

**NATFORLAB**  
**2025**



**РСНПМЦЭ**  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМ. АКАД. Е.Х.ТУРАКУЛОВА

# ***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%), гипопангипопитуитаризм, 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.

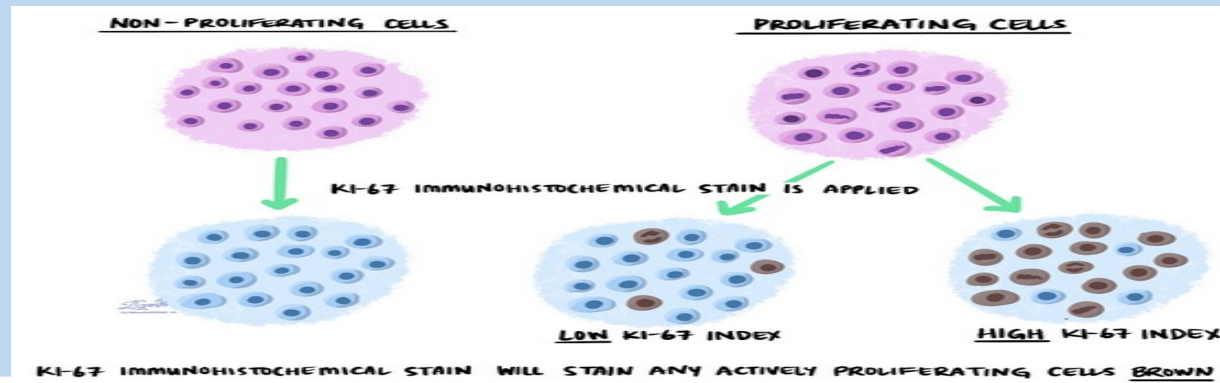
5. Agustsson T. et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. Eur J Endocrinol. 2015;173(5):655-664.

6. Almeldin 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 – ядерным белок, маркер пролиферативной активности опухолевой клетки, Это соотношение активно делящихся клеток опухоли ко всем клеткам опухоли.**

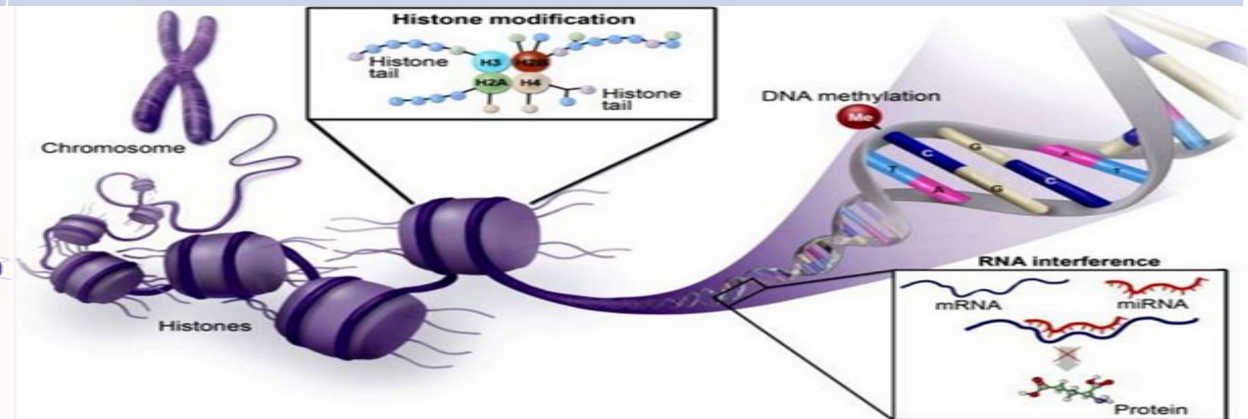
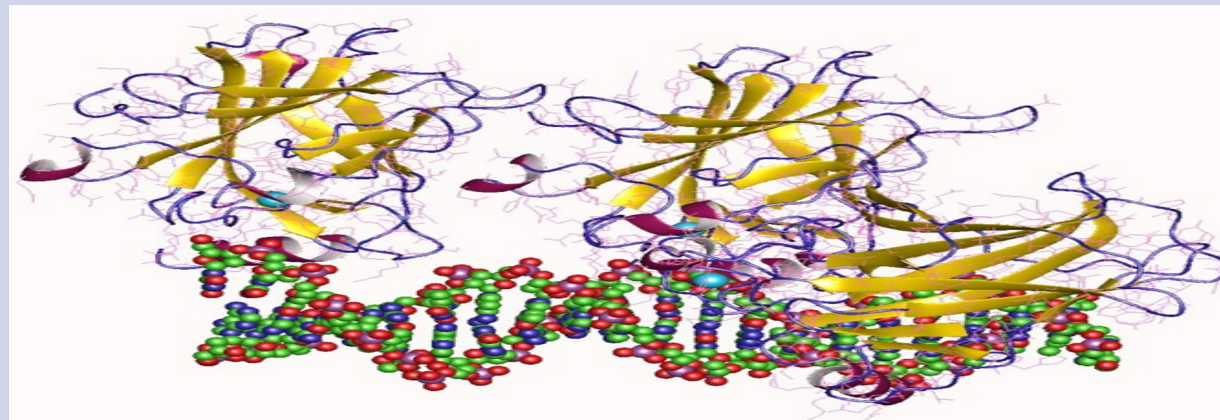
**Хромогранин –гликопротеин, чувствительность их и специфичность в НЭО составляют от 70 до 100% в зависимости от типа опухоли и зависит от стадии заболевания.**



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



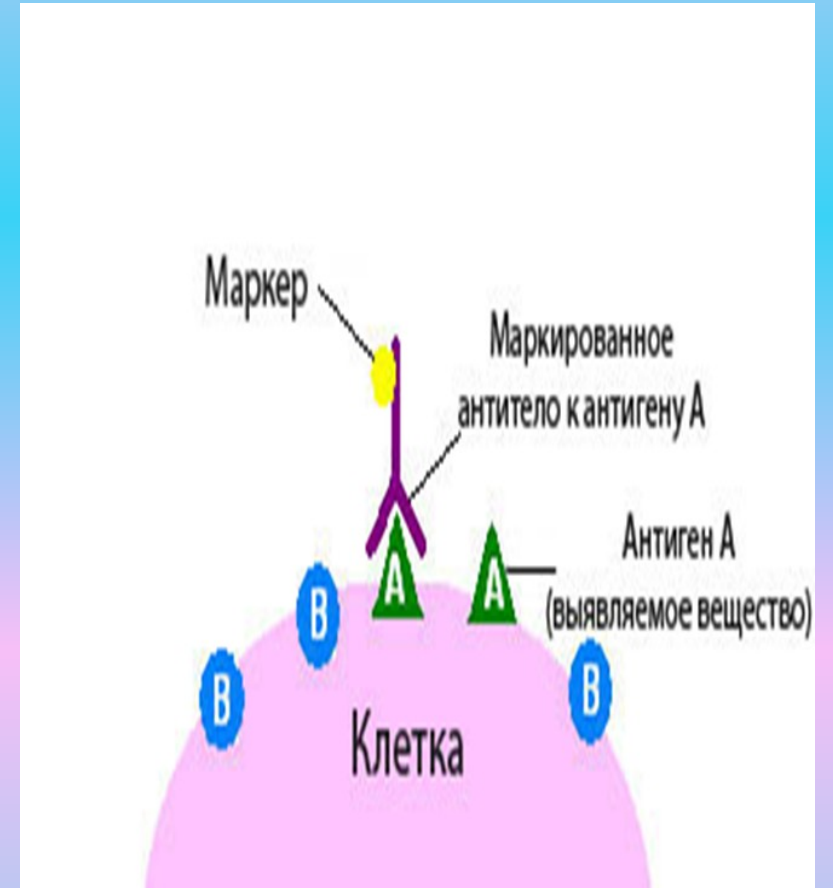
miRNA — это малые некодирующие молекулы РНК, являются фактором транскрипции, контролируют процесс синтеза мРНК



# ИММУНОГИСТОХИМИЯ

**Метод микроскопического исследования тканей, обеспечивающий наиболее специфическое выявление в них искомым 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.

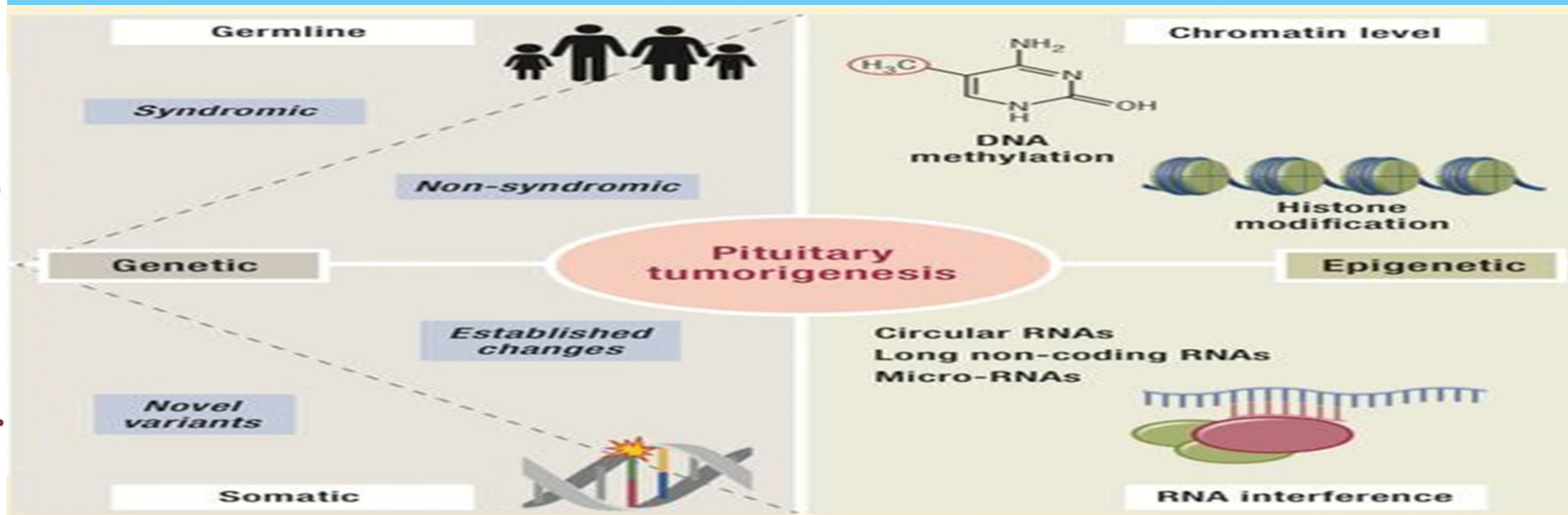
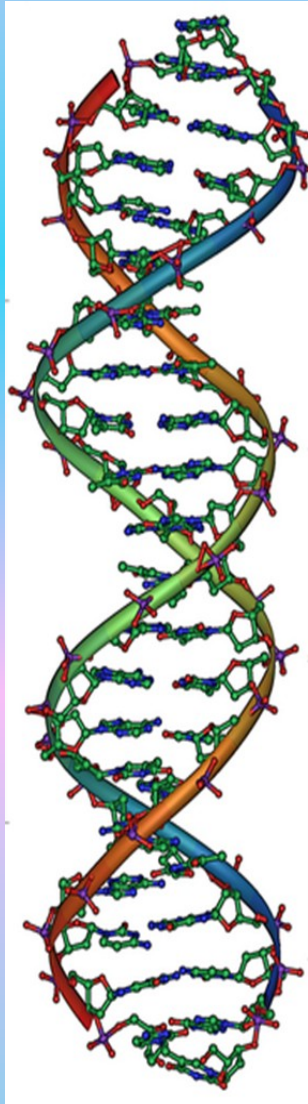




# ЭПИГЕНЕТИКА

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  
рецидивизирующих 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)

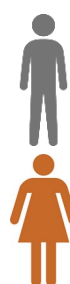


Макро- (>10 мм)

246  
(49.1%)

39,4%(n=97)

60,6%(n=149)



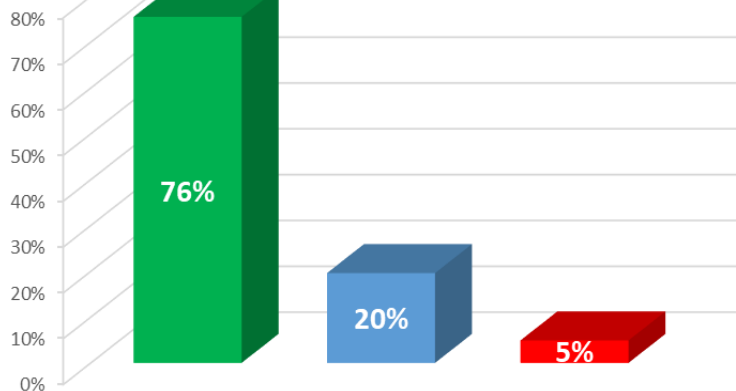
Гигантские ( $\geq 40$  мм)

31

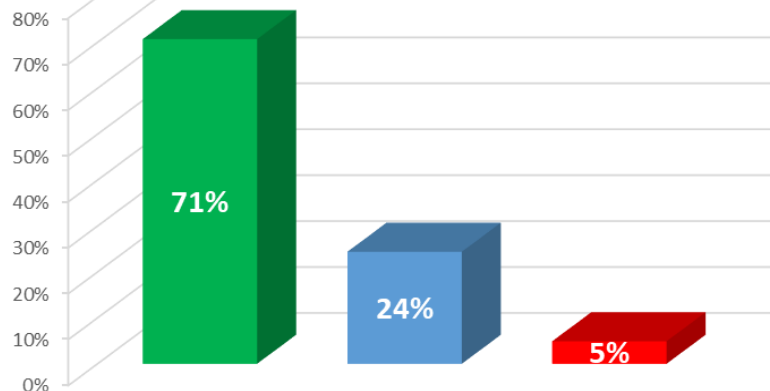
(6.2%)

32,3% (n=10)

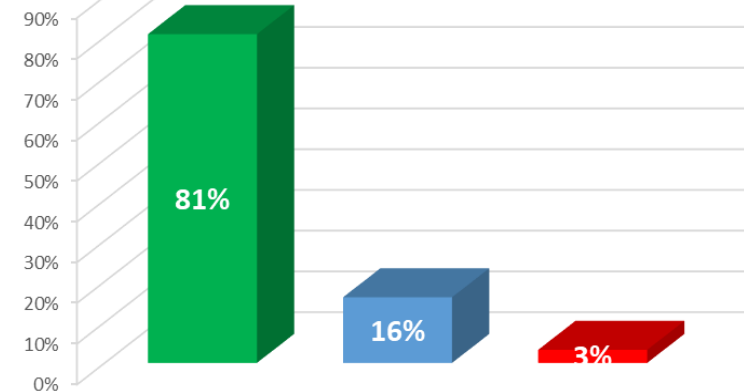
67,7% (n=21)



молодой возраст < 45 лет



средний возраст 45 - 59 лет



пожилой возраст > 60 лет

# 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)

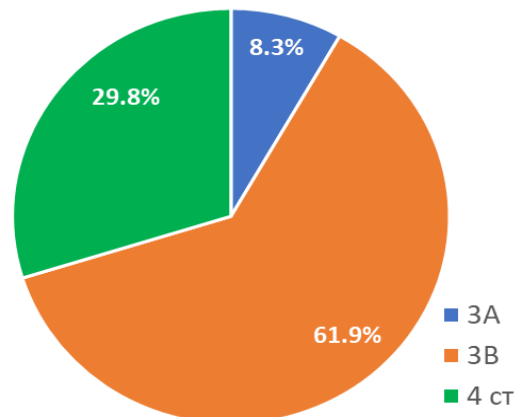
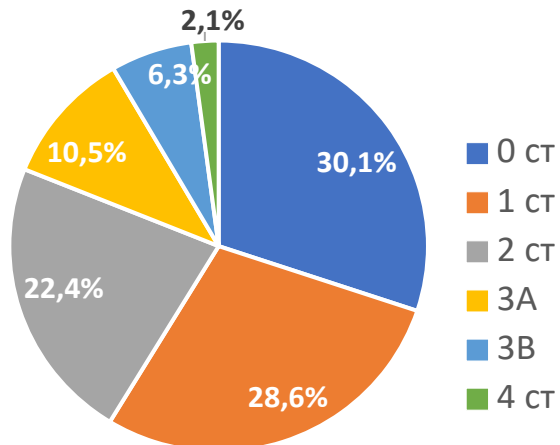
средний возраст

**$34,4 \pm 9,71$  лет**

Степень инвазии по Knosp

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)

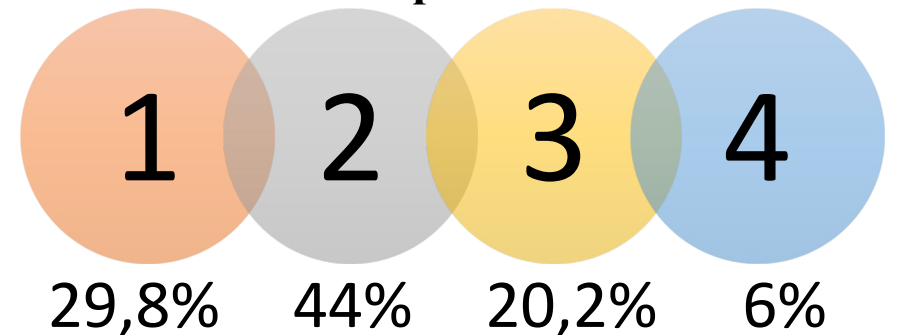
средний возраст

**$34,2 \pm 11,8$  лет**

средний период рецидива

**$2,48 \pm 1,52$  года**

Количество повторных аденомэктомий



# Сравнительная характеристика основных групп исследования (n=100)

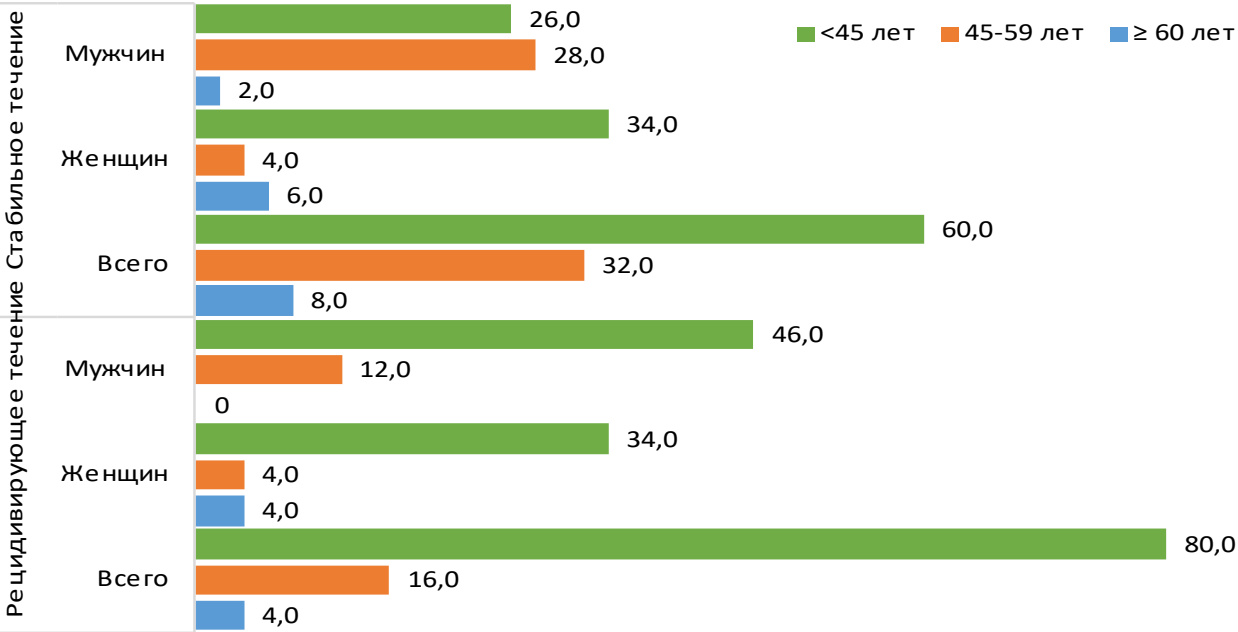
Клиническая характеристика больных (n=100)

| Показатели                   | Группы           |      |                     |      | Всего,<br>n=100 |      |
|------------------------------|------------------|------|---------------------|------|-----------------|------|
|                              | рецидив,<br>n=50 |      | стабильное,<br>n=50 |      |                 |      |
|                              | п                | %    | п                   | %    | п               | %    |
| Возраст при обращении, лет 1 | 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 |

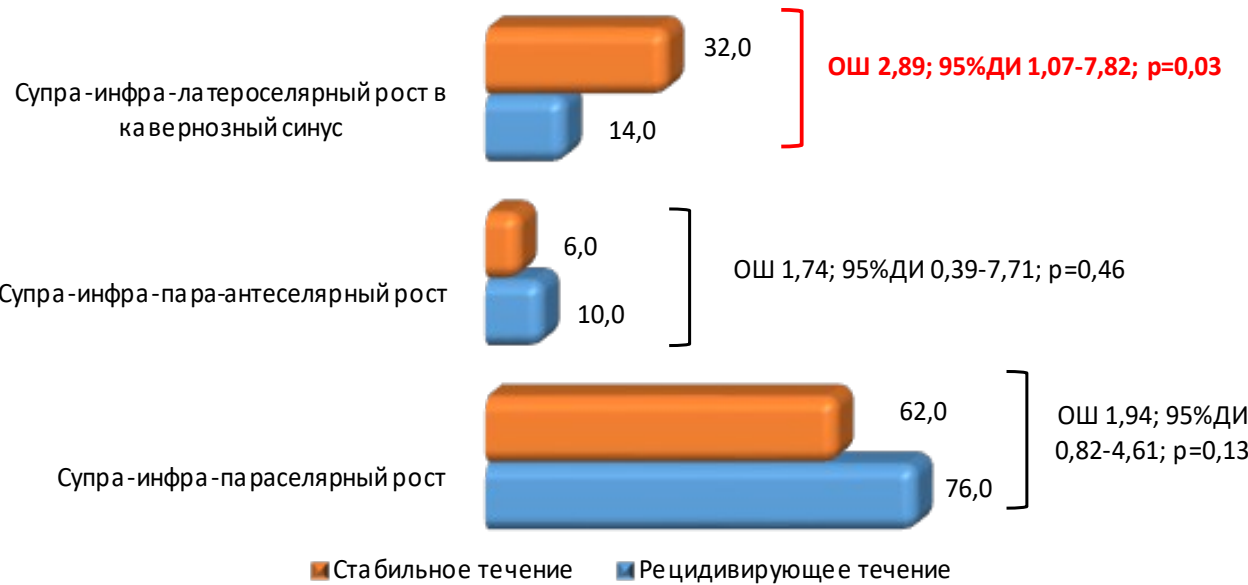
Визуализационная характеристика (n=100)

| 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, мм³        | 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); p                      |
|----------------------------|---------------|-------|------------------|-------|------------------------------------|
|                            | 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; p=0,17   |
| Вторичный гипокортицизм    | 27            | 54,0  | 22               | 44,0  | ОШ 1,49; 95%ДИ 0,68-3,29; p=0,32   |
| Вторичный гипогонадизм     | 42            | 84,0  | 36               | 72,0  | ОШ 2,04; 95%ДИ 0,77-5,42; p=0,15   |
| Несахарный диабет          | 13            | 26,0  | 2                | 4,0   | ОШ 9,80; 95%ДИ 5,11-23,9; p<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; p<0,0001 |
| Головокружения             | 23            | 46,0  | 10               | 20,0  | ОШ 3,41; 95%ДИ 1,40-8,29; p=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; p=0,45   |
| Апатия                     | 36            | 72,0  | 27               | 54,0  | ОШ 2,19; 95%ДИ 0,95-5,03; p=0,06   |
| Общесоматические нарушения |               |       |                  |       |                                    |
| Сонливость                 | 39            | 78,0  | 35               | 70,0  | ОШ 4,26; 95%ДИ 0,46-39,5; p=0,14   |
| Вегетативные кризы         | 21            | 42,0  | 8                | 16,0  | ОШ 3,80; 95%ДИ 1,48-9,75; p=0,005  |
| Низкое АД                  | 15            | 30,0  | 2                | 24,0  | ОШ 2,84; 95%ДИ 0,92-8,79; p=0,06   |

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

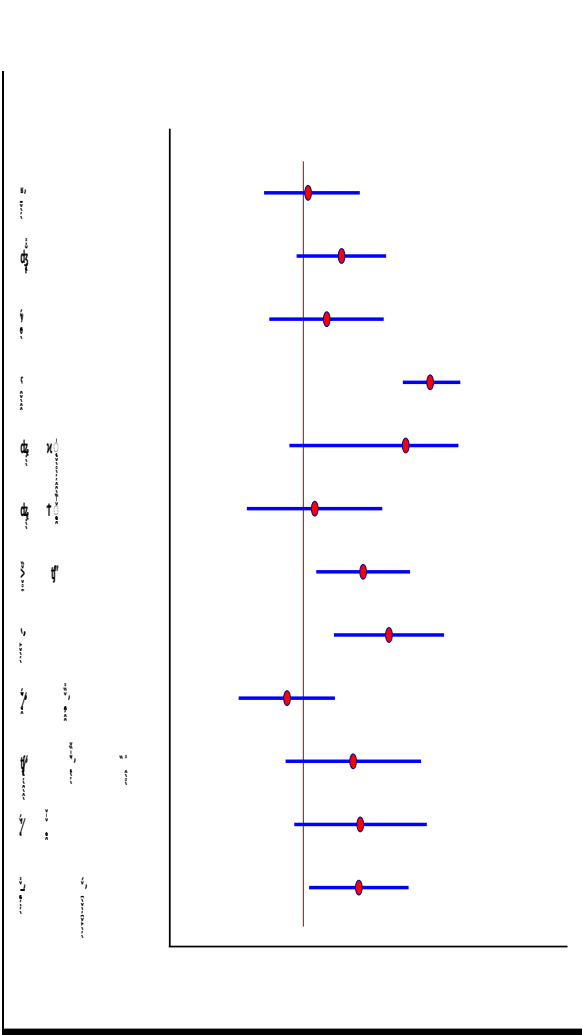
## Сравнительный анализ гормонального исследования крови пациентов с НАГ основных групп (n=100)

| Показатели   | Группы                  |                     | p    |
|--------------|-------------------------|---------------------|------|
|              | рецидивирующее,<br>n=50 | стабильное,<br>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,<br>n=100 |      |
|----------------------------------|------------------|------|---------------------|------|-----------------|------|
|                                  | рецидив,<br>n=50 |      | стабильное,<br>n=50 |      |                 |      |
|                                  | n                | %    | 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 абортoв                  | 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  
Лакторея  
Стресс  
Более 4 беременностей  
Более 2 абортoв  
Травмы ГМ  
Ожирение  
Физическая активность  
Генетическое заболевание в семье  
Ночная работа  
Эмоциональное перенапряжение

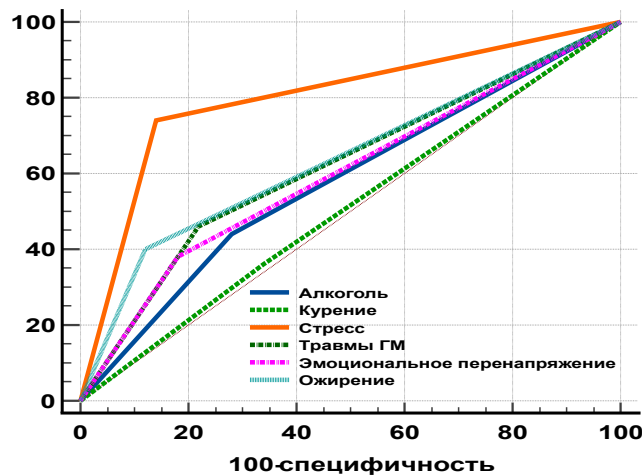


| ОШ   | 95%ДИ     | p       |
|------|-----------|---------|
| 1,09 | 0,48-2,84 | 0,83    |
| 2,02 | 0,88-4,65 | 0,10    |
| 1,54 | 0,53-4,42 | 0,43    |
| 17,5 | 6,31-48,4 | <0,0001 |
| 6,68 | 0,77-57,7 | 0,05    |
| 1,23 | 0,35-4,32 | 0,75    |
| 3,02 | 1,27-7,21 | 0,01    |
| 4,89 | 1,76-13,6 | 0,002   |
| 0,74 | 0,30-1,79 | 0,50    |
| 2,52 | 0,72-8,82 | 0,14    |
| 2,88 | 0,84-9,88 | 0,08    |
| 2,79 | 1,11-7,01 | 0,03    |



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

## Анамнестические и эпигенетические факторы

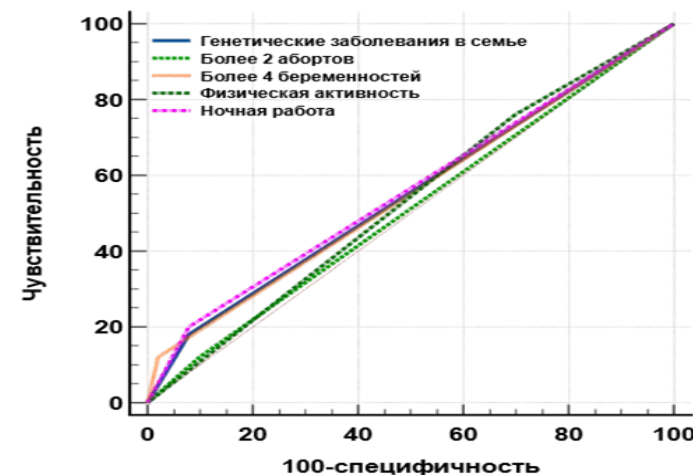


стресс (AUC=0,800; 95% ДИ 0,708-0,873  
 $p=0,001$ )

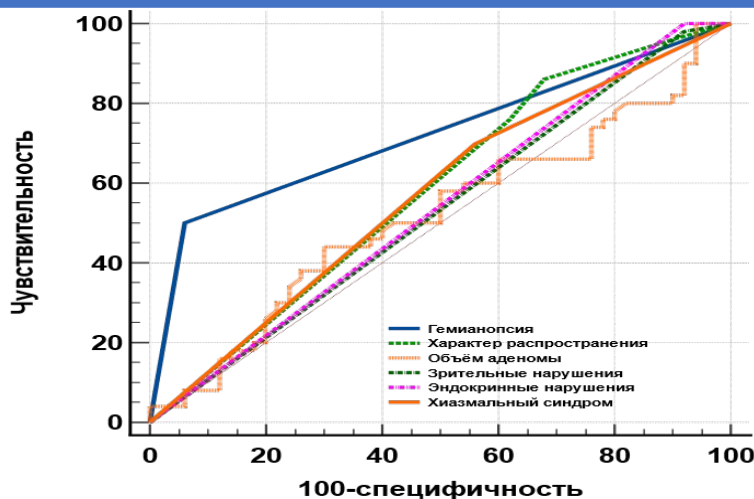
ожирение (AUC 0,640; 95% ДИ 0,538-0,734;  $p=0,001$ )

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

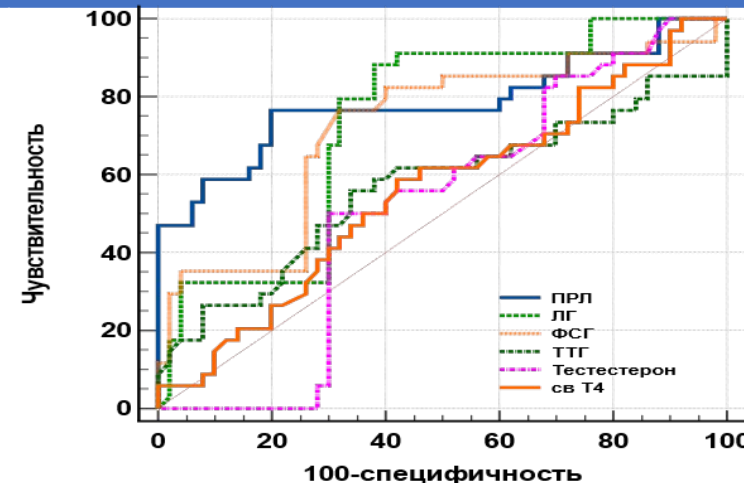


гемиянопия - AUC 0,720; 95% ДИ 0,621-0,805;  $p=0,02$

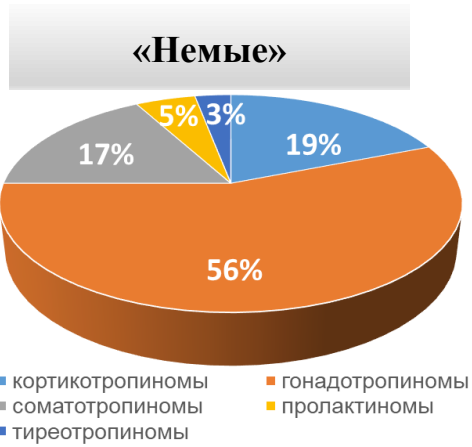
ЛГ – AUC 0,635; 95% ДИ 0,532-0,729;  $p=0,03$

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

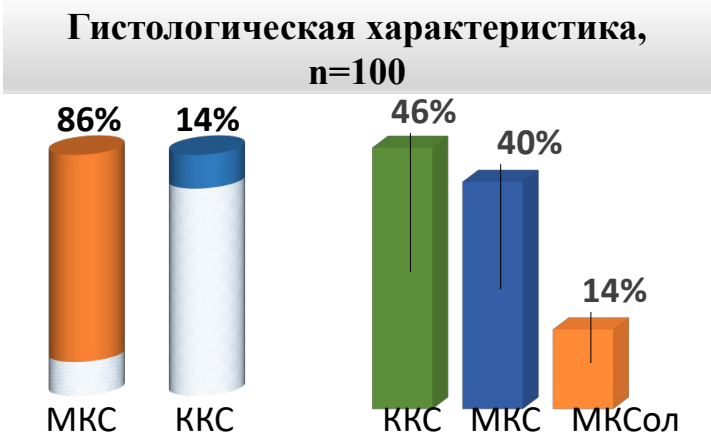
ПРЛ – AUC 0,627; 95% ДИ 0,524-0,722;  $p=0,03$



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 |       |
|------------------------|---------------|------|--------------------|-----|-----------------------|------|---------------|------|-------|-------|
|                        | п             | %    | п                  | %   | п                     | %    | п             | %    | п     | %     |
| Рецидивирующее течение |               |      |                    |     |                       |      |               |      |       |       |
| Гонадотропиномы        | 3             | 6,0  |                    |     |                       |      | 26            | 52,0 | 29    | 58,0  |
| Кортикотропиномы       | 1             | 2,0  |                    |     |                       |      | 7             | 14,0 | 8     | 16,0  |
| Пролактиномы           |               |      |                    |     |                       |      | 2             | 4,0  | 2     | 4,0   |
| Соматотропиномы        |               |      |                    |     | 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  |
| Кортикотропиномы       | 6             | 12,0 | 1                  | 2,0 |                       |      | 4             | 8,0  | 11    | 22,0  |
| Пролактиномы           | 2             | 4,0  |                    |     |                       |      | 1             | 2,0  | 3     | 6,0   |
| Соматотропиномы        | 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             |                  | иммунофенотипа |               |           |                    | ≥10% высокая |                       | Всего |               |    |       |     |      |
|------------------------|------------------|----------------|---------------|-----------|--------------------|--------------|-----------------------|-------|---------------|----|-------|-----|------|
|                        |                  | <3% низкая     |               | умеренная |                    | п            | %                     | п     | %             |    |       |     |      |
| Рецидивирующее течение |                  |                |               |           |                    |              |                       |       |               |    |       |     |      |
| Гонадотропиномы        |                  |                |               | 14        | 28,0               | 15           | 30,0                  | 29    | 58,0          |    |       |     |      |
| Кортиotropиномы        |                  | 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          |    |       |     |      |
| Кортиotropиномы        |                  | 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 |     |      |
|                        | п                | %              |               |           |                    |              |                       |       |               |    |       |     | п    |
| Рецидивирующее течение |                  |                |               |           |                    |              |                       |       |               |    |       |     |      |
| Гонадотропиномы        |                  |                |               | 1         | 2,0                | 3            | 6,0                   | 2     | 4,0           | 23 | 46,0  | 29  | 58,0 |
| Кортиotropиномы        |                  | 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 |
| Кортиotropиномы        |                  |                |               | 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)

Ki – 67: 1-гр.:8,84±5,23%; 2-гр.:2,98±1,57%; p <0,0001



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

| Экспрессия ХГН А   | Рецидив, n=50 |      | Стабильно е 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 |

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    |

| 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 <sub>1-2</sub> | <0,0001                       | <0,0001                   | <0,0001 |
| P <sub>1-3</sub> | <0,0001                       | <0,0001                   | <0,0001 |
| P <sub>2-3</sub> | <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 хромогранин 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  
иммунофено-  
типа

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

Высокий риск  
13 и выше баллов

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

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!