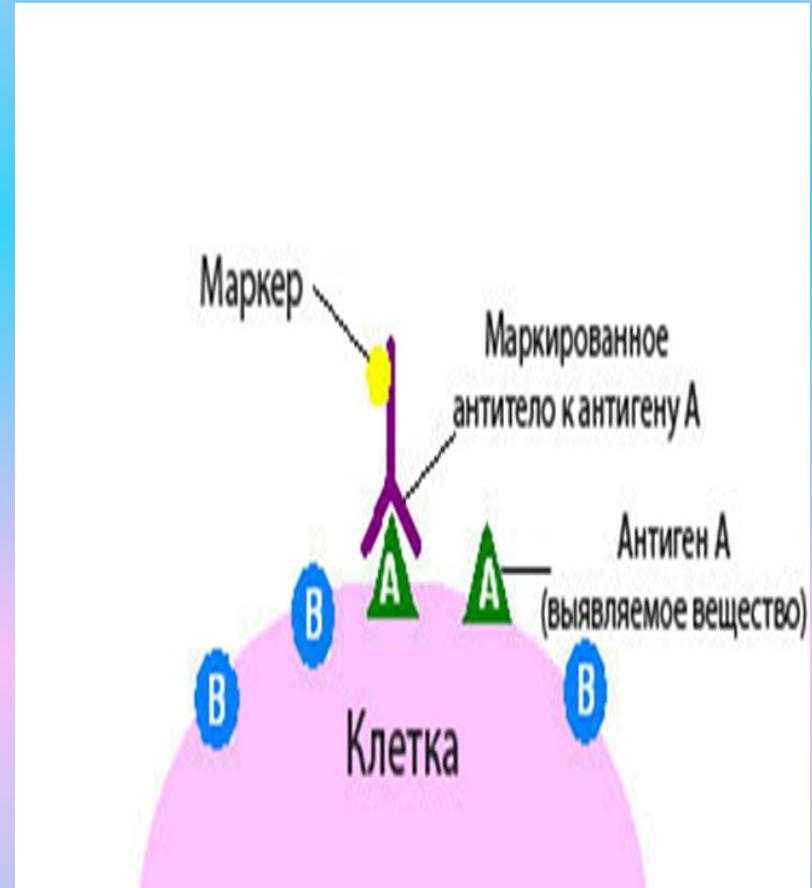
miRNA — это малые некодирующие молекулы РНК, являются фактором транскрипции, контролируют процесс синтеза мРНК



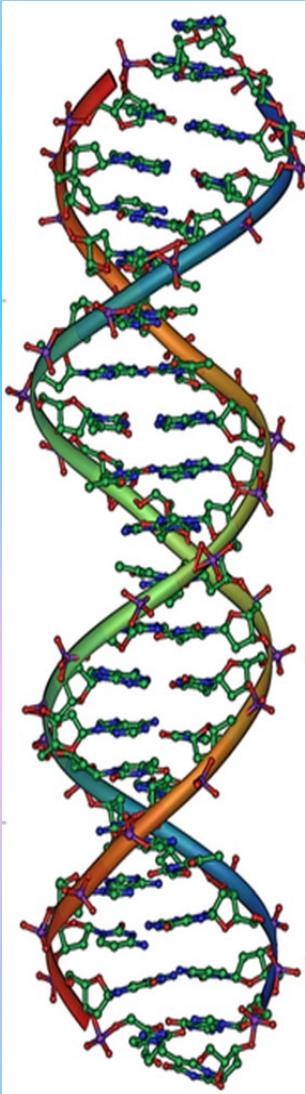
ИММУНОГИСТОХИМИЯ

Метод микроскопического исследования тканей, обеспечивающий наиболее специфическое выявление в них искомых веществ

- **ИГХ исследования позволяют:**
- 1) осуществлять гистогенетическую диагностику опухолей;
- 2) определять нозологический вариант новообразования;
- 3) выявлять первичную опухоль по метастазу с неизвестным первичным очагом;
- 4) определять злокачественную трансформацию клеток;
- 5) определять чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии;
- 6) определять прогноз опухолевого заболевания.

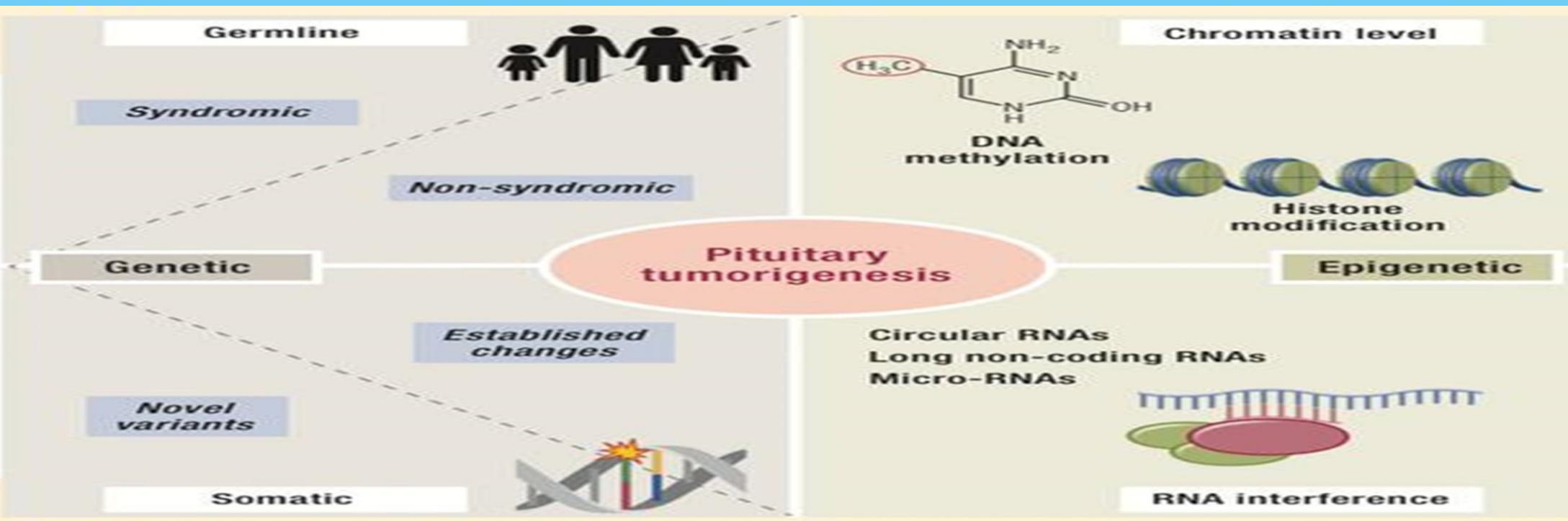


ЭПИГЕНЕТИКА



Эпигенетика – область генетики, которая изучает механизмы наследственности и изменчивости, в основе которых не лежит изменения первичных структур ДНК и РНК;

Эпигенетическая регуляция приводит к изменению активности гена без изменений в его кодирующей последовательности, которое стабильно наследуется после исчезновения фактора, вызвавшего это изменение



ЦЕЛЬ

комплексное изучение прогностической роли маркёров опухолевой
прогрессии и эпигенетических факторов в развитии
рецидивирующих неактивных аденом гипофиза

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

I этап

Создание «Базы данных больных с неактивными аденомами гипофиза по Руз» и ретроспективный анализ данных 501 больного с НАГ



II этап

Проспективное клиническое рандомизированное исследование (100 больных, перенесшие ТАГ и/или ТКАГ)

1-группа: 50 больных с рецидивирующим течением НАГ

Контроль: n=40

2-группа: 50 больных со стабильным течением НАГ

III этап

Статистическая обработка полученных результатов с использованием программ: Microsoft Excel, Statistica for Windows 13.0, IBM SPSS, Statistica 23 и MedCalc версия 18.5.

Методы исследования:

- Общеклинические (осмотр, ОАК, ОАМ, БАК);
- Консультация офтальмолога (периметрия, глазное дно, поля зрения)
- Инструментальные (МРТ ХСО, УЗИ внутренних органов)
- ИХЛА гормонов крови (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, АКТГ, СТГ)
- ИГХИ ткани аденомы гипофиза (Ki-67, p53, ХГН А)
- Генетическое: ПЦР-РВ сыворотки крови (miRNA 128, miRNA 155)

Результаты и обсуждение

Возрастно-половая характеристика больных регистра (n=501)

501 больных:

средний возраст: $36,3 \pm 13,5$ лет



мужчин 32,3% (n=162)

женщин 67,7% (n=339)

Микро-(до 10 мм)

224

(44.7%)

24,6% (n=16)

75,4% (n=55)

Макро- (>10 мм)

246

(49.1%)

39,4% (n=97)

60,6% (n=149)

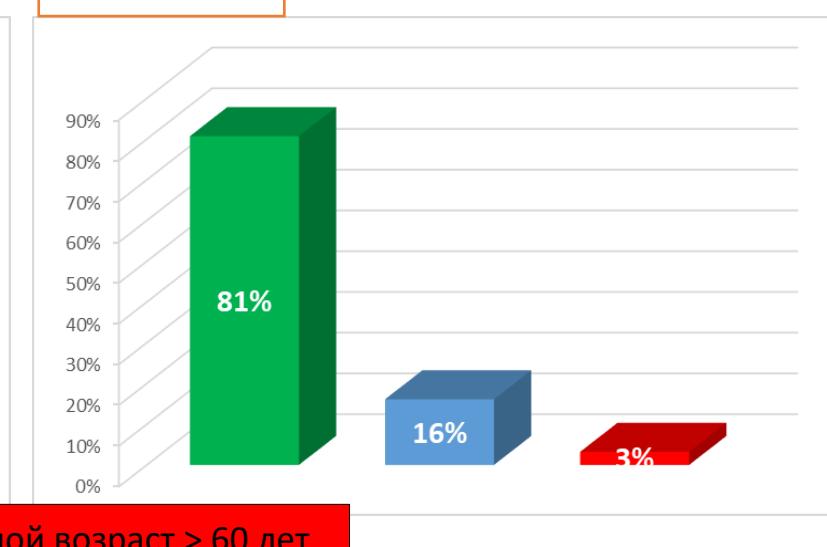
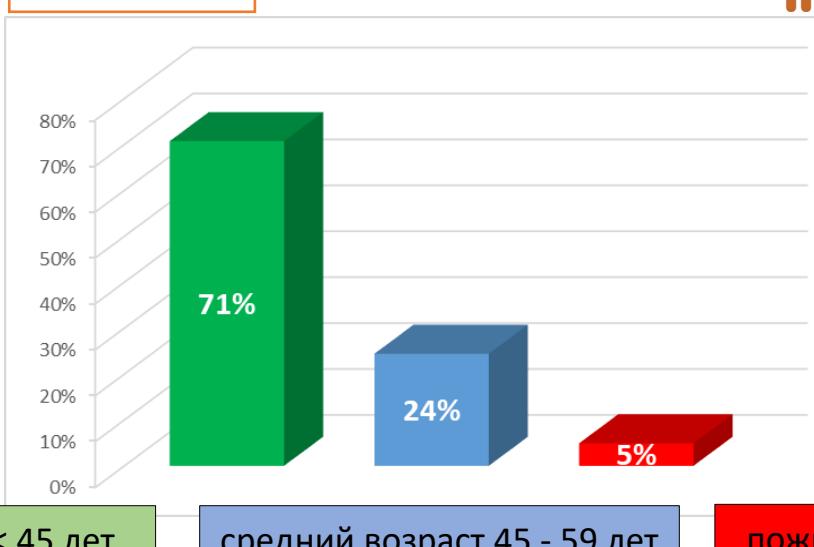
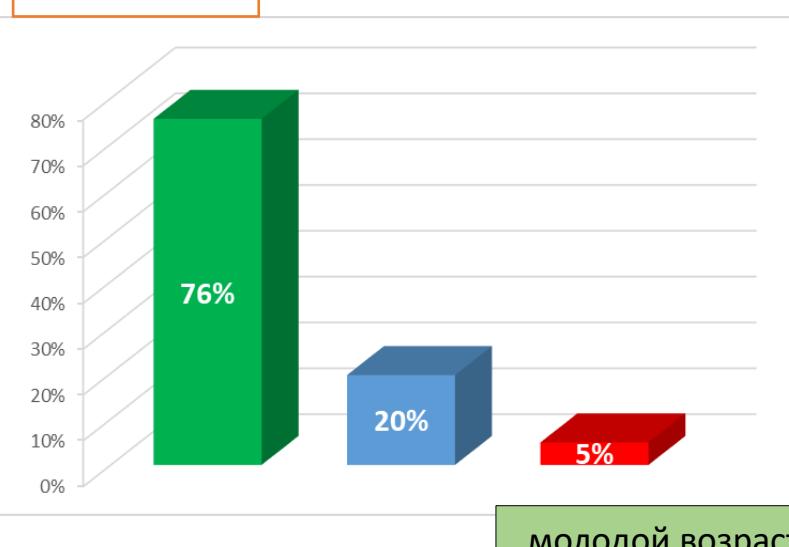
Гигантские (≥ 40 мм)

31

(6.2%)

32,3% (n=10)

67,7% (n=21)



Характеристика НАГ с рецидивирующим и стабильным течением по данным регистра (n=227)

Хирургическое лечение 45,7% (n=227)

Стабильное течение 63% (n=143)

Макро-, 97,9% (n=140)

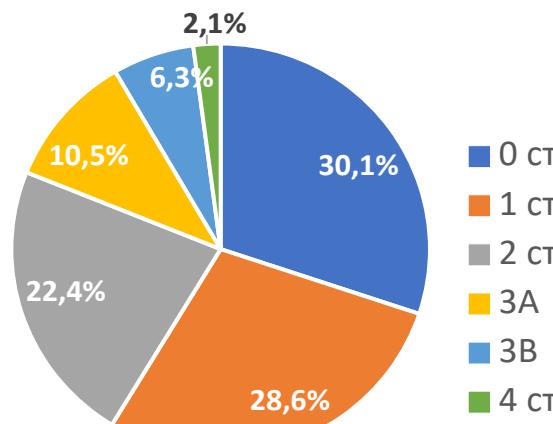
гигантские, 2,1% (n=3)

М: 52,9% (n=74)
Ж: 47,1% (n=66)

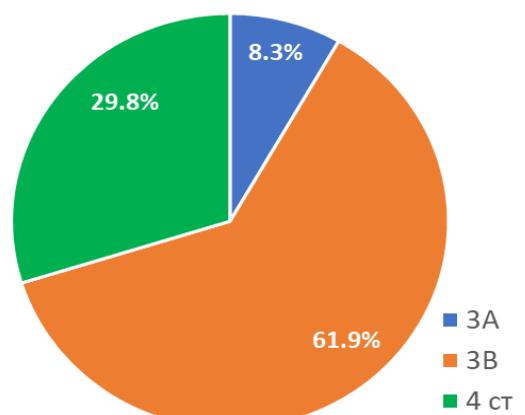
М: 0
Ж: 100% (n=3)

средний возраст
34,4 ± 9,71 лет

стабильное течение



рецидивирующее течение



Рецидивирующее течение 37% (n=84)

Макро-, 66,7% (n=56)

гигантские, 43,3% (n=28)

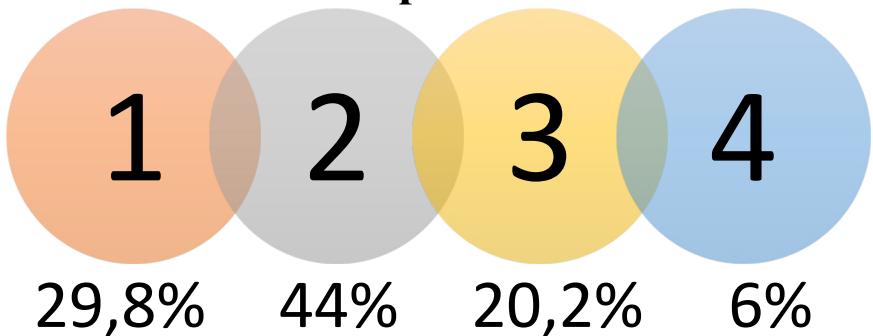
М: 33,9% (n=19)
Ж: 66,1% (n=37)

М: 35,7% (n=10)
Ж: 64,3% (n=18)

средний возраст
34,2 ± 11,8 лет

средний период рецидива
2,48 ± 1,52 года

Количество повторных adenomэктомий



Сравнительная характеристика основных групп исследования (n=100)

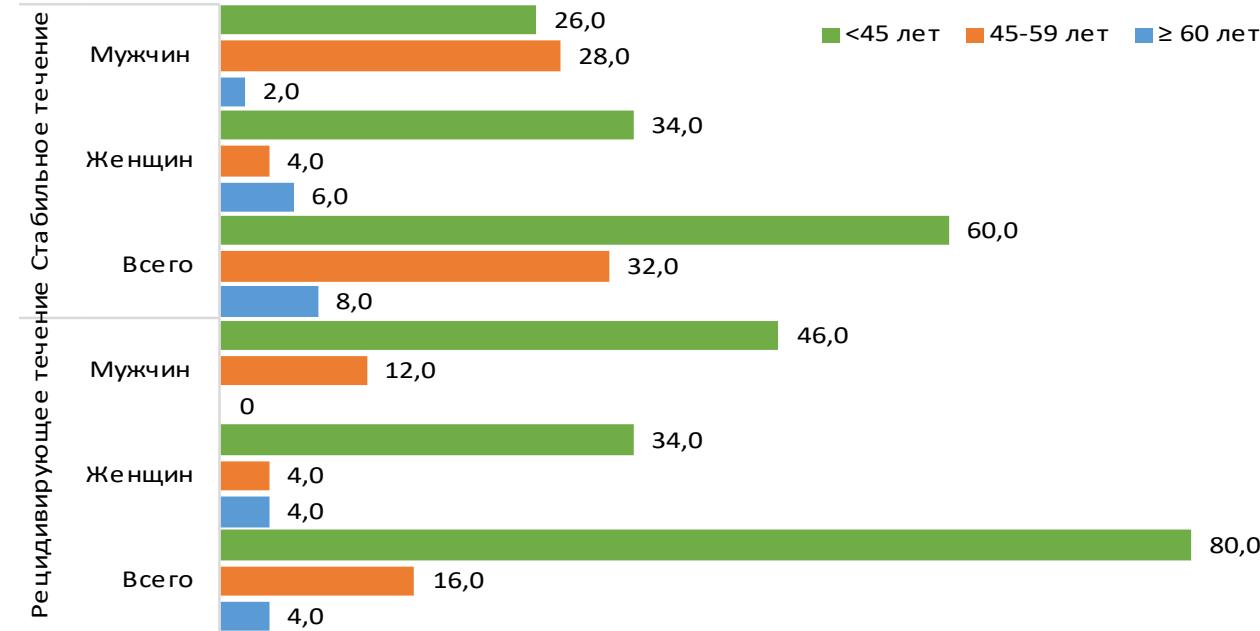
Клиническая характеристика больных (n=100)

Показатели	Группы				Всего, n=100	
	рецидив, n=50		стабильное, n=50			
	n	%	n	%		
Возраст при 1 обращении, лет	38,9±14,2		35,7±12,5			
Средний период рецидива, лет	2,74±1,66					
Мужчины	29	58,0	28	56,0	57	57,0
Женщины	21	42,0	22	44,0	43	43,0

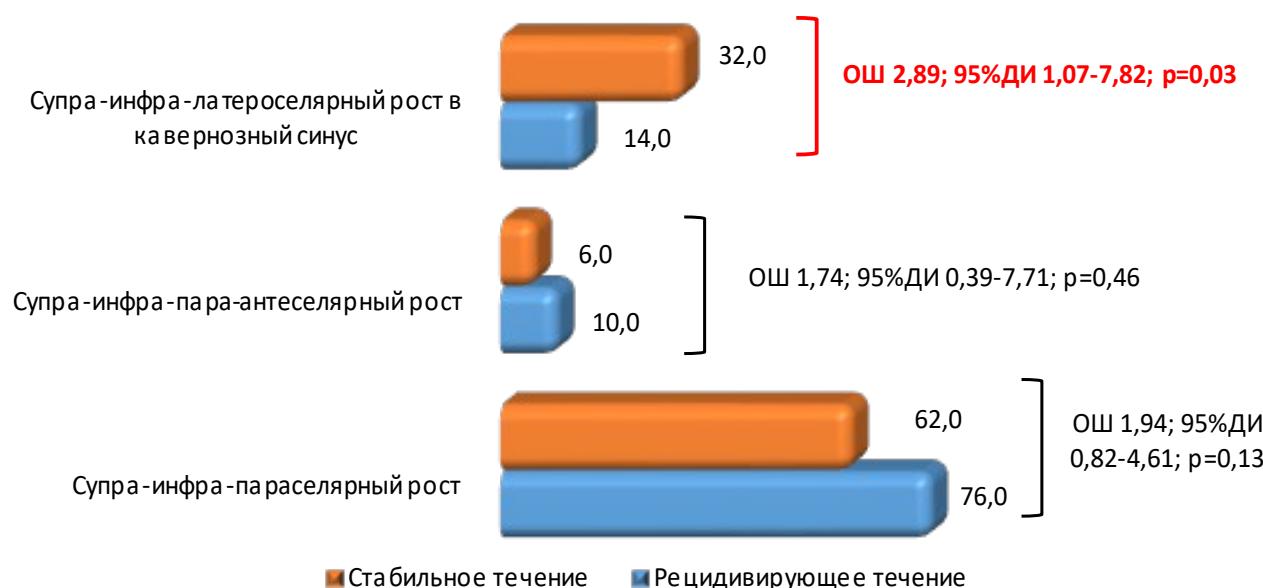
Визуализационная характеристика (n=100)

Размер аденомы	Группы		p
	рецидив, n=50	стабильное, n=50	
Переднезадний, мм	29,1±8,1	28,0±6,7	0,48
Высота, мм	29,4±7,9	28,5±7,6	0,57
Ширина, мм	27,6±7,6	30,2±7,5	0,09
Объём, мм ³	14114,0±10512,6	14576,7±11108,3	0,83

Гендерный и возрастной состав обследованных



Направление роста образования у пациентов с НАГ



Сравнительная характеристика нарушений у больных с НАГ основных групп исследования (n=100)

Признаки	Группы				ОШ (95%ДИ); р	
	рецидив, n=50		стабильное, n=50			
	n	%	n	%		
Эндокринные нарушения						
Вторичный гипотиреоз	34	68,0	40	80,0	ОШ 0,53; 95%ДИ 0,21-1,32; р=0,17	
Вторичный гипокортицизм	27	54,0	22	44,0	ОШ 1,49; 95%ДИ 0,68-3,29; р=0,32	
Вторичный гипогонадизм	42	84,0	36	72,0	ОШ 2,04; 95%ДИ 0,77-5,42; р=0,15	
Несахарный диабет	13	26,0	2	4,0	ОШ 9,80; 95%ДИ 5,11-23,9; р<0,0001	
Неврологические нарушения						
Головные боли	50	100,0	50	100,0		
Тошнота	23	46,0	4	8,0	ОШ 9,80; 95%ДИ 3,06-31,4; р<0,0001	
Головокружения	23	46,0	10	20,0	ОШ 3,41; 95%ДИ 1,40-8,29; р=0,006	
Нарушения обоняния	1	2,0	0	0,0		
Снижение памяти	39	78,0	42	84,0	ОШ 0,68; 95%ДИ 0,25-1,85; р=0,45	
Апатия	36	72,0	27	54,0	ОШ 2,19; 95%ДИ 0,95-5,03; р=0,06	
Общесоматические нарушения						
Сонливость	39	78,0	35	70,0	ОШ 4,26; 95%ДИ 0,46-39,5; р=0,14	
Вегетативные кризы	21	42,0	8	16,0	ОШ 3,80; 95%ДИ 1,48-9,75; р=0,005	
Низкое АД	15	30,0	2	24,0	ОШ 2,84; 95%ДИ 0,92-8,79; р=0,06	

Признаки	Группы				ОШ (95%ДИ); р	
	рецидив, n=50		стабильное, n=50			
	n	%	n	%		
Зрительные нарушения						
Снижение остроты зрения	50	100,0	45	90,0	ОШ 4,26; 95%ДИ 0,46-39,5; р=0,14	
Ограничение полей зрения	37	74,0	40	80,0	ОШ 0,71; 95%ДИ 0,28-1,82; р=0,48	
Двоение в глазах	14	28,0	12	24,0	ОШ 1,23; 95%ДИ 0,50-3,02; р=0,65	
Жжение в глазных яблоках	23	46,0	12	24,0	ОШ 2,70; 95%ДИ 1,15-6,34; р=0,02	
Слезотечение	34	68,0	19	38,0	ОШ 3,47; 95%ДИ 1,52-7,91; р=0,003	
Птоз	1	2,0	4	8,0	ОШ 0,24; 95%ДИ 0,03-2,18; р=0,17	
Репродуктивные нарушения						
Бесплодие	10	20,0	5	10,0	ОШ 2,25; 95%ДИ 0,71-7,14; р=0,16	
Женщины	21		22			
Аменорея	9	42,9	7	31,8	ОШ 2,09; 95%ДИ 0,55-7,91; р=0,27	
НМЦ	11	52,4	11	50,0	ОШ 0,7; 95%ДИ 0,21-2,50; р=0,61	
Галакторея	8	38,1	5	22,7	ОШ 2,09; 95%ДИ 0,55-7,91; р=0,27	
Гирсутизм	14	66,7	6	27,3	ОШ 5,53; 95%ДИ 1,45-19,7; р=0,01	
Мужчины	29		28			
Снижение либидо и потенции	26	89,7	18	64,3	ОШ 4,82; 95%ДИ 1,16-20,0; р=0,02	

Сравнительный анализ гормонального исследования крови пациентов с НАГ основных групп (n=100)

Показатели	Группы		p
	рецидивирующее, n=50	стабильное, n=50	
ЛГ, мМЕ/л	1,56;0,69-2,98	3,16;1,12-3,56	0,62
ФСГ, мМЕ/л	2,26;1,12-3,6	3,26;1,54-4,55	0,31
ПРЛ, нг/мл	25,9;9,31-55,3	15,6;11,2-32,2	0,01
ТТГ, мМЕ/л	0,78;0,30-1,88	1,93;0,44-1,52	0,17
АКТГ, pmol/l	1,43;0,55-2,58	4,66;1,67-6,89	0,01
СТГ, нг\мл	0,11;0,22-0,99	0,95;0,86-1,12	0,02

Частота встречаемости возможных факторов эпигенетической модификации риска рецидива у пациентов с НАГ основных групп исследования (n=100)

Показатели	Группы				Всего, n=100	
	рецидив, n=50		стабильное, n=50			
	n	%	n	%		
Курение	18	36,0	17	34,0	35 35,0	
Алкоголь	22	44,0	14	28,0	36 36,0	
Стресс	37	74,0	7	14,0	44 44,0	
Более 4 беременностей	6	12,0	1	2,0	7 7,0	
Более 2 абортов	6	12,0	5	10,0	11 11,0	
Травмы ГМ	23	46,0	11	22,0	34 34,0	
Ожирение	20	40,0	6	12,0	26 26,0	
Физическая активность	12	24,0	15	30,0	27 27,0	
Генетические заболевания в семье	9	18,0	4	8,0	13 13,0	
Ночная работа	10	20,0	4	8,0	14 14,0	
Эмоциональное перенапряжение	19	38,0	9	18,0	28 28,0	

Курение

Алкоголь

Лактотерия

Стресс

Более 4 беременностей

Более 2 абортов

Травмы ГМ

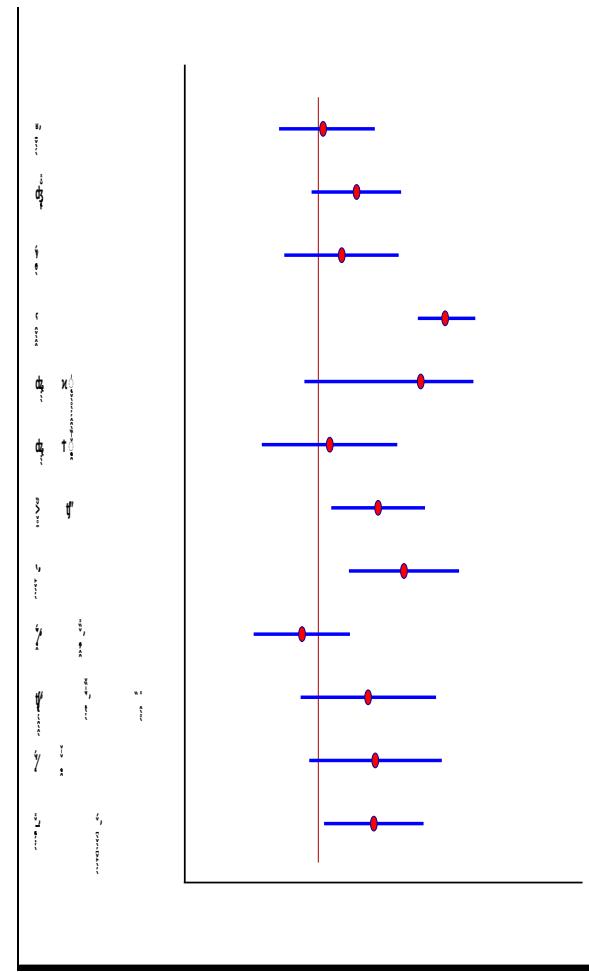
Ожирение

Физическая активность

Генетическое заболевание в семье

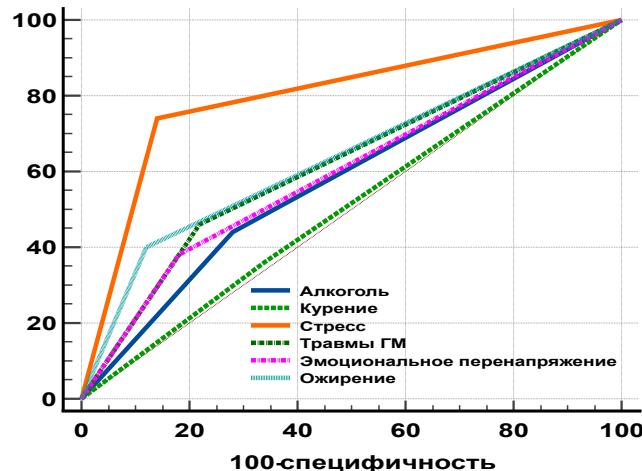
Ночная работа

Эмоциональное перенапряжение



ROC-анализ анамнестических, эпигенетических, клинических и лабораторных факторов рецидивирования НАГ

Анамнестические и эпигенетические факторы

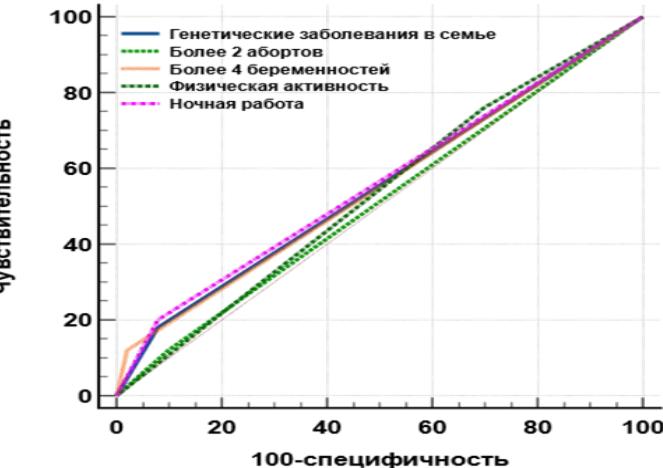


стесс (AUC=0,800; 95% ДИ 0,708-0,873
p=0,001)

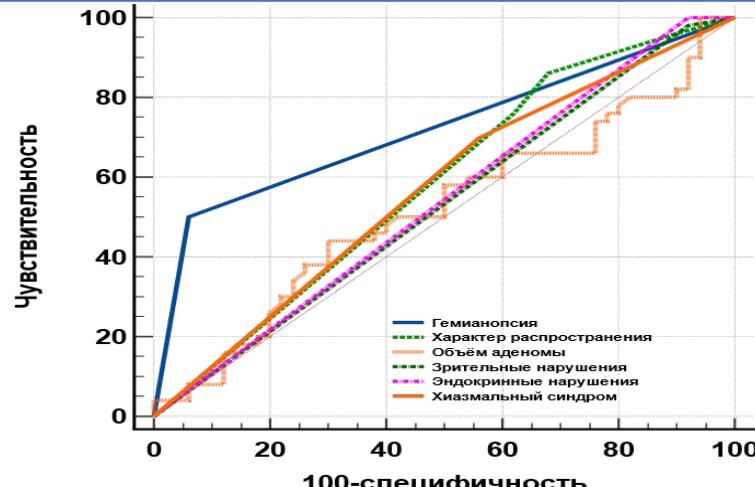
ожирение (AUC 0,640; 95% ДИ 0,538-0,734; p=0,001)

травмы головного мозга (AUC 0,620; 95% ДИ 0,517-0,715; p=0,01)

эмоциональное перенапряжение (AUC 0,600; 95% ДИ 0,497-0,697; p=0,02),



Клинические, лабораторные и визуализационные предикторы

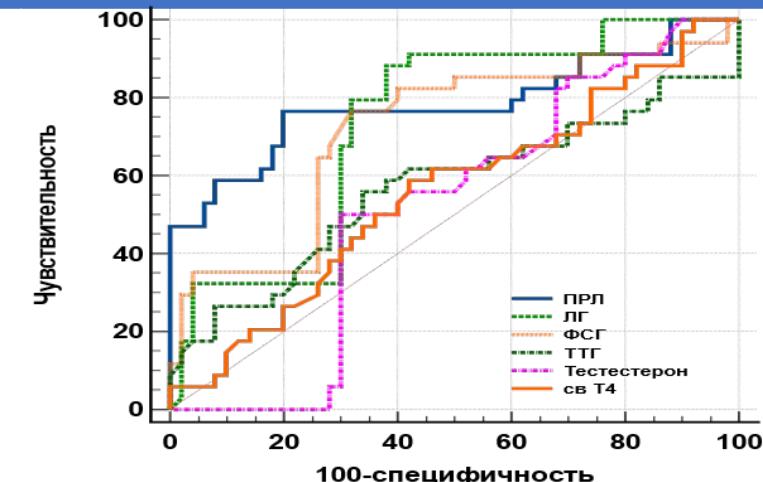


гемианопсия - AUC 0,720; 95% ДИ 0,621-0,805; p=0,02

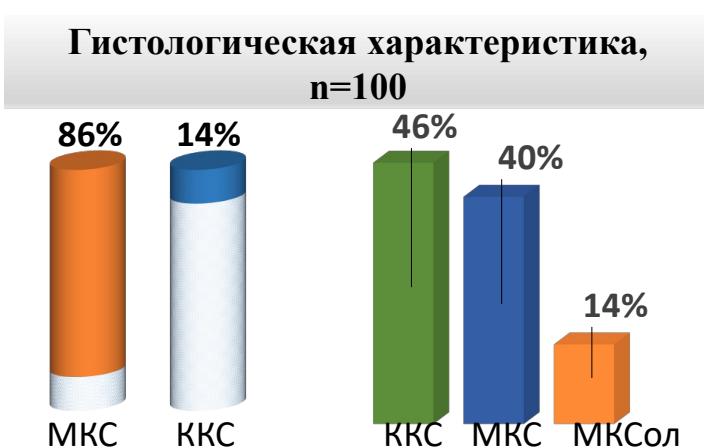
ЛГ - AUC 0,635; 95% ДИ 0,532-0,729; p=0,03

ФСГ - AUC 0,629; 95% ДИ 0,526-0,724; p=0,03

ПРЛ - AUC 0,627; 95% ДИ 0,524-0,722; p=0,03



Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика НАГ основных групп исследования (n=100).



Морфотип НАГ (n=100)

рецидив, n=50

стабильные, n=50

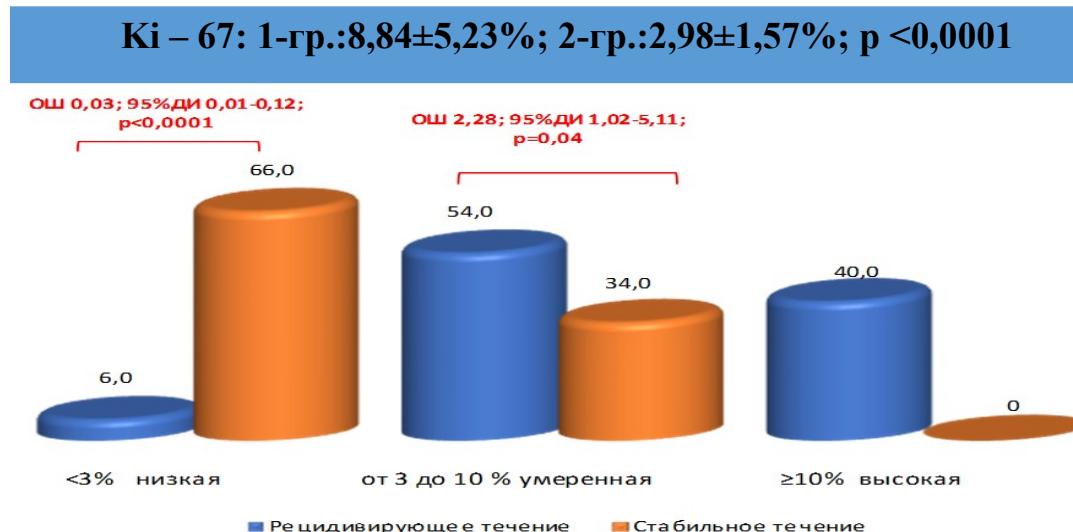
Частота встречаемости ХГН А в зависимости от иммунофенотипа НАГ

Показатели	Отрицательная		Слабоположительная		Очагово-положительная		Положительная		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Рецидивирующее течение										
Гонадотропиномы	3	6,0					26	52,0	29	58,0
Кортитропиномы	1	2,0					7	14,0	8	16,0
Пролактиномы							2	4,0	2	4,0
Соматропиномы					1	2,0	8	16,0	9	18,0
Тиреотропиномы							2	4,0	2	4,0
Всего	4	8,0			1	2,0	45	90,0	50	100
Стабильное течение										
Гонадотропиномы	13	26,0	1	2,0	3	6,0	10	20,0	27	54,0
Кортитропиномы	6	12,0	1	2,0			4	8,0	11	22,0
Пролактиномы	2	4,0					1	2,0	3	6,0
Соматропиномы	3	6,0			2	4,0	3	6,0	8	16,0
Тиреотропиномы							1	2,0	1	2,0
Всего	24	48,0	2	4,0	5	10,0	19	38,0	50	100
Итого	28	28,0	2	2,0	6	6,0	64	64,0	100	100,0

Частота встречаемости Ki-67 в зависимости от

Показатели	<3% низкая		3-10% умеренная		≥10% высокая		Всего					
	n	%	n	%	n	%	n	%				
Рецидивирующее течение												
Гонадотропиномы			14	28,0	15	30,0	29	58,0				
Кортитропиномы	2	4,0	5	10,0	1	2,0	8	16,0				
Пролактиномы			2	4,0			2	4,0				
Соматропиномы	1	2,0	6	12,0	2	4,0	9	18,0				
Тиреотропиномы					2	4,0	2	4,0				
Всего	3	6,0	27	54,0	20	40,0	50	100				
Стабильное течение												
Гонадотропиномы	15	30,0	12	24,0			27	54,0				
Кортитропиномы	10	20,0	1	2,0			11	22,0				
Пролактиномы	2	4,0	1	2,0			3	6,0				
Соматропиномы	5	10,0	3	6,0			8	16,0				
Тиреотропиномы	1	2,0					1	2,0				
Всего	33	66,0	17	34,0	0	0,0	50	100				
ИТОГО	36	36,0	44	44,0	22	20,0	100	100,0				
Показатели	Един. ядер. экс.		Отрицательный		Слабоположительный		Очагово-положительный		Положительный		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Рецидивирующее течение												
Гонадотропиномы			1	2,0	3	6,0	2	4,0	23	46,0	29	58,0
Кортитропиномы	1	2,0							7	14,0	8	16,0
Пролактиномы									2	4,0	2	4,0
Соматропиномы			4	8,0			1	2,0	4	8,0	9	18,0
Тиреотропиномы									2	4,0	2	4,0
Всего	1	2,0	5	10,0	3	6,0	3	6,0	38	76,0	50	100
Стабильное течение												
Гонадотропиномы	4	8,0	13	26,0	2	4,0			8	16,0	27	54,0
Кортитропиномы			8	16,0	1	2,0			2	4,0	11	22,0
Пролактиномы			3	6,0							3	6,0
Соматропиномы	1	2,0	3	6,0	3	6,0	1	2,0			8	16,0
Тиреотропиномы					1	2,0					1	2,0
Всего	5	10	27	54,0	7	14,0	1	2,0	10	20,0	50	100
Итого	6	6,0	32	32,0	10	10,0	4	4,0	48	48,0	100	100

Сравнительный анализ встречаемости маркёров опухолевой прогрессии Ki – 67, p53, ХГН А и мРНК у пациентов с рецидивирующим и стабильным течением (n=100)



P53: 1-гр.: 69,9±31,6%; 2-гр.: 20,9±31,8%; p <0,0001

Экспрессия p53	Рецидив, n=50		Стабильное течение, n=50		ОШ (95%ДИ); p
	n	%	n	%	
Положительная	38	76,0	10	20,0	ОШ 12,7; 95%ДИ 4,90-32,7; p <0,0001
Отрицательная	5	10,0	27	54,0	ОШ 10,6; 95%ДИ 3,59-31,1; p <0,0001
Слабоположительная	3	6,0	7	14,0	ОШ 0,39; 95%ДИ 0,10-1,61; p=0,18
Очагово-положительная	3	6,0	1	2,0	ОШ 3,13; 95%ДИ 0,31-31,1; p=0,31
Единичная ядерная экспрессия	1	2,0	5	10,0	ОШ 0,18; 95%ДИ 0,02-1,63; p=0,09

ХГН А: 1-гр.:78,2±23,1%; 2-гр.: 37,2±37,6%; p <0,0001

Экспрессия ХГН А	Рецидив, n=50		Стабильное течение, n=50		ОШ (95%ДИ); p
	n	%	n	%	
Положительная	45	90,0	19	38,0	ОШ 14,7; 95%ДИ 4,96-43,5; p <0,0001
Отрицательная, слабоположительная, очагово-положительная	5	10,0	31	62,0	ОШ 14,7; 95%ДИ 4,96-43,5; p <0,0001

Маркёры	Группы		p
	1-группа рецидивирующее, n=50	2-группа стабильное, n=50	
miRNA 128	26,9±5,0	24,4±4,8	0,01
miRNA 155	31,8±4,7	31,9±4,9	0,94
miRNA U6	20,4±4,1	21,2±3,2	0,30
P_{1-2}	<0,0001	<0,0001	<0,0001
P_{1-3}	<0,0001	<0,0001	<0,0001
P_{2-3}	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Анализ моделей ограниченного среднего времени развития рецидива и пропорциональных рисков Кокса в разрезе активности маркёров

Группы	Сравнение ограниченного среднего времени развития рецидива				Модель пропорционального риска Кокса			
	Низкая		Высокая		Низкая		Высокая	
	ОШ	95%ДИ	ОШ	95%ДИ	HR	95%ДИ	HR	95%ДИ
Ki-67								
Низкая								
Высокая			↑8,30	6,5-10,0			6,20	3,39-11,3
			p <0,0001		Logrank test: $\chi^2=35,0$; p <0,0001			
p53 и хромогринин А								
Низкая								
Высокая			↑8,50	6,3-10,6			6,70	3,67-12,3
			p <0,0001		Logrank test: $\chi^2=38,0$; p <0,0001			
miRNA -128								
Низкая								
Высокая			↑3,80	1,05-6,50			2,10	1,12-3,86
			p=0,007		Logrank test: $\chi^2=5,4$; p=0,02			

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ НАГ

Клинически, лабораторно и визуализационно подтверждённая НАГ

Оценка факторов эпигенетической модификации НАГ (ожирение, стресс и т.д.)

Показания к оперативному лечению: «хиазмальный синдром», гигантские размеры со сдавлением окружающих структур ГМ и т.д.

Оперативное лечение (ТАГ\ТКАГ)

Морфологическое исследование ткани:
1. Мелкоклеточное строение
2. Крупноклеточное строение

ИГХ определение иммунофенотипа

ИГХИ ткани опухоли: Ki-67

Ki-67<2%

Ki-67≥2%

Наблюдение 1 раз в год

Низкий риск от 4 до 9 баллов

ИГХИ ткани опухоли: p53>24%, ХГН А>77%
ПЦР-РВ крови: мРНК-128>22,9%

Умеренный риск от 9 до 13 баллов

наблюдение, контрольный осмотр каждые 6 месяцев (МРТ - диагностика)

Высокий риск 13 и выше баллов

лучевая терапия, осмотр через 6 месяцев и далее каждые 3 месяца (МРТ - диагностика, гормональный статус, консультации специалистов по показаниям)

Медикаментозное лечение; лечение осложнений; назначение или коррекция препаратов ЗГТ

ВЫВОДЫ

1. По данным регистра НАГ по РУз состоят на учёте 501 больных, в возрасте от 11 до 78 лет (средний возраст $36,3 \pm 13,5$ года), с преобладанием заболевания у лиц женского пола (женщины – 67,7% (n=339), мужчины - 32,3% (n=162));
2. Установлено, что рецидивирующие НАГ характеризуются значимым преобладанием эндокринных (100% против 92,0%), зрительных (98,0% против 92,0%; ОШ 4,26; 95%ДИ 0,46-39,5; p=0,14), репродуктивных (90,0% против 76,0%; ОШ 2,84; 95%ДИ 0,92-8,79; p=0,06) и общесоматических (100% против 76,0%) нарушений;
3. Морфологическими исследованиями выявлено преобладание мелкоклеточно – синусоидного строения с участками некроза и кровоизлияний в образцах НАГ с рецидивирующим течением в 86% случаях;
4. ИГХИ показало, что 56% всех исследуемых образцов состояли из «тихих» гонадотропином, 19% из «тихих» кортикотропином, 17% из «тихих» соматотропином, 5% из «тихих» пролактином и 3% из «тихих» тиреотропином;
5. Исследованием выявлено, что среди 100 образцов 36% имеют низкие показатели индекса Ki-67 (<3%), 44% - умеренные показатели (от 3 до 10 %) и 20% - высокие показатели ($\geq 10\%$);
6. Генетическими исследованиями выявлены повышенные уровни экспрессии miRNA - 128 у всех 100 больных ($p < 0,0001$), среднее значение которой в группе с рецидивирующим течением НАГ было достоверно выше, чем в группе сравнения;
7. ИГХ и генетические исследования исследованных маркеров являются необходимыми для постановки точного диагноза рецидивирующих НАГ и для дальнейшего ведения данной категории больных.

Спасибо за внимание!