2019

2011 йилдан чиқа бошлаган

AXBOROTNOMASI



ВЕСТНИК

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК СБОРНИКА МАТЕРИАЛОВ ПОСВЯЩЕН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

"САХАРНЫЙ ДИАБЕТ XXI ВЕКА. ГЛОБАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ, ЛОКАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ"

Тошкент





Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе

редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева Редактор английского текста: А.Х. Жураев Редактор-дизайнер: З.Т. Алюшева

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати

и информации

Регистрационное свидетельство 02-00128

Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013года реестром ВАК в раздел медицинских наук

Рукописи, оформленные в соответствии с прилагаемыми

правилами, просим направлять по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2, Главный учебный корпус ТМА, 4-й этаж, комната 444.

> Контактный телефон: 214 90 64 e-mail: rio-tma@mail.ru rio@tma.uz

Формат 60х84 1/8. Усл. печ. л. 9,75. Гарнитура «Cambria». Тираж 150. Цена договорная.

Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА. 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

ВЕСТНИК ТМА 2019 Спецвыпуск

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. Л.Н.Туйчиев

Заместитель главного редактора

проф. О.Р.Тешаев

Ответственный секретарь

проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

акад. Даминов Т.А.

акад. Каримов Ш.И.

проф. Комилов Х.П.

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Мавлянов И.Р.

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

акад. Соатов Т.С.

проф. Ходжибеков М.Х.

проф. Шайхова Г.И.

проф. Жае Вук Чои

Члены редакционоого совета

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Ахмедов Р.М. (Бухара)

проф. Аюпова Ф.М. (Ташкент)

проф. Гиясов З.А. (Ташкент)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Каюмов У.К. (Ташкент)

проф. Исраилов Р.И. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Ризамухамедова М.З. (Ташкент)

проф. Сабиров У.Ю. (Ташкент)

проф. Сабирова Р.А. (Ташкент)

проф. Халиков П.Х. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

проф. Шомирзаев Н.Х. (Ташкент)

Journal edited and printed in the computer of Tashkent Medical Academy editorial department

Editorial board of Tashkent Medical Academy

Head of the department: M.N. Aslonov

Russian language editor: O.A. Kozlova

Uzbek language editor: M.G. Fayzieva

English language editor: A.Kh. Juraev

Designer - editor: Z.T. Alyusheva

Corrector: Z.T. Alvusheva

Organizer: Tashkent Medical Academy

Publication registered in editorial and information department of Tashkent city

Registered certificate 02-00128

Journal approved and numbered under the order 201/3 from 30 of December 2013 in Medical Sciences department of Supreme

ATTESTATION COMISSION

COMPLITED MANSCIPTS PLEASE SEND following address:

2-Farobiy street, 4 floor room 444. Administration building of TMA. Tashkent, 100109, Toshkent, ul. Farobi, 2, TMA bosh o'quv binosi, 4-qavat, 444-xona.

Contact number:71-214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru. rio@tma.uz

Format 60x84 1/8. Usl. printer. l. 9.75.

Listening means «Cambria».

Circulation 150.

Negotiable price

Printed in TMA editorial and publisher department risograph

2 Farobiy street, Tashkent, 100109.

HERALD TMA 2019 Special edition

EDITORIAL BOARD

Editor in chief

prof. L.N.Tuychiev

Deputy Chief Editor

prof. O.R.Teshaev

Responsible secretary

prof. F.Kh.Inoyatova

EDITORIAL TEAM

academician Alvavi A.L. prof. Bilalov E.N. prof. Gadaev A.G. academician Daminov T.A. academician Karimov Sh.I. prof. Komilov Kh. P. academician Kurbanov R.D.

prof. Mavlyanov I.R.

academician Nazyrov F.G.

prof. Najmutdinova D.K.

academician Soatov T.C.

prof. Khodiibekov M.X.

prof. Shaykhova G.I.

prof. Jae Wook Choi

EDITORIAL COUNCIL

prof. Akilov F.O. (Tashkent)

prof. Allaeva M.D. (Tashkent)

prof. Akhmedov R.M. (Bukhara)

prof. Ayupova F.M.(Tashkent)

prof.Giyasov Z.A. (Tashkent)

prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)

prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)

prof. Kayumov U.K. (Tashkent)

prof. Israilov R.I. (Tashkent)

prof. Okhunov A.A. (Tashkent)

prof. Parpieva N.N. (Tashkent)

prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)

prof. Rizamukhamedova M.Z.

(Tashkent)

prof. Sabirov U.Y. (Tashkent)

prof. Sabirova R.A. (Tashkent)

prof. Khalikov P.Kh. (Tashkent)

prof. Khamraev A.A. (Tashkent)

prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)

prof. Shagazatova B.X. (Tashkent)

prof. Shomirzaev N.Kh. (Tashkent)

содержание

CONTENT

ооды лиши		
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ	EPIDEMIOLOGY AND ORGANIZATION ENDOCRINOLOGICAL SERVICES	
Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М., Алимова Н.У., Садикова А.С., Юлдашева Ф.З. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН: РАСПРО-СТРАНЕННОСТЬ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПО ДАННЫМ СТАТИСТИЧЕСКИХ ОТЧЁТОВ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ	Alimov A.V., Khaidarova F.A., Berdykulova D.M., Alimova N.U., Sadykova A.S., Yuldasheva F.Z. DI-ABETES IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN: PREVALENCE, INCIDENCE ACCORDING TO STATISTICAL REPORTS FOR THE LAST 10 YEARS	8
Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. ЧАСТОТА ВСТРЕ- ЧАЕМОСТИ ОБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. INCIDENCE OF ADRENAL MASSES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS	13
Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Рябоштан А.В. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕБ- НО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	Alikhanova N.M., Akbarov Z.S., Ryaboshtan A.B. DE- VELOPMENT OF A METHOD FOR QUALITY AS- SESSMENT MEDICAL AND PREVENTIVE CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS	17
Алиханова Н.М., Шакирова М.М., Исмаилов С.И. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКОГО ПЕРЕ- ЛОМА БЕДРА В УЗБЕКИСТАНЕ	Alikhanova N.M., Shakirova M.M., Ismailov S.I. THE EPIDEMIOLOGY OF OSTEOPOROTIC FRACTURE OF THE HIP IN UZBEKISTAN	
Алиханова Н.М. АЛГОРИТМ СКРИНИНГА БОЛЬНЫХ СД2 СРЕДИ ЛИЦ СТАРШЕ 18 ЛЕТ	Alikhanova N.M. ALGORITHM OF SCREENING OF PATIENTS OF DM2 AMONG PERSONS OVER 18 YEARS	23
Садикова А.С., Рахимова Г.Н. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАР- НЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА		28
Тахирова Ф.А., Назарова С.К., Айназарова З.А., Хайдарова Ф.А., Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Алимов А.В., Бердыкулова Д.М., Хайдарова Г.А., Рахманкулов К.Х. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН	Takhirova F.A., Nazarova S.K., Aynazarova Z.A., Khaydarova F.A., Alikhanova N.M., Akbarov Z.S., Alimov A.V., Berdikulova D.M., Khaydarova G.A., Rakhmankulov K.H. DIABETES MELLITUS IN REPUBLIC OF KARAKALPAKSTAN	32
Ходжаева Н.В., Хайдарова Ф.А., Латипова М.А. МЕДИКО - СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА ОЖИРЕНИЯ		35
ТИРЕОИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ	THYROID PATHOLOGY	
Алимджанов Н.А., Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Рахманкулов К.Х., Муратов Т.Ф., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К. ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕ- СКИХ РИСКОВ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	Alimdjanov N.A., Ismailov S.I., Uzbekov K.K., Ra- khmankulov K.Kh., Muratov T.F., Omildjonov M.N., Uzbekov R.K. FEATURES OF ANESTHESIOLOGICAL RISKS IN THE SURGERY OF THE THYROID GLAND	39
Исмаилов С.И., Джафарова П.Б., Джураева А.Ш. ПРИОБРЕТЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	Ismailov S.I., Djafarova P.B., DjuraevaA.Sh. AC-QUIRED HYPOTHYROIDISM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS	43
Муратова Ш.Т. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С НЕОНАТАЛЬНЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН	Muratova Sh.T. FEATURES OF THE CLINICAL STATUS OF CHILDREN WITH NEONATAL TYREOTOXICOSIS IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN	47
Рахимова Г.Н., Жиемуратова Г.М., Каландарова А.Н. ОЦЕНКА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН	Rakhimova G.N., Zhiemuratova G M., Kalandarova A.N. ASSESSMENT OF INTELLECTUAL DEVELOPMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN RKK	51

Рахманкулов К.Х., Муратов Т.Ф., Алимджанов Н.А., Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К. ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	Rakhmankulov K.Kh., Muratov T.F., Alimdjanov N.A., Ismailov S.I., Uzbekov K.K., Omildjonov M.N., Uzbekov R.K. FEATURES OF ANESTHESIOLOGICAL RISKS IN THE SURGERY OF THE THYROID GLAND	55
Убайдуллаева Н.Б., Курбанова Д.А., Аллаярова Г.И. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА	Ubaydullaeva N.B., Kurbanova D.A., Allayarova G.I. OCCURRENCE OF CARDIOVASCULAR COMPLICA- TIONS IN GRAVES' DISEASE DEPENDING ON AGE	59
Ходжаева С.Х., Убайдуллаева Н.Б., Насырходжаев Я.Б. ТИРЕОТОКСИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	Khodjaeva S.Kh., Ubaydullaeva N.B., Nasirkhodjaev Ya.B. THYROTOXIC CARDIOMYOPATHY. RISK FAC- TORS ANALYSIS IN PATIENTS WITH THYROTOXI- COSIS AND ATRIAL FIBRILLATION	62
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ	DIABETES AND OBESITY	
Акрамова Г.Г., Акбаров З.С. ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	Akramova G.G., Akbarov Z.S. FEATURE OF RISK FACTORS FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES OF THE UZBEK POPULATION	67
Алиева А.В., Исмаилов С.И., Рахимова Г.Н. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	Alieva A.V., Ismailov S.I., Rakhimova G.N. RISK FACTORS OF CARBOHYDRATES METABOLISM DISORDERS IN UZBEK POPULATION	73
Алимов А.В., Бегматова Х.А., Каюмова Д.Т., Айходжаева М.А., Джураева А.Ш. ЦИСТАТИН С — ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 (ОБЗОР)	Alimov A.V., Begmatova Kh. A., Kayumova D.T., Aykhodjaeva M. A., Djuraeva A.Sh. CYSTATIN C-THE POSSIBILITY OF AERLY DIAGNOSIS OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (REVIEW)	78
Алимова К.Б., Айходжаева М.А., Тешабекова М.К. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА (ОБЗОР)	Alimova K.B., Aykhodjaeva M.A., Teshabekova M.K. CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES (REVIEW)	82
АлихановаН.М.,АкбаровЗ.С.,ТахироваФ.А.,Аббосходжаева Л.С., Акрамова Г.Г., Шакирова М.М. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОЙ ЛИПАЗЫ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПРОФИЛЬ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА	Alikhanova N.M., Akbarov Z.S., Takhirova F.A., Abboskhudzhaeva L.S., Akramova G.G., Shakirova M.M. STUDYING THE EFFICIENCY OF THE GASTRIC AND INTESTINAL INHIBITOR LIPASE IN TREATMENT OF OBESITY THROUGH THE PROFILE OF RISK CARDIOMETABOLIC FACTORS	86
Анваржонов Д., Шамансурова З.М., Исмаилов С.И., Акбаров З.С., Саатов Т.С. АДИПОНЕКТИН: РОЛЬ В РАЗ-ВИТИИ ОЖИРЕНИЯ И ДИАБЕТА	Anvarjonov D., Shamansurova Z.M., Ismailov S.I., Akbarov Z.S., Saatov T.S. ADIPONECTIN: ROLE IN THE DEVELOPMENT OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS	88
Атаджанова М.М., Акбаров З.С. ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	Atadjanova M.M., Akbarov Z.S. THYROID STATUS IN PATIENTS WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS	92
Досова З.Х., Камалов Т.Т., Иноятходжаева И.Х., Тожибоев С.С., Алимханов О.О. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ОСТЕОАРТРОПАТИЯ ШАРКО: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И КРИТЕРИИ НЕОБХОДИМОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР)	Dosova Z.Kh., Kamalov T.T., Inoyatkhodjaeva I.Kh., Tojiboev S.S., Alimkhanov O.O. DIABETIC CHARCOT'S OSTEOARTHROPATHY: PREVALENCE AND CRITERIA FOR NECESSITY OF TIMELY DIAGNOSIS (REVIEW)	96

Жаббаров О.О., Даминов Б.Т. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА	Jabbarov O.O., Daminov B.T. CARDIORENAL SYN- DROME OF DIABETIC NEPHROPATHIA IN PA- TIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2	103
Иноятходжаева И.Х., Камалов Т.Т., Досова З.Х. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДИАБЕТИЧЕСКИХ ЯЗВ СТОПЫ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД (ОБЗОР)	Inoyatkhodjaeva I.H., Kamalov T.T., Dosova Z.H., Alimkhanov O.O. TREATMENT AND PREVENTION OF DIABETIC FOOT ULCERS: MULTIDISCIPLINARY APPROACH (REVIEW)	106
Хайдарова Ф.А., Есимова Д.М., Султанова Ф.Т., Садикова Д.Ш., Муминова С.У. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ	Khaydarova F.A., Esimova D.M., Sultanova F.T., Sadikova D.Sh., Muminova S.U. NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: ACTUALITY OF THE PROBLEMS	111
Шагазатова Б.Х., Рахимбердиева З.А. ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНОГО ГЕНА AGTR11166 A>С У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	Shagazatova B.H., Rakhimberdiyeva Z.A. STUDY OF AGTR1 1166 A> C POLYMORPHIC GENE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 OF UZBEK POPULATION	115
Шамансурова З.М., Абдуллаева А.У., Максутова Н.Н., Исмаилов С.И. ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА, СОЧЕТАННОГО С ПАНКРЕАТИТАМИ	Shamansurova Z.M., Abdullaeva A.U., Maksutova N.N., Ismailov S.I. CLINICAL COURSE OF DIABETES MELLITUS COMBINED WITH PANCREATITIS	119
Юлдашева Н.М., Таджиева Ф.С., Ильясов Ш.Ш., Ишанходжаева Ф.Ш., Юлдашев Ш.М. РИСК УСИЛЕНИЯ ТРАКЦИИ ПРИ АНТИVEGF-ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)	Yuldasheva N. M., Tajieva F. S., Ilyasov Sh., Ishankhod- jaev F. S., Yuldashev Sh. M. THE RISK OF INCREASED TRACTION IN ANTIVEGF THERAPY OF DIABETIC MACULOPATHY (CASE STUDY)	123
НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ	NEUROENDOCRINE PATHOLOGY	
	NEOROENDOCKINE I ATTIOLOGI	
Урманова Ю.М., Гроссман А.Б., Шакирова М.Ю. НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА	SOME RISK FACTORS OF RE-GROWTH OF NON-FUNCTIONAL PITUITARY ADENOMAS (NFPA) IN PATIENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY (GHD)	126
Урманова Ю.М., Гроссман А.Б., Шакирова М.Ю. НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С	SOME RISK FACTORS OF RE-GROWTH OF NON-FUNCTIONAL PITUITARY ADENOMAS (NFPA) IN PATIENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY (GHD)	126
Урманова Ю.М., Гроссман А.Б., Шакирова М.Ю. НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ КАБЕРГОЛИНА В ДИНАМИКЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ И РАСТВОРИМЫХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ С	SOME RISK FACTORS OF RE-GROWTH OF NON-FUNCTIONAL PITUITARY ADENOMAS (NFPA) IN PATIENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY (GHD) Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh. INFLUENCE OF VARIOUS DOSES OF CABERGOLINE IN DYNAMICS OF THE LONG-TERM TREATMENT ON THE LEVEL OF PITUITARY HORMONES AND BLOOD SERUM SOLUBLE APOPTOSIS MARKERS IN PATIENTS WITH IN-	
Урманова Ю.М., Гроссман А.Б., Шакирова М.Ю. НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ КАБЕРГОЛИНА В ДИНАМИКЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ И РАСТВОРИМЫХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ С НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА Халимова З.Ю., Кайыпназарова Г.Б., Мирсаидова У.А., Жабборова Г.М., Эргашова Ш.Э. ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН АКТГ ГА БОГЛИК, КУШИНГ	SOME RISK FACTORS OF RE-GROWTH OF NON-FUNCTIONAL PITUITARY ADENOMAS (NFPA) IN PATIENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY (GHD) Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh. INFLUENCE OF VARIOUS DOSES OF CABERGOLINE IN DYNAMICS OF THE LONG-TERM TREATMENT ON THE LEVEL OF PITUITARY HORMONES AND BLOOD SERUM SOLUBLE APOPTOSIS MARKERS IN PATIENTS WITH INACTIVE PITUITARY ADENOMAS HalimovaZ.Yu., Kayipnazarova G.B., Mirsaidova U.A., Jabborova G.M., ErgashovaSh.E. A CASE OF PRACTICE: ACTH-DEPENDENT CUSHING SYNDROME	129
Урманова Ю.М., Гроссман А.Б., Шакирова М.Ю. НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ КАБЕРГОЛИНА В ДИНАМИКЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ И РАСТВОРИМЫХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ С НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА Халимова З.Ю., Кайыпназарова Г.Б., Мирсаидова У.А., ЖаббороваГ.М., ЭргашоваШ.Э.ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН АКТГ ГА БОҒЛИҚ КУШИНГ СИНДРОМИ (КЛИНИК ХОЛАТ) ХОЛИКОВА А.О., ХАЛИМОВА З.Ю., САФАРОВА Ш.М. ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ АКРОМЕГАЛИИ ПО ДАННЫМ	SOME RISK FACTORS OF RE-GROWTH OF NON-FUNCTIONAL PITUITARY ADENOMAS (NFPA) IN PATIENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY (GHD) Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh. INFLUENCE OF VARIOUS DOSES OF CABERGOLINE IN DYNAMICS OF THE LONG-TERM TREATMENT ON THE LEVEL OF PITUITARY HORMONES AND BLOOD SERUM SOLUBLE APOPTOSIS MARKERS IN PATIENTS WITH INACTIVE PITUITARY ADENOMAS HalimovaZ.Yu., Kayipnazarova G.B., Mirsaidova U.A., Jabborova G.M., ErgashovaSh.E. A CASE OF PRACTICE: ACTH-DEPENDENT CUSHING SYNDROME OF COMPLICATED PANHYPOPITUITARISM Kholikova A.O., Khalimova Z.YU., Safarova Sh.M. AGE-SEX PECULIARITIES OF ACROMEGALY COMPLICATIONS AS PER THE NATIONAL REGISTER OF	129

Муратова Ш.Т., Алимов А.В. УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН	Muratova Sh.T., Alimov A.V. LEVEL OF VITAMIN D IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH ENDOCRINOPATHY IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN	146
ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ОСТЕОПОРОЗ	CALCIUM METABOLISM AND OSTEOPOROSIS	5
Аллаярова Г.И., Аббосхужаева Л.С. АНАЛИЗ УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА	Allayarova G.I., Abboskhudjaeva L.S. VITAMIN D LEVEL ANALYSIS IN WOMEN OF PERI - AND POST- MENOPAUSAL AGE	152
Исмаилов С.И., Алимджанов Н.А., Узбеков К.К., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К., Муратов Т.Ф. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА	Ismailov S.I., Alimjanov N.A., Uzbekov K.K., Omiljonov M.N., Uzbekov R.K., Muratov T.F. THE SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: LONG-TERM RESULTS	155
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY	
Алимов А.В., Султанова Ш.Т. СПЕРМАТОГЕННАЯ ФУНКЦИЯТЕСТИКУЛУЮНОШЕЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КРИПТОРХИЗМА	Alimov A.V., Sultanova Sh.T. THE SPERMATOGEN- IC FUNCTION OF THE TESTICLES IN YOUNG MEN OPERATED FOR CRYPTORCHIDISM	158
Хайдарова Ф.А., Умарходжаева 3. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗ Е	Khaydarova F.A., Umarkhodjaeva Z. INCIDENCE OF DEPRESSIONS IN WOMEN IN PERIMENOPAUSE	161
КАРДИОЛОГИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ	CARDIOLOGY AND LIVER DISEASE	
Максутова Н.Н., Ташкенбаева Н.Ф., Тригулова Р.Х., Икрамов А.А. ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЙ	Maksutova N.N., Tashkenbaeva N.F., Trigulova R.Kh., Ikramov A.A. OPPORTUNITIES FOR DETECTING PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK OF DEVELOPMENT OF UNDESIRABLE EVENTS	168
Мирахмедова М.П., Джураева А.Ш. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕРМЕНТА Г-ГЛУТАМИЛ-ТРАНСФЕРАЗЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ	Mirakhmedova M.P., Djuraeva A.Sh. CLINICAL IM- PORTANCE OF GAMMA-GLUTAMINTRANSFER- ASE TESTING IN DIAGNOSIS OF LIVER DISEASES	172

ISSN2181-7812

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

УДК: 616.462-036.22:614.1:312.1(575.1)

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПО ДАННЫМ СТАТИСТИЧЕСКИХ ОТЧЁТОВ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ

Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М., Алимова Н.У., Садикова А.С., Юлдашева Ф.З.

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА: СОНГГИ 10 ЙИЛ ИЧИДА СТАТИСТИК ХИСОБОТЛАР БЎЙИЧА ТАРҚАЛИШ, КАСАЛЛАНИШ

Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М., Алимова Н.У., Садикова А.С., Юлдашева Ф.З.

DIABETES IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN: PREVALENCE, INCIDENCE ACCORDING TO STATISTICAL REPORTS FOR THE LAST 10 YEARS

Alimov A.V., Khaidarova F.A., Berdykulova D.M., Alimova N.U., Sadykova A.S., Yuldasheva F.Z.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Ушбу тадқиқотда Ўзбекистон Республикасида яшовчи ахоли ўртасида эндокрин касалликларнинг таркалганлик курсаткичлари тахлили келтирилган. Бундан ташқари 2009-2018 йй. вилоят эндокрин диспансерида руйхатда турган беморлар сони, янги аниқланган беморлар сонининг еши, жинси ва яшаш жойи буйича камайиши, ўлим ва ногиронликнинг усиши келтирилган. Бу курсаткичлар ахолига курсатилаётган тиббий ёрдам курсатиш сифатини яхшилаш, беморларнинг фаол аниқланишини, даволашни ва диспансер назоратини ўз вактида утказишни тақозо килади.

Калит сўзлар: қандли диабет, таркалиши, ногиронлик, ўлим.

This study conducted a comparative analysis of the incidence and prevalence of endocrine pathologies in the Republic of Uzbekistan for 2009-2018 among patients under dispensary observation. Patients were distributed by gender, age and place of residence. The annual growth was calculated, the number of mortality and disability for the studied periods was studied.

Key words: diabetes mellitus, prevalence, disability, mortality.

Сахарный диабет (СД) – глобальная медико-социальная проблема современности, с которой столкнулась медицинская наука и здравоохранение практически всех стран мира. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые признала данное заболевание новой неинфекционной эпидемией XXI века применительно к хроническому дегенеративному заболеванию, так как в последние годы темпы роста больных приняли угрожающий характер [3].

Актуальность сахарного диабета СД определяется его прогрессирующей заболеваемостью. Немногим менее чем за 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз. На октябрь 2013 года 347 млн человек во всем мире болеют сахарным диабетом. К 2035 году, по данным IDF, СД будут страдать 592 млн человек. Процент заболеваемости СД сместился из развитых стран Европы и США в развивающиеся страны Ближнего Востока, Азии, Африки и стран Карибского региона.

В последние десятилетия распространенность сахарного диабета приобрела характер пандемии, которая охватила практически все государства, и Узбекистан, в этом плане, не исключение [1,2]. Изучение закономерностей эпидемиологического процесса СД, решение проблем, связанных с ростом распространенности этого заболевания – основные направления исследований,

которые в настоящее время становятся приоритетными. Данные статистических отчётов показали, что распространенность СД с учетом его типов варьирует довольно широко и в значительной степени определяется принадлежностью к определенным этническим и возрастным группам. На 01.01.2018 года на диспансерном учёте зарегистрированы 230610 больных СД.

Цель исследования

Анализ основных эпидемиологических характеристик СД в РУз (распространенности, заболеваемости, смертности) в 2009-2018 гг.

Материал и методы

Объектом исследования являлись конъюнктурные отчёты и оптимизированные отчёты №15 эндокринологических диспансеров РУз за 2009-2018 гг. Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 6. Для определения достоверности малых выборок использовался непараметрический критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера – Ирвина (Вентцель Е.С., Гайдышев И., 2004).

Распространенность – показатель, оценивающий количество всех случаев заболевания, зарегистрированных в текущем календарном году, рассчи-

тывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы.

Заболеваемость (первичная, по обращаемости) – показатель, оценивающий количество новых случаев заболевания, впервые зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы.

Результаты и обсуждение

Анализ распространенности сахарного диабета в Республике Узбекистан

За последние годы (2009-2018 гг.) число больных сахарным диабетом увеличилось с 117240 до 230610 (с 421,2 до 706,2 на 100 тыс. населения) прирост за период наблюдения составил 96,7% (67,7 на 100 тыс. населения) (табл. 1).

Число больных СД, состоящих на диспансерном учете в разрезе регионов РУз в 2009-2018 гг.

Таблица 1

	2	2009 г		2018 г.		Прирост, %	
Регион	всего	на 100 тыс. нас.	всего	на 100 тыс. нас.	всего	на 100 тыс. нас.	
Республика Узбекистан	117240	421,2	230610	706,2	96,7	67,7	
РК	4913	309,2	10619	576,4	116,1	86,4	
Андижанская	8554	342,2	18580	616,9	117,2	80,3	
Бухарская	8991	535,8	17025	910,3	89,4	69,9	
Джизакская	5709	512,0	10592	799,4	85,5	56,1	
Кашкадарьинская	5178	197,7	10129	321,7	95,6	62,7	
Навоийская	2987	395,9	6034	629,8	102,0	59,1	
Наманганская	8540	377,0	15814	585,8	85,2	55,4	
Самаркандская	11710	377,4	24784	666,2	111,6	76,5	
Сурхандарьинская	3938	189,3	9464	376,4	140,3	98,8	
Сырдарьинская	3595	508,4	6345	777,7	76,5	53,0	
Ташкентская	12912	500,5	25338	885,6	96,2	76,9	
Ферганская	13577	441,4	25402	701,7	87,1	59,0	
Хорезмская	7669	490,3	18375	1018,0	139,6	107,6	
г. Ташкент	18967	859,7	32109	1302,6	69,3	51,5	

При анализе данных о распространенности по СД на 100 тыс. населения в разрезе областей было выявлено, что наибольший прирост за период с 2009 по 2018 гг. наблюдался в Сурхандарьинской (140,3%), Хорезмской (139,6%) и в Андижанской (117,2%) областях, а также в Республике Каракалпакстан (РК) (116,1%), наименьший – в г. Ташкенте (69,3%), в Сырдарьинской (76,5%), Наманганской (85,2%) и Джизакской (5,5%) областях.

Общая численность пациентов с СД в Узбекистане составила 230610 (706,24 на 100 тыс. населения), из них: СД 1-го типа – 18349 (56,2 на 100 тыс. населения), СД 2-го типа – 212261 (650,0 на 100 тыс. населения). В процентном соотношении больные СД 1-го типа от общего числа больных СД составляют 8,0%, больные СД 2-го типа – 92,0%.

Большая часть больных остаётся не выявленной. На каждого выявленного больного приходится 8-10 с неустановленным диагнозом «сахарный диабет» [2].

Следует отметить сохранение стабильного роста распространенности СД в РУз: прирост числа пациентов за последние 10 лет на 96,7%. При этом подавляющее большинство – больные СД 2-го типа (более 212261), что подтверждает глобальные мировые тенденции к увеличению доли СД 2-го типа среди общего числа больных СД (табл. 2).

При анализе данных о распространенности в общем по СД 2-го типа на 100 тыс. населения в разрезе областей выявилось, что за период с 2009 по 2018 гг. наблюдается также рост показателей распространенности данной патологии на 117,2% (85,1% на 100 тыс. нас.).

При анализе данных в разрезе регионов в большинстве случаев выявлен рост показателей распространенности СД 2-го типа. Наибольший показатель наблюдался в Хорезмской – 191,0% (152,1 на 100 тыс. населения), Кашкадарьинской – 167,3% (122,3 на 100 тыс. населения), Сурхандарьинской – 166,6% (120,5% на 100 тыс. нас.) областях. Ниже республиканских показателей показатели зарегистрированы в Сырдарьинской – 106,8% (79,2% на 100 тыс. нас.), Наманганской – 101,2% (68,9% на 100 тыс. нас.) и в Джизакской – 91,3% (61,0 на 100 тыс. нас.) областях.

Таким образом, как в целом по Узбекистану, так и отдельно по областям среди населения отмечается стойкий рост распространенности СД, особенности 2-го типа. Значительные различия в распространенности постоянно выявляются между областями, расположенными в различных географических регионах Узбекистана. Обобщая результаты проведенного нами 10-летнего наблюдения, следует отметить, что основные тенденции в динамике эпидемиологических показателей СД в Узбекистане сравнимы со средними показателями в мире [2,4,5].

Анализ заболеваемости сахарным диабетом в Республике Узбекистан

В 2018 г. в целом по республике зарегистрировано 33488 новых случаев СД, что в показателях заболеваемости на 100 тыс. населения составило 129,3. В 2018 г. сохраняется широкая вариабельность показателей заболеваемости СД в регионах (табл. 3). РК

Сурхандарьинская

Сырдарьинская

Ташкентская

Ферганская

Хорезмская

г. Ташкент

Число больных СД 2-го типа, состоящих на диспансерном учете в регионах РУз в 2009-2018 гг.

		2009 г.		2018 г.		Прирост, %	
Регион	всего	на 100 тыс. нас.	всего	на 100 тыс. нас.	всего	на 100 тыс. нас.	
Республика Узбекистан	97741	351,1	212261	650,0	117,2	85,1	
РК	4470	281,3	10002	542,9	123,8	93,0	
Андижанская	7356	294,3	17354	576,2	135,9	95,8	
Бухарская	7591	452,4	15462	826,8	103,7	82,8	
Джизакская	5223	468,4	9994	754,3	91,3	61,0	
Кашкадарьинская	3121	119,2	8341	264,9	167,3	122,3	
Навоийская	2738	362,9	5668	591,6	107,0	63,0	
Наманганская	6973	307,8	14032	519,8	101,2	68,9	
Самаркандская	9162	295,3	23417	629,5	155,6	113,2	
Сурхандарьинская	3263	156,9	8699	346,0	166,6	120,5	
Сырдарьинская	2875	406,6	5946	728,8	106,8	79,2	
Ташкентская	10840	420,2	22543	787,9	108,0	87,5	
Ферганская	11420	371,3	23476	648,5	105,6	74,6	
Хорезмская	5829	372,7	16961	939,7	191,0	152,1	
г. Ташкент	16880	765,1	30366	1231,9	79,9	61,0	

Таблица 3 Заболеваемость СД по регионам РУз в 2009-2018 гг.

82,8

88,1

110,5

114,8

176,6

127,2

2009 г. 2018 г. Прирост, % Регион всего на 100 тыс. нас. на 100 тыс. нас. всего на 100 тыс. нас. всего Республика Узбекистан 12443 44,7 33488 102,5 169,1 129,3 89.3 643 40,5 1645 155,8 120,5 Андижанская 814 32,6 3141 104,3 285,9 219,9 991 Бухарская 59.1 2055 109.9 107,4 86.0 1325 100,0 116,9 82,5 Джизакская 611 54,8 549 97.1 21.0 1305 41.4 137.7 Кашкадарьинская 412 1051 109.7 155,1 100.9 Навоийская 54.6 723 177,1 Наманганская 31,9 2387 88,4 230,2 Самаркандская 1568 50,5 4137 111,2 163,8 120,2

2081

719

3162

4157

3187

3136

26,6

48,4

47,1

60,3

94,0

В целом по республике наблюдается прирост СД на 169,1% (129,3 на 100 тыс. населения). Наибольший прирост показателей заболеваемости наблюдается в Ферганской - 313,6% (251,1 на 100 тыс. населения), Андижанской - 285,9% (219,9 на 100 тыс. населения), Сурхандарьинской - 276,3% (211,3 на 100 тыс. населения) областях. Наименьший показатель прироста был отмечен в г. Ташкенте – 51,2% (35,3 на 100 тыс. населения).

553

342

1215

1005

943

2074

В период наблюдения отмечалось увеличение количества новых «регистрируемых» случаев СД, особенно выраженное в отношении СД 2-го типа -32083 случаев, прирост на 178,4% по сравнению с показателями 2009 года (табл. 4, 5).

Анализ причин этого явления указывает не только на истинном повышение данного показателя, но и об упомянутом ранее влиянии организационных факторов: надлежащей работе по активному скринингу и выявлению СД в группах риска, что особенно характерно для СД 2-го типа, а также различиях в качестве регистрации новых случаев СД в отчётах.

276,3

110,2

160,2

313,6

238,0

51,2

211,3

82,0

134,6

251,1

192,9

35,3

Колоссальные экономические расходы и социальный ущерб, связанные с высокой распространенностью СД, большой частотой развития сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией и смертностью при этом заболевании, обусловливают государственную важность организации системы учета и клинико-эпидемиологического мониторинга СД, что определило развитие структуры регистра СД в качестве одного из приоритетных направлений диабетологии.

В качестве объективных факторов, препятствующих своевременной диагностике, необходимо отметить особенности течения СД 2-го типа, имеющего скрытую фазу, что актуализирует необходимость направленного скрининга в группах риска.

Заболеваемость СД по регионам РУз в 2009-2018 гг.

	Заболеваемость СД 1-го типа					
Регион	абс.			на 100 тыс. нас.		
	2009 г.	2018 г.	прирост, %	2009 г.	2018 г.	прирост, %
Республика Узбекистан	917	1405	62,1	3,6	4,3	19,4
РК	39	75	92,3	2,5	4,1	64,0
Андижанская	65	80	23,1	2,6	2,7	3,8
Бухарская	49	56	14,3	2,9	3,0	3,4
Джизакская	27	34	14,3	1,84	2,6	41,3
Кашкадарьинская	54	165	205,6	3,4	5,2	52,9
Навоийская	16	31	93,8	2,1	3,2	52,4
Наманганская	90	102	13,3	4	3,8	-5,0
Самаркандская	52	103	98,1	1,7	2,8	64,7
Сурхандарьинская	71	97	36,6	3,4	3,9	14,7
Сырдарьинская	55	62	36,6	7,8	7,6	-2,6
Ташкентская	154	200	29,9	6	7,0	16,7
Ферганская	67	146	117,9	3,2	4,0	25,0
Хорезмская	47	61	64,9	3	3,4	13,3
г. Ташкент	131	193	47,3	5,9	7,8	32,2

Таблица 5

Заболеваемость СД 2-го типа по регионам РУз в 2009-2018 гг.

	Заболеваемость СД 2-го типа						
Регион		абс.			на 100 тыс. нас.		
	2009 г.	2018 г.	прирост, %	2009 г.	2018г.	прирост, %	
Республика Узбекистан	11526	32083	178,4	41,4	98,2	137,2	
РК	385	1570	307,8	24,2	85,2	252,1	
Андижанская	1098	3061	178,8	43,9	101,6	131,4	
Бухарская	613	1999	226,1	36,5	106,9	192,9	
Джизакская	368	1291	250,8	33,0	97,4	195,2	
Кашкадарьинская	882	1140	29,3	33,7	36,2	7,4	
Навоийская	644	1020	58,4	85,4	106,5	24,7	
Наманганская	887	2285	157,6	39,2	84,6	115,8	
Самаркандская	1223	4034	229,8	39,4	108,4	175,1	
Сурхандарьинская	326	1984	508,6	15,7	78,9	402,5	
Сырдарьинская	334	657	96,7	47,2	80,5	70,6	
Ташкентская	915	2962	223,7	35,5	103,5	191,5	
Ферганская	1065	4011	276,6	34,6	110,8	220,2	
Хорезмская	989	3126	216,1	63,2	173,2	174,1	
г. Ташкент	1797	2943	63,8	81,4	119,4	46,7	

Определенное влияние могут оказывать и изменения в организации диабетологической службы в последние годы, когда значительная часть пациентов с СД 2-го типа, особенно до развития осложнений, наблюдаются терапевтами, а также в ведомственных или частных медицинских учреждениях, что затрудняет их регистрацию в ОЭД [2].

Сохраняется широкая вариабельность показателей заболеваемости СД в регионах: от полного отсутствия данных до превышения показателя до 2 раз в сравнении со средними значениями в РУз. Это еще раз подчеркивает выраженную межрегиональ-

ную диссоциацию в отношении работы по выявлению СД и невнимание к ведению отчётности в некоторых регионах, что приводит к искусственному занижению среднего показателя заболеваемости в РУз в целом.

Заключение

Характер распространенности и течения болезни, частота выявленных больных зависят от уровня и качества оказания эндокринологической помощи на местах, своевременного активного выявления больных и осложнений, обеспечения в достаточном количестве препаратами, правильной организации

диспансерного наблюдения и лечебных мероприятий, особенно тщательного проведения самоконтроля больных СД и проведение занятий для врачей, медсестер и матерей детей в поликлиниках и стационарах.

Необходимо в каждом регионе активно внедрять регистр СД. Это даёт возможность оптимизировать медицинскую помощь лицам с СД.

Выводы

- 1. Как в целом по Узбекистану, так и отдельно по областям республики отмечается стойкий рост распространенности СД среди населения.
- 2. Рост распространенности СД обусловлен в основном увеличением распространенности СД 2-го типа среди взрослого населения и, в меньшей степени, ростом распространенности СД 1-го типа.
- 3. В ходе анализа выявлено увеличение показателей заболеваемости, особенно выраженное в отношении СД 2-го типа.
- 4. Для оптимизации медицинской помощи лицам с СД необходимо в каждом регионе активно внедрять регистр СД.

Литература

1. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М. и др. Основные показатели эндокринологической службы Республики Узбекистан за 5 лет (2013-2017 гг.) // Информационно-статистический сборник. – Ташкент, 2019. – 32 с.

- 2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, №2. С. 104-112.
- 3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Андреева Е.Н., и др. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2011.
- 4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. –Brussels: IDF, 2017.
- 5. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // Diab. Care. 2018. Vol. 41 (Suppl 1). P. S1-S2.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЗАБОЛЕ-ВАЕМОСТЬ ПО ДАННЫМ СТАТИСТИЧЕСКИХ ОТ-ЧЁТОВ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ

Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М., Алимова Н.У., Садикова А.С., Юлдашева Ф.З.

Проведен сравнительный анализ заболеваемости и распространенности эндокринной патологии по Республике Узбекистан за 2009-2018 гг. среди больных, находящихся на диспансерном наблюдении. Больные были распределены по полу, возрасту и месту жительства. Произведен расчет годового прироста, проанализированқ количество смертей и инвалидность за изучаемые периоды.

Ключевые слова: сахарный диабет, распространенность, инвалидность, смертность.



ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю.

БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА БУЙРАК ЎСТИ БЕЗИ ХОСИЛАЛАРИНИНГ УЧРАШ ЧАСТОТАСИ Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю.

INCIDENCE OF ADRENAL MASSES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Мақсад: 22та болалар ва ўсмирларда буйрак усти бези хосилаларининг клиник симптоматикасининг ўзига хос хусусиятларини ўрганишдан иборат. Натижа: текширилувчи гурух, пациентларининг ўртача ёши 11,1±5,9 ёшни ташкил қилади. Улардан 15 (68,2%) ўғил болалар, 7 (31,8%) қизлар ташкил қилади. Болаларнинг ўртача ёши 6,1±4,1 ёшни, ўсмирларники 16,1±0,8 ёшни ташкил қилади. Буйрак усти бези хосилаларини учраш частотаси болалар ва ўсмирларда бир хиллиги аниқланди, шунингдек, жинсга боғлик текширув натижалари шуни кўрсатадики, буйрак усти бези хосилари ўғил болаларда кўп учрайди (ОШ 4,59; 95% ДИ 1,29-16,3; p=0,03). Болалар ва ўсмирларда буйрак усти бези хосилалари асосан гормонал актив хосилалиги кузатилди (72,7%). Бунда, ўғил болаларга нисбатан қиз бола ўсмирларда феохромоцитома кўпроқ кузатилди. Андростерома фақат болаларда учради (45,5%). Кортикостерома болалар ва усмирларда деярли бир хил частотада учради (18,2% и 27,3% мос равишда).

Калит сўзлар: буйрак усти бези хосилалари, артериал гипертензия, педиатрия.

Objective: To study peculiarities of clinical symptoms of adrenal masses in 22 children and adolescents, 15 boys (68,2%) and 7 girls (31,8%) among them. **Conclusions:** Mean age of the recruiters was $11,1\pm5,9$ years. Mean age of children and adolescents was $6,1\pm4,1$ years and $16,1\pm0,8$ years, respectively. Similar incidence of adrenal masses could be seen in children and adolescents, though being adjusted by sex the data demonstrated predominance of the male patients $(0R\ 4,59;\ 95\%CI\ 1,29-16,3;\ p=0,03)$. Hormonally active masses were found to prevail (72,7%). Pheochromocytomas were predominant in the adolescents (45,5%), occurring more frequently in boys than in girls, while and rosteromas were registered in children only (45,5%). Frequencies of corticosteromas were almost similar in children and adolescents (18,2 and 27,3%, respectively).

Key words: adrenal masses, arterial hypertension, pediatrics.

Появление новых высокотехнологичных методов диагностики весьма значимо для практического здравоохранения в общем, и для детской хирургии, в частности. В детской хирургии за последнее время значительно возрос интерес к новообразованиям надпочечников. Если еще недавно считалось, что опухоли надпочечников являются редкой патологией и составляют не более 0,6% всех злокачественных опухолей, то в настоящее время благодаря широкому внедрению в повседневную клиническую практику таких неинвазивных, но весьма информативных методов диагностики, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ, МРТ), резко возросло количество обнаруживаемых забрюшинных новообразований [1,3].

Адренокортикальные образования у детей и подростков встречаются редко. Опухоли составляют менее 0,2% всех новообразований у детей и 1,3% всех карцином у пациентов в возрасте до 20 лет [3,4]. Одиночные опухоли обычно представляют собой доброкачественные односторонние аденомы, реже злокачественные карциномы. По клинической картине и гормональному статусу опухоли надпочечника могут быть разделены на две группы: гормонально активные и опухоли с нормальным гормональным статусом.

По данным литературы, у детей наиболее частой из опухолей надпочечников является нейробластома (пятое место среди всех онкологических заболеваний), а также ее переходные стадии – ганглионейробластома, ганглионеврома. Феохромоцитома у детей встречается редко (10% от всех ФХЦ), но более чем в 10% является двусторонней и наследственной. В детском возрасте феохромоцитома чаще встречается у мальчиков. Клиническая картина гормонально-активных образований зависит от специфических гормонов, секретируемых из опухоли. Нередко наблюдается картина смешанного гиперкортицизма, когда новообразование продуцирует несколько гормонов, различных по своему биологическому действию на организм.

Наиболее распространенным клиническим проявлением адренокортикальных опухолей у детей является вирилизация. Она может быть изолирована или в сочетании с гиперкортизолизмом. Однако изолированный синдром Кушинга встречается достаточно редко [2]. Кортикостерома занимает второе место среди опухолей надпочечников у детей и может развиваться из скрытой врожденной гиперплазии надпочечников. Альдостерому у детей выявляют крайне редко. Среди гормонально активных опухолей могут встречаться как злокачественные новообразования, так и доброкачественные.

Частота рака коры надпочечников у детей составляет приблизительно 0,5% всех злокачественных опухолей и встречается в соотношении 1:500000. Рак коры надпочечников является редкой опухолью как у взрослых, так и у детей [2]. Истинная частота этой формы рака неизвестна [1,4,5-9]. Важно помнить, что опухоли, не проявляющие гормональной активности, не всегда являются доброкачественными. Рак коры надпочечников в 30-50% случаев не сопровождается выработкой гормонов [4,7-9].

Цель исследования

Изучение особенностей клинической симптоматики образований надпочечников у детей и подростков.

Материал и методы

Мы наблюдали 282 больных с различными образованиями надпочечников, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в РСНПМЦ эндокринологии МЗ РУз в 2000-2018 гг. Из них 22 (7,8%) пациента составили дети и подростки (в возрасте до 18 лет), которые послужили основой для настоящего исследования. Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил 11,1±5,9 года. Мальчиков было 15 (68,2%), девочек 7 (31,8%). Согласно возрастной периодизации мы разделили их на две группы: до 15 лет – дети, 15-17 лет – подростки. Средний возраст детей – 6,1±4,1 года, подростков – 16,1±0,8 года (табл. 1).

Всем пациентам с образованиями надпочечников проводились общеклинические, биохимические, гормональные и инструментальные исследования. Общеклиническое обследование включало тщательный сбор жалоб, анамнеза болезни и жизни; оценку соматического и эндокринного статусов; полный клинический осмотр с измерением АД, с оценкой антропометрических показателей: рост, масса тела, определение индекса массы тела (ИМТ); исследование общего анализов крови и мочи. Биохимический анализ крови включал определение сывороточного уровня калия, натрия, хлора, кальция, липидного спектра, гликемии натощак, через 2 часа после еды, в ряде случаев в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), гликированного гемоглобина, коагулограммы, креатинина и мочевины. Проводилось изучение гормонального фона, в том числе определяли концентрацию альдостерона плазмы (КАП) и активность ренина плазмы (АРП) в горизонтальном положении, АКТГ, кортизола крови (в ряде случаев суточный ритм секреции кортизола и большая дексаметазоновая проба), а также содержание метанефрина, норметанефрина плазмы, эстрадиола, тестостерона, ДГЭАС, 17-ОПГ. В качестве специальных инструментальных методов исследования пациентам выполняли МСКТ надпочечников. В комплекс обязательных методов исследования входили ЭКГ, офтальмоскопия.

Таблица 1 Распределение детей и подростков с образованиями надпочечников по полу и возрасту, абс. (%)

D.	Основная группа, n=22			
Возраст	мальчики	девочки	всего	
Дети (до 15лет)	8 (72,7)	3 (27,3)	11 (50,0)	
Подростки (15-17 лет)	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (50,0)	
Итого	15 (68,2)	7 (31,8)	22 (100,0)	

Как видно, из таблицы 1, образования надпочечников с одинаковой частотой встречались как среди детей, так и среди подростков, однако опухоли надпочечников чаще наблюдались у мальчиков (ОШ 4,59; 95%ДИ 1,29-16,3; p=0,03).

Результаты и обсуждение

Приступая к обследованию больных, мы сравнили их клинико-анамнестические данные. Давность заболевания от момента появления первых жалоб до обращения в клинику в основной группе колебалась от нескольких месяцев до 7 лет (в среднем 1,1±1,8 года). Признаки манифестации были многообразными, неспецифическими. Как видно из таблицы 2, повышение АД в манифестном периоде наблюдалось у 7 (63,6%) пациентов, которые были подростками. При клиническом осмотре пациентов было выявлено, что в группе детей встречаются отдельные фенотипические проявления гормональной активности (такие как гирсутизм, угревые высыпания, опережение полового развития), характерные для опухолей коркового слоя надпочечника, в частности андрогенсекретирующих. Для пациентов данной группы была характерна также протеинурия, которая встречалась у 5 (45,5%) обследованных. Осложнения АГ, такие как гипертрофия левого желудочка, изменения на глазном дне были характерны для подростков и указывали на длительность и степень АГ у лиц данной группы (табл. 2).

Таблица 2 Клинико-анамнестическая характеристика детей и подростков с образованиями надпочечников, абс. (%)

u noopoomnoo o oopusooumus iu na		()
		Под-
Показатель	Дети, n=11	ростки,
		n=11
Давность заболевания, лет	1,2±2,1	1,0±1,5
Признаки манифеста:		
- повышение АД	-	7 (63,6)
- опережение полового развития	3 (27,3)	-
- прибавка массы тела	2 (18,2)	3 (27,3)
- избыточный рост волос	2 (18,2)	-
- боль в пояснице	1 (9,1)	1 (9,1)
- боль в животе	1 (9,1)	-
- полиурия	1 (9,1)	-
- головная боль	1 (9,1)	-
Клинико-лабораторные симптомы:		
- центрипетальный тип ожирения	2 (18,2)	3 (27,3)
- матронизм	2 (18,2)	2 (18,2)
- стрии	-	2 (18,2)
- климактерический горбик	2 (18,2)	1 (9,1)
- сухость и истончение кожи	-	1 (9,1)
- гирсутизм	4 (36,4)	-
- угревые высыпания	5 (45,5)	1 (9,1)
- гинекомастия	1 (9,1)	1 (9,1)
- протеинурия	5 (45,5)	2 (18,2)
- синусовая тахикардия	1 (9,1)	4 (36,4)
- аритмия	2 (18,2)	1 (9,1)
- метаболические изменения (ЭКГ)	2 (18,2)	4 (36,4)
- дистрофические изменения (ЭКГ)	-	2 (18,2)
- гипертрофия левого желудочка	-	2 (18,2)
- изменения на глазном дне	-	1 (9,1)

Среди клинических признаков, отражающих гиперфункцию надпочечников, наибольшее значение имеет АГ, которая наблюдалась у 12(54,5%) пациентов основной группы, причем в группе детей встречалась у 2 (18,2%), а в группе подростков – у 10 (90,9%) (ОШ 45,0; 95%ДИ 3,47-584,3; р=0,003) с различной

степенью повышения (табл. 3). В среднем уровень САД в основной группе составил 167,5±38,3 мм рт. ст., уровень ДАД - 99,6±16,3 мм рт. ст. Длительность АГ в основной группе составила в среднем 1,3±1,8 года. По характеру течения АГ была кризовой - у 5 (22,7%), в том числе кризовой с повышением АД выше 200 мм рт. ст. - у 4 (18,2%), постоянной - у 4 (18,2%), периодической у 2 (9,1%) и, наконец, постоянной злокачественной - у 1 (4,5%). Необходимо отметить, что у 10 обследованных АГ была связана с патологией надпочечников, у 2 больных имела другие причины. У одного подростка причиной АГ послужила ювенильная гипертензия, еще у одного подростка был установлен диагноз вегетососудистой дистонии (ВСД) по гипертоническому типу (у этих пациентов образования надпочечников были обнаружены случайно, в результате поиска причин АГ, и не проявляли гормональной активности).

Таблица 3 Характеристика АГ у детей и подростков с образованиями надпочечников, абс. (%)

Показатель	Дети, n=11	Подростки, n=11	Основная группа, n=22
Возраст на момент АГ, лет	8,0±7,1	14,6±1,6	13,5±3,7
Среднее САД, мм рт. ст.	127,5±10,6	175,5±36,9	167,5±38,3
Среднее ДАД, мм рт. ст.	82,5±3,5	103,0±15,7	99,6±16,3
Длительность АГ, лет	0,0±0,0	1,5±1,9	1,3±1,8
	Длительно	сть АГ, лет:	
- без АГ	9 (81,8)	1 (9,1)	10 (45,5)
- до 1-го	2 (18,2)	4 (36,4)	6 (27,3)
- от 1-го до 5	-	5 (45,5)	5 (22,7)
- от 5 до 10	-	1 (9,1)	1 (4,5)
Степень АД			
Нормальное АД	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (9,1)
Высокое нормальное АД	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (9,1)
АΓΙ	-	2 (18,2)	2 (9,1)
AΓII	-	1 (9,1)	1 (4,5)
AF III	-	5 (45,5)	5 (22,7)

При поступлении в клинику больные сами или со слов родителей предъявляли массу различных жалоб, среди которых следует отметить следующие. Для группы детей были характерны избыточный рост волос, огрубение голоса, угревые высыпания, которые встречались в 36,4% случаев. Напротив, подростки чаще предъявляли жалобы на головную боль (81,8%), общую слабость (63,6%), учащенное сердцебиение (54,5%), потливость (45,5%), дрожь (45,5%), чувство тревоги и страха (45,5%), ощущение жара (45,5%), не-

рвозность (45,5%), головокружение (36,4%), беспокойство (36,4%), тремор во время криза АГ (36,4%), боли в области сердца (27,3%). В группе детей опережение полового и физического развития выявлено в 27,3% случаев, тогда как среди подростков отставание физического развития отмечалось у 45,5%, а отставание полового развития – у 36,4%.

При тщательном изучении анамнеза заболевания лишь у одного (4,5%) из 22 обследованных детей и подростков развитие заболевания (со слов матери) было связано с применением гормональных препаратов, тогда как остальные 95,5% обследованных начало заболевания ни с чем не связывали. Среди факторов риска у подростков следует отметить нерациональное питание и низкую физическую активность, которые встречалась с одинаковой частотой (27,3%).

До обращения к эндокринологу 6 (27,2%) пациентов обследовались у педиатра, 3 (13,6%) обратились с неспецифическими жалобами (боль в животе, боль в пояснице) к функциональному диагносту, 2 (9,1%) получали лечение у уролога по поводу заболеваний почек, еще 2 (9,1%) у невропатолога и 1 (4,5%) у кардиолога по поводу повышения АД. Лишь 8 (36,4%) пациентов первично обратились за медициской помощью к эндокринологу.

Всем включенным в исследование была проведена оценка анамнестических данных на наличие у ближайших родственников сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), эндокринных заболеваний, образований надпочечников, онкозаболеваний (со слов родителей). При этом в группе подростков установлено: наличие у родственников ССЗ у мужчин до 55 лет в 18,2% случаев, ССЗ у женщин до 65 лет – в 36,4% случаев, в частности, гипертонической болезни у 54,5%, инсульта – у 9,1%, инфаркт миокарда – у 9,1%; онкозаболеваний – у 27,3%, заболеваний почек – у 9,1%, сахарного диабета – у 3%. В группе детей подобный анализ выявил наличие онкозаболеваний в 2 (18,2%) случаях.

При обследовании на наличие гормональной активности гормонально-активные образования выявлены у 16 (72,7%), гормонально-неактивные опухоли – у 6 (27,3%). Гормонально-активные образования у 6 (27,3%) обследованных были представлены опухолями, исходящими из мозгового слоя надпочечников – феохромоцитомами, у 5 (22,7%) – андростеромами, еще у 5(22,7%) – кортикостеромами (табл. 4).

Таблица 4 Распределение детей и подростков с образованиями надпочечников в зависимости от гормональной активности, абс. (%)

Hanamana	Hanna Samura		зраст	Пол	
Нозология	Число больных	дети	подростки	мальчики	девочки
Феохромоцитома	6 (27,3)	1 (9,1)	5 (45,5)	4 (26,7)	2 (28,6)
Кортикостерома	5 (22,7)	2 (18,2)	3 (27,3)	3 (20)	2 (28,6)
Андростерома	5 (22,7)	5 (45,5)	-	3 (20)	2 (28,6)
Гормонально-неактивные	6 (27,3)	3 (27,3)	3 (27,3)	5 (33,3)	1 (14,3)
Bcero	22	11	11	15	7

Как видно из таблицы 4, феохромоцитомы преобладали у подростков (45,5%), причем чаще у мальчиков, тогда как андростеромы наблюдались только у детей (45,5%). Кортикостеромы встречались почти с одинаковой частотой как у детей, так и у подростков. Что касается гормонально-неактивных образований, то последние встречались с одинаковой частотой как у детей, так и у подростков, преобладая у мальчиков. У 4 пациентов образования надпочечников, которые не проявляли какой-либо гормональной активности, были выявлены при обращении к функциональному диагносту и педиатру с неспецифическими жалобами, такими как боли в области живота или поясницы, повышение температуры тела, тошнота, снижение аппетита, дизурические явления и еще у 2 подростков с гормонально-неактивными образованиями - в результате целенаправленного поиска причины АГ.

Таким образом, опухоли надпочечников в детском и подростковом возрасте, как правило, являются гормонально-активными. Наличие гормональной активности, особенно это характерно для адренокортикальных образований, значительно упрощает диагностику опухолей надпочечников в этой возрастной группе, так как клинические данные, свидетельствующие об избыточной секреции гормонов надпочечниками, привлекают внимание, и их можно легко заметить до полового созревания. Безусловно, ранняя диагностика опухолей надпочечников является одной из причин лучшего прогноза заболевания у детей по сравнению со взрослыми.

Выводы

- 1. Образования надпочечников с одинаковой частотой встречаются как среди детей, так и среди подростков, при этом опухоли надпочечников чаще наблюдаются у мальчиков (ОШ 4,59; 95%ДИ 1,29-16,3; p=0,03).
- 2. Опухоли надпочечников у детей и подростков в большей степени являются гормонально-активными (72,7%).Так, феохромоцитомы составили 27,3%, кортикостеромы 22,7%, андростеромы 22,7%. При этом феохромоцитомы преобладали у подростков (45,5%), причем чаще у мальчиков, тогда как андростеромы наблюдались только у детей (45,5%). Кортикостеромы встречались почти с одинаковой частотой как у детей, так и у подростков (соответственно 18,2 и 27,3%).
- 3. Гормонально-неактивные образования надпочечников (27,3%) встречались с одинаковой частотой как у детей, так и у подростков, однако чаще у мальчиков.
- 4. Среди клинических признаков, отражающих гиперфункцию надпочечников, наибольшее значение имела АГ, которая наблюдалась у 12 (54,5%) пациентов в основной группе, причем в группе детей встречалась у 2 (18,2%), а в группе подростков у

10(90,9%) (ОШ 45,0; 95% ДИ 3,47-584,3; p=0,003) с различной степенью повышения.

Литература

- 1. Баронин А.А. Первичные и метастатические опухоли надпочечников (клиника, диагностика, лечение, морфологические и биологические факторы прогноза): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
- 2. Романчишен А.Ф., Комиссаров И.А., Махароблишвили Д.В., Матвеева З.С. Опухоли надпочечников у детей // Здоровые дети будущее страны: Материалы конгресса // Педиатр. 2017. Т. 8, спец. вып.
- 3. Bernstein L., Gurney J.G. Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms // Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al.; ed. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995 // National Cancer Institute SEER Program. Bethesda, 1999. P. 139-147.
- 4. Chudler R.M., Kay R. Adrenocortical carcinoma in children // Urol. Clin. North Amer. 1989. Vol. 16. P. 469-479.
- 5. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M. et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update // Nat. Rev. Endocrinol. -2011. Vol. 7.- P. 323-335.
- 6. Marques-Pereira R., DeLacerda L., Lacerda H.M. et al. Childhood adrenocortical tumors: a review // Hered Cancer Clin. Pract. 2006. Vol. 4. P. 81-89.
- 7. Michalkiewicz E., Sandrini R., Figueiredo B., et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 838-845.
- 8. Rodriguez-Galindo C., Figueiredo B.C., Zambetti G.P., Ribeiro R.C. Biology, clinical characteristics and management of adrenocortical tumors in children // Pediatr. Blood Cancer. 2005. Vol. 45. P. 265-273.
- 9. Sutter J.A., Grimberg A. Adrenocortical tumors and hyperplasias in childhood: etiology, genetics, clinical presentation and therapy // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2006. Vol. 4. P. 32-39.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю.

Цель: изучение особенностей клинической симптоматики образований надпочечников у 22 детей и подростков, которые послужили основой настоящего исследования. Результаты: средний возраст пациентов в исследуемой группе составил 11,1±5,9 года, мальчиков было 15 (68,2%) девочек 7 (31,8%). Средний возраст детей – 6,1±4,1 года, подростков – 16,1±0,8 года. Образования надпочечников с одинаковой частотой встречались как среди детей, так и среди подростков, однако опухоли надпочечников наблюдаются чаще у мальчиков (ОШ 4,59; 95% ДИ 1,29-16,3; р=0,03). Опухоли надпочечников у детей и подростков в большей степени представлены гормонально-активными (72,7%) образованиями. При этом феохромоцитомы преобладали у подростков (45,5%), причем чаще у мальчиков, тогда как андростеромы наблюдались только у детей (45,5%). Кортикостеромы встречались почти с одинаковой частотой как у детей, так и у подростков (18,2 и 27,3%).

Ключевые слова: опухоли надпочечников, артериальная гипертензия, педиатрия.



РАЗРАБОТКА СПОСОБА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Рябоштан А.В.

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРГА ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИК ЁР-ДАМ САМАРАДОРЛИГИНИ БАХОЛАШНИНГ ЯНГИ УСУЛИ

Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Рябоштан А.В.

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR QUALITY ASSESSMENT MEDICAL AND PREVENTIVE CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Alikhanova N.M., Akbarov Z.S., Ryaboshtan A.B.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Мақола ишончли мезонларга асосланган қандли диабет билан касалланган беморларга даволаш ва профилактик ёрдам самарадорлигини баҳолашнинг янги усули ишлаб чиқилганлиги хақида. Бу усул ҳар бир курсаткич буйича аниқланган баллар асосида даволаш ва профилактика ёрдамини яхшилаш буйича тайин чора-тадбирларни аниқлашга имкон беради.

Калит сўзлар: қандли диабет, даволаш ва профилактик ёрдам, асоратлар.

The article is devoted to the development of a new method for evaluating the effectiveness of treatment-and-prophylactic care for diabetic patients based on reliable criteria. This method will allow identifying specific measures to improve the provision of treatment and preventive care, based on the scores specifically for each indicator.

Key words: diabetes mellitus, quality of treatment-and-prophylactic care, reliable criteria, complications.

Внастоящее время накоплены доказательства того, что эффективный контроль диабета может свести до минимума или предотвратить многие из связанных с ним осложнений. В отношении эффективного управления СД существуют убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что улучшение гликемического контроля может значительно уменьшить риск развития как микро-, так и макроангиопатии [1].

Анализ 10-летнего исследования DCCT показал, что на каждый процент снижения гликированного гемоглобина (HbA1c) риск развития микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии) снижался на 35%. Кроме того, результаты данного исследования четко продемонстрировали, что агрессивный контроль гликемии, наряду с нормализацией показателей АД, значительно снижает риск развития ИБС, цереброваскулярных заболеваний и периферической ангиопатии у больных СД 2-го типа. Исходя из этого, в программу управления СД 2-го типа включают следующие способы решения главных задач: изменение образа жизни и медикаментозное лечение. Контроль гликемии остается главным фокусом в ведении пациентов с СД2. Однако он всегда должен осуществляться на фоне комплексной программы по снижению кардиоваскулярного риска, включающей отказ от курения и внедрение других принципов здорового образа жизни, контроль АД, гиполипидемическую и в некоторых случаях антиагрегантную терапию. Только применение комплексной и патогенетически обоснованной терапии, учитывающей хроническое течение заболевания, гетерогенность метаболических нарушений, прогрессирующее снижение массы β-клеток, возраст больных и опасность гипогликемий, а также необходимость восстановления нарушенной секреции инсулина и достижение эффективного долгосрочного гликемического контроля позволит достичь этой цели [19].

Цель исследования

Разработка способа оценки качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом.

Материал и методы

Для разработки способа оценки качества лечебно-профилактической помощи совместно с программистом А.В. Рябоштан мы использовали в качестве метода логарифмическую шкалу, что позволяет отображать широкий диапазон величин, а также сравнивать на графике значения, отличающиеся на много порядков. В нашем случае в набор включены данные с большим разбросом, которые необходимо распределить методом включения/невключения в тот или иной диапазон. Уравнивание диапазонов для получения баллов проводили с использованием натурального логарифма.

Первый этап. Для всесторонней оценки на основе проведенного анализа статистических данных двух регистров были отобраны индикаторы, максимально характеризующие врачебную деятельность.

Второй этап. Для количественной характеристики этих индикаторов в качестве стандарта эффективной диабетологической помощи приняли показатели вышеупомянутых индикаторов, характерные для стран с высоким уровнем доходов, где влияние субъективных факторов, влияющих на качество лечения минимизировано. Источником для этих данных служили атласы IDF, обзоры по эпидемиологической ситуации в отношении СД в экономически развитых странах мира [2-18].

С помощью логарифмической шкалы выявлено три диапазона, которым условно присвоили соответствующие баллы: 2, 1 и 0. В том случае, когда исследуемый показатель приближается, но не достигает выбранных нами стандартов, такому индикатору присваивали 2 балла. Если же значение индикатора не достигало половины (50%) этого показателя, то присваивали 0 баллов. 1 балл присваивали, когда показатель по значениям был в диапазоне от 0 до 2 баллов.

Третий этап. С учетом проведенной интегральной оценки индикаторов, влияющих на качество оказания лечебной помощи, с целью их ранжирования, каждому индикатору был назначен повышающий коэффициент исходя из диапазона полученного относительного риска (взвешивание индикатора). Данный этап позволяет усилить влияние наиболее значимых индикаторов в ходе оценки качества работы.

Четвертый этап. Исходя из набранной суммы по всем индикаторам, качество диабетологической помощи определили по 6 категориям как:

отличное – 69-57,6 балла, хорошее – 57,5-46,1 балла, среднее – 46,0-34,6 балла, удовлетворительное – 34,5-23,1 балла, низкое – 23,0-11,6 балла, плохое – 11,5-0 балла.

Результаты исследования

Сравнительный анализ данных за 2007, 2010 и 2016 гг. демонстрирует определенное улучшение среди различных показателей и, тем не менее, сохраняется их высокая вариабельность по административно-территориальным единицам (АТЕ), которая указывает на значительные различия в качестве оказываемой лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом.

Ниже представлено использование данного способа оценки качества лечебно-профилактической помощи больным СД по 14 АТЕ согласно данным НРСД за 2007 и 2010 гг. (рисунок). В 2007 г. Андижанская область была лидером, набрав 27 баллов, что соответствует «удовлетворительному» качеству. Сумма баллов всех остальных областей была в диапазоне от 13 до 22 баллов, и работу в этих АТЕ можно оценить, как «низкое» качество. Оценка качества оказания специализированной помощи разработанным нами способом соответствует результатам анализа за 2007 и 2010 гг.

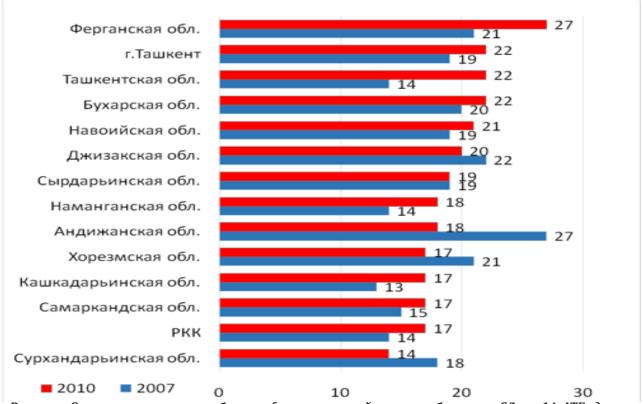


Рисунок. Оценка качества лечебно-профилактической помощи больным СД по 14 ATE, данные HPCД за 2007 и 2010 гг.

Например, анализ за 2007 и 2010 гг., проведенный в таких АТЕ как Кашкадарьинская, Сурхандарьинская, Наманганская, Ташкентская области и РК, выявил самое низкое качество помощи, что подтвердилось расчетным способом. По стране общий балл составил 18,35. К 2010 г. ситуация несколько улучшилась, и в среднем по стране составила 19,36 балла. Во всех областях наблюдается улучшение диабетологической службы за исключением

4 АТЕ. Это Андижанская область, где качество работы уменьшилось на 9 баллов, в Самаркандской, Хорезмской областях и в РКК соответственно показатели уменьшились на 4, 4 и 2 балла. При этом хотелось бы отметить работу Ферганской области, которая набрала 27 баллов, что позволило ей перейти из диапазона, оценивающего его качество как «низкое», в следующий диапазон «удовлетворительное».

Данный анализ ещё раз доказывает, что лечебно-профилактическая работа должна проводиться на регулярной основе. В процесс лечения крайне необходимо вовлечение самого больного, чтобы каждый понимал, какая большая доля ответственности за результаты лежит на нем самом. Конечно, этот способ оценки является достаточно относительным, потому что индикатор, взятый нами, например, как хороший, например 1% больных с ампутациями, со временем может перейти в разряд среднего. Потому что в странах с высоким уровнем дохода внедрение высокотехнологических методов лечения при том же синдроме диабетической стопы может привести к снижению распространенности ампутаций.

Ценность этого способа в том, что он позволит определить конкретные меры по улучшению оказания лечебно-профилактической помощи, исходя из набранных баллов конкретно по каждому индикатору. Мы сможем определить объем и направление интервенций для их улучшения. Это могут быть мероприятия направленные на повышение квалификации врача, на улучшение материально-технической базы, на выделение ставок м/с для школ самоконтроля и многое другое, т.е. выработка адресного вмешательства.

Таким образом, разработан новый способ оценки эффективности лечебно-профилактической помощи больным СД, основанный на достоверных критериях, который доказал соответствие фактических результатов расчетным и позволил ранжировать качество оказания специализированной помощи по регионам страны.

Литература

- 1. Алиханова Н.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика сахарного диабета в Узбекистане: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, 2018. 22 с.
- 2. Акимбаева Ж. Распространенность артериальной гипертензии и современные проблемы ее контроля // Медицина и экология. 2014. №4 –С. 73.
- 3. Geiss L.S., Herman W.H., Smith P.J. Mortality in non-insulin-dependent diabetes // M.I. Harris, C.C. Cowie, M.P. Stern et al.; eds. Diabetes in America. 2nd ed. Washington, DC: National Diabetes Data Group, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995. P. 233-257.
- 4. Hansen L.J., de Fine-Olivarius N., Siersma V. 16-year excess all-cause mortality of newly diagnosed type 2 diabetic patients: a cohort study // BMC Public Health. 2009. Vol. 9. P. 400.
- 5. Hansen L.J., Siersma V., Beck-Nielsen H., de Fine Olivarius N. Structured personal care of type 2 diabetes: a 19 year follow-up of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP) // Diabetologia. 2013. Vol. 56, Nº6. P. 1243-1253.
- 6. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. HOT (Hypertension Optimal Treatment) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT study group // Lancet. 1998. Vol. 351. P. 1755-1762.
- 7. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus // J. Atheroscleros. Thromb. 2018. Vol. 25, N^2 1. P. 27-39.
- 8. Kelly P.J., Clarke P.M., Hayes A.J. et al. Predicting mortality in people with type 2 diabetes mellitus after major complications: a study using Swedish National Diabetes Register data // Diab. Med. − 2014. − Vol. 31, №8. − P. 954-962.

- 9. Kobayashi M., Zochodne D.W. (Diabetic neuropathy and the sensory neuron: new aspects of pathogenesis and their treatment implications // J. Diab. Invest. Acc. Author Manuscript. 2018. P. 1-41.
- 10. Krick T.W., Bressler N.M. Recent clinically relevant highlights from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network // Curr. Opin. Ophthalmol. 2018. N^2 3. P. 1-7.
- 11. Krolewski A.S, Szyzyk A., Janeczko D. et al. Mortality from cardiovascular disease among diabetics // Diabetologia. 1977. Vol. 13, №4. P. 345-350.
- 12. Lammi N., Taskinen O., Moltchanova E. et al. A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996 // Diabetologia. 2007. Vol. 50. P. 1393-1400.
- 13. Leasher J.L., Bourne R.R., Flaxman S.R. et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010 // Diab. Care. 2016. Vol. 39. P. 1643-1649.
- 14. Leung A.A., Padwal R.S. Blood Pressure-Lowering Targets in Patients with Diabetes Mellitus // Canad. J. Cardiol. 2017. Vol. S0828-282X, №17. P. 31147-31149.
- 15. Lopez-de-Andres A., Jimenez-Garcia R., Hernandez-Barrera V. et al. National trends over one decade in hospitalization for acute myocardial infarction among Spanish adults with type 2 diabetes: cumulative incidence, outcomes and use of percutaneous coronary intervention // PLoS One. 2014. Vol. 9, $N^{0}1.$ P. e85697.
- 16. Madonna R., Pieragostino D., Balistreri C.R. et al. Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage // Vasc. Pharmacol. 2018. S1537-1891, №17. P. 30322-1.
- 17. Mata-Cases M., De Prado-Lacueva C., Salido-Valencia V. et al. Incidence of complication and mortality in a type 2 diabetes patient cohort study followed up from diagnosis in a primary healthcare center // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65, N^2 3. P. 299-307.
- 18. MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) Stalmer Stalmer R., Neaton D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk: US population data // Arch. Intern. Med. 1993. Vol. 153. P. 598-615.
- 19. The ACCORD Study Group // Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus // New Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 1575-1585.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕ-ЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬ-НЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Рябоштан А.В.

Цель: разработка нового способа оценки эффективности лечебно-профилактической улучшению оказания лечебно-профилактической помощи, исходя из набранных баллов конкретно по каждому индикатору. **Результаты:** сравнительный анализ данных за 2007, 2010 и 2016 гг. демонстрирует определенное улучшение среди различных показателей и, тем не менее, сохраняется их высокая вариабельность по административно-территориальным единицам, которая указывает на значительные различия в качестве оказываемой лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, качество лечебно-профилактической помощи, достоверные критерии, осложнения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКОГО ПЕРЕЛОМА БЕДРА В УЗБЕКИСТАНЕ

Алиханова Н.М., Шакирова М.М., Исмаилов С.И.

ЎЗБЕКИСТОНДА БЕДРОНИ ОСТЕОПОРОТИК СИНИШИНИ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ

Алиханова Н.М., Шакирова М.М., Исмаилов С.И.

THE EPIDEMIOLOGY OF OSTEOPOROTIC FRACTURE OF THE HIP IN UZBEKISTAN

Alikhanova N.M., Shakirova M.M., Ismailov S.I.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Maqsad: 2011-2016 yillarda Oʻzbekiston Respublikasining Pop tumanida proksimal son suyak qismini sinishi qiyosiy tahlilini oʻtkazish. Tahlil Oʻzbekiston uchun 10 yillik osteoporotik sinish xavfini baholaydigan FRAX modelini yaratish maqsadida oʻtkazildi. Material va usullar: Oʻzbekiston Respublikasining populyatsion tadqiqotlar oʻtkazilib, unda proksimal qismini sinishini toʻgʻrisidagi barcha ma'lumotlar kiritilgan. Natijalar: 2011-2016 yillarda Oʻzbekiston Respublikasining Pop tumanidagi proksimal qismi sinishini qiyosiy tahliliga bagʻishlangan. Sinish tarqalishi va osteoporozning ehtimolligi osteoporotik sinishini aniq koʻrsatkichlariga ega boʻlgan Sharqiy, Evropa va Markaziy Osiyoning rus tilida soʻzlashadigan mamlakatlarida olingan epidemiologik koʻrsatkichlar bilan taqqoslandi.

Kalit so'zlar: proksimal son suyak qismi sinishi, osteoporoz, xavfni hisoblash, kalkulyator.

Objective: To conduct a comparative analysis of a fracture of the proximal femur in the Papal region of the Republic of Uzbekistan, 2011-2016. The analysis was carried out with the aim of creating a FRAX model for Uzbekistan, which will assess the 10-year risk of osteoporotic fractures. **Materials and methods:** A population study was conducted in the Pap district of the Republic of Uzbekistan, which included all data on proximal femoral fractures. **Results:** The article is devoted to a comparative analysis of a fracture of the proximal femur in the Pap district of the Republic of Uzbekistan, for 2011+2016. The incidence of fractures and the likelihood of osteoporosis were compared with the epidemiological indicators obtained in the Russian-speaking countries of Eastern Europe and Central Asia, which have accurate rates of osteoporotic fractures.

Key words: proximal femoral fracture, osteoporosis, risk calculator.

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся сниженной прочностью костной ткани и склонностью к переломам. По распространенности и тяжести проявлений остеопороз выходит на одно из первых мест среди хронических неинфекционных заболеваний и становится важным показателем общественного здоровья, в том числе и населения Узбекистане. В связи с этим вопросы ранней диагностики заболевания и более точного и экономичного определения риска перелома становятся все более актуальными [1,7].

Наличие инструментов долгосрочной оценки риска исходов хронических заболеваний, построенных на основе собственных национальных эпидемиологических данных, является одним из показателей качества медицинской помощи [6]. Растущее в мире бремя остеопороза, близкое к потерям от рака (за исключением рака легких), сердечной патологии, связанной с высоким кровяным давлением, ревматоидного артрита и астмы, требует специфических для страны калькуляторов риска долгосрочного перелома [2].

Одним из таких точных и простых инструментов для клинической практики является алгоритм FRAX, который вычисляет 10-летнюю вероятность перелома ОП у женщин и мужчин по легко получаемым клиническим факторам риска. Алгоритм (FRAX) был основан на серии мета-анализов с использованием первичных данных популяционных когортных

исследований [3,8], касающихся частоты переломов, клинических данных и риска смерти, которые в разных странах значительно варьируют [4,5]. FRAX рассчитан для более чем 30 стран, где врачи широко используют медицинские услуги в первичной и специализированной медицинской помощи.

В Узбекистане и других странах Центральной Азии, кроме Казахстана, отсутствует собственная модель FRAX. Эпидемиология остеопороза, его факторов риска до конца не изучена. Но национальное здравоохранение Узбекистана ставит перед собой амбициозные цели, включая профилактику остеопороза и других возрастных заболеваний. Данное исследование, спонсируемое Министерством здравоохранения Узбекистана (Шифр прикладного гранта ПЗ-2017-09-1941), является частью международного эпидемиологического проекта EVA, целью которого является оценка частоты переломов при остеопорозе в русскоязычных странах Центральной Азии и Восточной Европы, включая Узбекистан, для создания модели FRAX для конкретной страны.

Цель исследования

Изучение частоты перелома проксимального отдела бедренной кости в Узбекистане на основе данных большой когорты женщин и мужчин на примере Папского района Наманганской области.

Материал и методы

Для документирования частоты переломов бедра был выбран Папский район – регион, который

отличается выгодным географическим положением и административной структурой для проведения исследований. Это один из 11 административных сельских округов и 8 городов Наманганской области. Район достаточно компактный, его площадь составляет 2941 км², численность населения – 193267 человек, из них 55098 (29%) лиц были старше 40 лет. В Папском районе есть 27 сельских медицинских центров, одна центральная больница, отделение травматологии и один травматологический центр. Кроме того, район располагает одной центральной многопрофильной клиника, в которой также есть травматологический центр. На севере и юго-западе Папская область граничит только с республиками Кыргызстан и Таджикистан. На северо-западе Папский район граничит со столицей, Ташкентом, но добраться туда можно только через горный перевал на машине в течение 6 часов. На юге Папская область граничит с Ферганской областью Узбекистана, но медицинская помощь там обязательно оплачивается лицам из соседних районов. Тем самым возможность пациентов получать медицинскую помощь за пределами региона сведена к нулю.

В популяционное исследование, проведенное в Папском районе Республики Узбекистан, вошли все переломы бедра из данных журналов госпитализации и журналов отказа от госпитализации, журналов регистрации травмпунктов, сельских врачебных пунктов, журналов вскрытия судмедэкспертов, журналов рентгенологов и источников, которые ранее никогда не учитывались официальной медицинской статистикой. Частота переломов и вероятность остеопороза сравнивались с эпидемиологическими показателями, полученными в русскоязычных странах Восточной Европы и Центральной Азии, имею-

щих точные показатели частоты остеопоротических переломов.

Результаты исследования

Разница в уровнях заболеваемости между обследованиями, включающими или исключающими данные первичной медицинской помощи, а также дополнительные надежные немедицинские источники, позволяет предположить, что 80-90% пациентов с переломом бедра не были госпитализированы и, следовательно, не получали специализированной медицинской помощи.

При проведении популяционного исследования, проведенного в Папском районе, было выявлено, что в Республике Узбекистан годовая стандартизированная частота остеопоротических переломов бедра у лиц в возрасте 40 лет и старше составила 357,7/100000 для женщин и 190,2/100000 для мужчин. Предполагаемое количество переломов бедра по всей стране у лиц старше 50 лет за один год составило 8969 и, согласно демографическим прогнозам ООН оно может увеличиться до 25113 в 2050 году.

Заболеваемость рассчитывалась по возрасту и полу в пятилетних возрастных интервалах с использованием данных о демографии Папского региона, предоставленных Государственным комитетом по статистике Узбекистана.

За два года в Папском округе в источниках службы травматологии было зарегистрировано 366 случаев тазобедренного сустава, 862 случая переломов костей предплечья и 33 перелома плечевой кости у людей старше 40 лет. Распределение частоты переломов бедра по возрасту и полу представлено на рисунке.

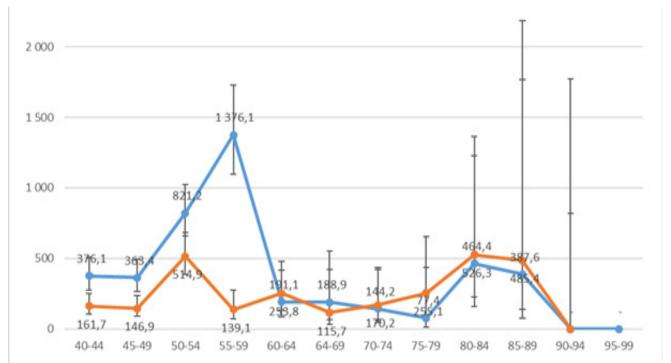


Рисунок. Распределение по возрасту и полу частоты переломов проксимального отдела бедра и их 95% доверительный интервал в Папском районе по данным записей травматологической службы. Желтая линия – женщины, синяя линия – мужчины.

Мы получили типичный характер заболеваемости у мужчин и женщин после 60 лет: рост частоты переломов с возрастом, немного большее количество переломов у мужчин 65-69 лет и наиболее высокий уровень переломов бедра среди самых пожилых женщин – 387-404/100000 в год. В то же время следует отметить очень высокую годовую частоту переломов бедра у мужчин моложе 60 лет: 821/100000 для 50-54 лет и 1376/100000 для 55-59 лет, что в 10 раз чаще, чем у женщин того же возраста. В результате суммарный годовой показатель частоты переломов проксимального отдела бедра для людей старше 40 лет составил 239, 541 и 384 на 100 тыс. женщин, мужчин и обоих полов, а заболеваемость у мужчин оказалась в 2 раза выше, чем у женщин.

Предполагая, что уровень заболеваемости остеопорозом в Папском районе схож во всей стране, мы рассчитали стандартизированные показатели годовой частоты переломов бедра (на 100 тыс.) у людей старше 40 лет для всего Узбекистана. Эти показатели составили 357,7 у женщин, 190,2 у мужчин и 294,6 для обоих полов. Расчетная частота среди людей старше 50 лет составила 567,1 для женщин, 355,3 для мужчин, 469,5 для обоих полов.

По прогнозам ВОЗ, население Узбекистана в возрасте 40 лет и старше в 2050 году будет в 2,8 раза больше, чем в 2015 году, преимущественно за счет самых пожилых людей. Из-за высокой связи случаев переломов бедра с возрастом на основе прогноза ООН, предполагающего постоянные показатели рождаемости среди населения Узбекистана, мы подсчитали, что ежегодное число переломов бедра у женщин старше 40 лет, как ожидается, к 2050 году увеличится более чем в три раза – с 16091 до 56882. У мужчин количество переломов шейки бедра возрастает с 8969 до 25391 в год.

Литепатупа

- 1. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома // Остеопороз и остеопатии. 2012. №1. С. 23.
- 2. Cauley J.A., Fuleihan G.E.-L., Arabi A. et al. Official positions for FRAX clinical regarding international differences // J. Clin. Densitom. 2011. Vol. 14. P. 240-262.

- 3. Global Conference on Primary Health Care. World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF), Astana, Kazakhstan, 25-26 October 2018. https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration-ru.pdf. Accessed 23 Nov 2018.
- 4. Elffors I., Allander E., Kanis J.A. et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study // Osteoporos Int. 1994. Vol. 4. P. 253-263.
- 5. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö // Osteoporos Int. 2000. Vol. 11. P. 669-674.
- 6. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK // Osteoporos Int. 2008. Vol. 19. P. 385-397.
- 7. Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. Available at http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm. Accessed 11 Dec 2018.
- 8. United Nations Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, world Population Prospects: The 2015 Revision, http://esa.un.org/unpd/wpp/Download/Standard/Population. Accessed: 25.11.2018.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКОГО ПЕРЕЛОМА БЕДРА В УЗБЕКИСТАНЕ

Алиханова Н.М., Шакирова М.М., Исмаилов С.И.

Цель: сравнительный анализ частоты переломов проксимального отдела бедренной кости в Папском районе Республики Узбекистан за 2011-2016 гг. Материал и методы: проведено популяционное исследование в Папском районе Республики Узбекистан, в которое вошли все данные о переломах проксимального отдела бедренной кости. Результаты: частота переломов и вероятность остеопороза сравнивались с эпидемиологическими показателями, полученными в русскоязычных странах Восточной Европы и Центральной Азии, имеющих точные показатели частоты остеопоротических переломов. Анализ проводился с целью создания модели FRAX для Узбекистана, которая позволит оценить 10-летний риск остеопоротических переломов.

Ключевые слова: перелом проксимального отдела бедренной кости, остеопороз, калькулятор риска.



АЛГОРИТМ СКРИНИНГА БОЛЬНЫХ СД2 СРЕДИ ЛИЦ СТАРШЕ 18 ЛЕТ АЛИХАНОВА Н.М.

18 YOSHDAN OSHGAN KISHILAR ORASIDA QANDLI DIABET SKRINING ALGORITMI Алиханова Н.М.

ALGORITHM OF SCREENING OF PATIENTS OF DM2 AMONG PERSONS OVER 18 YEARS

Alikhanova N.M.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Maqsad: 18 yoshdan oshgan odamlar orasida diabet uchun skrining algoritmini ishlab chiqish. Material va usullar: tadqiqot ob'ekti uglevod almashinuvi buzilgan shaxslar, shuningdek, 1-tur va 2-tur diabet bilan og'rigan bemorlar dispanserda ro'yxatga olingan. Natija: 18 yoshdan oshgan odamlar orasida qandli diabet kasalligini skrining qilish algoritmi ishlab chiqilgan bo'lib, unda birlamchi tibbiy yordamdan O'zbekistonning ixtisoslashgan tibbiyot muassasalariga logistika va nafaqat diabet, balki uglevod almashinuvining boshqa turlari bilan og'rigan bemorlarning ma'lumotlar bazasi yaratiladi.

Kalit so'zlar: diabet, algoritm, skrining, sog'liqni saqlash tizimi.

Objective: Development of a screening algorithm for diabetes among people over 18 years of age. **Materials and methods:** The object of the study was individuals with impaired carbohydrate metabolism, as well as patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes registered in the dispensary. **Results:** An algorithm for screening diabetes mellitus among people over 18 years of age has been developed, which includes sequence logistics from primary care to specialized healthcare institutions of Uzbekistan and the creation of a database of patients not only with diabetes, but also with other types of carbohydrate metabolism disorders.

Key words: diabetes, algorithm, screening, health care system.

ахарный диабет (СД) является наиболее опасиным вызовом всему мировому сообществу и приоритетом первого порядка национальных систем здравоохранения всех без исключения стран мира. Еще 25 лет назад численность больных СД в мире не превышала 130 млн [1]. В настоящее время, согласно данным 8-го издания IDF, на нашей планете насчитывается 425 млн больных СД, что составляет 8,8% населения всего мира, причем около 50% всех больных диабетом приходится на наиболее активный трудоспособный возраст 40-59 лет [9]. Учитывая темпы распространения этого заболевания, эксперты IDF прогнозируют, что число больных СД к 2030 г. увеличится в 1,3 раза и достигнет 552 млн, то есть будет болеть каждый 10-й житель планеты. Эта цифра учитывает только рост численности живущих в мире людей и существующие модели урбанизации населения, то есть почти с полной уверенностью можно предположить, что настоящий прогноз окажется сильно заниженным [9]. Так как IDF располагает только расчетными показателями распространенности СД, которые по определению не отражают реальных цифр распространенности СД, был введен интервал неопределенности. Такой подход позволяет оценить разброс, в пределах которого и будут находиться истинные показатели распространенности СД. Интервал неопределенности показателей общемировой распространенности СД колеблется от 7,2% до 11,4% (340-536 млн), к 2040 г. он будет составлять 8,5%-13,5% (521-829 млн) [9].

Еще более стремительно увеличивается доля населения с так называемым «метаболическим синдромом» и ожирением. Согласно данным ВОЗ, в 2014 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела, из них свыше 600 млн страдали ожирением [4]. Неуклонный рост ожирения отмечается практически во всех странах мира. За последние 10 лет распространенность ожирения в мире выросла в среднем на 75% [2,10]. В Великобритании, за 10 лет число мужчин с избыточной массой тела увеличилось с 33 до 45%, женщин — с 24 до 34% [3]. В Китае избыточную массу тела имеет 33,6% населения, ожирение - 7,6%. В Бразилии за 15 лет его распространенность почти удвоилась: с 2,5 до 4,8% у мужчин и с 6,9 до 11,7% у женщин. Такой бурный рост обусловлен проникновением «западного» образа жизни в эти страны - внедрением современных производственных технологий, в том числе в индустрию питания, изменением привычного питания, компьютеризацией образа жизни, гиподинамией и другими факторами. Во всех регионах мира прогнозируется дальнейший рост числа тучных людей и предполагается, что к 2025 г. от ожирения будут страдать уже 40% мужчин и 50% женщин [4].

Согласно данным национального исследования факторов риска неинфекционных заболеваний в Узбекистане половина (50,1%) взрослого населения 18-64 лет имеют избыточную массу тела (ИМТ≥25 кг/м²), ожирение (ИМТ≥30 кг/м²) выявлено у 20,1% [5].

Доказано, что ожирение и СД2 тесно связаны патогенетически. Данные обширных эпидемиологи-

ческих исследований подтверждают роль избыточной массы тела в развитии нарушений углеводного обмена. Таким образом, рост ожирения повлечет за собой рост сахарного диабета 2-го типа, который тяжелым финансовым бременем ляжет на плечи больных людей и их семьи, национальные системы здравоохранения и экономику [7,10]. По данным статистики, каждые 5 секунд в мире умирает 1 больной СД; ежегодно умирает 4,6 млн больных; каждый год в мире производят более 1 млн ампутаций нижних конечностей, более 600 тыс. больных полностью теряют зрение, около 500 тыс. пациентов начинают получать заместительную почечную терапию вследствие терминальной почечной недостаточности.

Несмотря на предпринимаемые усилия всех стран мира и колоссальные затраты на лечение СД, остановить эпидемию этой болезни, а также сопряженных с СД сосудистых осложнений (нефропатии, ретинопатии, синдрома диабетической стопы, поражения коронарных, церебральных и других магистральных сосудов), пока не удается [9]. Учитывая столь драматичную ситуацию в здравоохранении, вызванную СД, на 61-й Генеральной ассамблее Организации Объединенных Наций (ООН) 20 декабря 2006 г. была принята РЕЗОЛЮЦИЯ о необходимости всех стран мира объединиться в борьбе со стремительно распространяющейся эпидемией СД [6]. Резолюция ООН содержит призыв ко всем странам мира создавать национальные программы по предупреждению, лечению и профилактике СД и его осложнений и включить их в состав государственных программ по здравоохранению. В Узбекистане Постановлением Президента РУз № 4295 от 19.04.2019 г. была создана и утверждена Национальная программа по совершенствованию эндокринологической помощи населению республики на 2019-2021 гг.

Для реализации задач резолюции ООН необходимо оперативное получение достаточно большого объема надежной информации о больных СД, эпидемиологической ситуации, качестве лечебно-профилактической помощи, ее эффективности и др. Решение проблем, связанных со снижением заболеваемости СД, ранней инвалидизацией больных и высокой смертностью, требуют мониторирования эпидемиологической ситуации, состояния здоровья больных, качества лечебно-профилактической помощи и ряда других аспектов. В мировой практике эти вопросы решаются путем создания регистра больных СД. В Узбекистане дважды был проведен Национальный регистр сахарного диабета, и согласно Постановлению Президента РУз № 4295 от 19.04.2019 г. одним из направлений Национальной программы определено создание регистра сахарного диабета на онлайн-системе, который уже запущен в пилотных регионах.

Цель исследования

Разработка алгоритма скрининга больных СД2 среди лиц старше 18 лет на основе полученных данных и выявленных проблем по результатам проведенного регистра 2007 и 2010 гг. и сведений по состоянию на 01.01.2017 года по новой отчетной форме.

Материал и методы

Проведено эпидемиологическое, одномоментное, поперечное, описательное (cross-sectional) исследование информационной базы данных Национального регистра больных СД (НРСД) РУз, где на конец 2007 и 2010 гг. было зарегистрировано соответственно 86828 и 111054 больных, а также изучены сведения по состоянию на 01.01.2017 год по новой форме отчетности диспансеров.

Объектом исследования явились больные СД1 и СД2, находящиеся на диспансерном учете. Дополнительно для лиц с НГН, НТГ и женщин с гестационным СД были заполнены анкеты, данные которых также вошли в регистр. Больные СД1 и СД2 старше 18 лет как основной контингент были разделены по полу, возрасту (7 возрастных групп: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 и 80 лет и старше), месту проживания (14 административно-территориальных единиц первого уровня (АТЕ): РКК, 12 областей и г. Ташкент).

Определение статистической значимости полученных результатов проводили на основе таблицы сопряженности, исходя из количества обследованных, имеющих определенные значения факторного и результативного признаков. Расчеты производили с использованием онлайн-калькулятора (http://medstatistic.ru/calculators). Значимость различий исходов за два года оценивали по критерию Хиквадрат, различия считали статистически значимыми при χ^2 >3,841 и уровне значимости p<0,05. Для численного сравнения групп больных в 2007, 2010 и 2016 гг. использовали статистический показатель отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ):

$$OIII = \frac{A*D}{B*C}$$

где: А и С – число лиц с наличием фактора (пол, заболевание, осложнение и др.) в различные годы, В и D – число лиц без фактора (пол, заболевание, осложнение и др.). Границы 95% ДИ определяли по формулам:

нижняя граница ОШниж= e ln (ОШ) - 1,96 $\sqrt{(1/A+1/B+1/C+1/D)}$

верхняя граница ОШверх = e ln (ОШ) +1,96 $\sqrt{(1/A+1/B+1/C+1/D)}$

Результаты исследования

Проведенный сравнительный анализ распространенности СД между фактическими (расчетные данные IDF, данные национального исследования факторов риска неинфекционных заболеваний в Узбекистане) и взятыми на «Д» учет больными, выявил на порядок заниженный уровень официальных данных. Вместе с тем, анализ распространенности СД в зависимости от возраста больных выявил увеличение частоты данной патологии среди лиц возрастной категории 30-39 лет на 25,7% в 2016 году в сравнении с 2010 годом. Следовательно, лица с повышенным риском развития СД2 в предыдущей возрастной категории «18-29 лет» не выявлялись, и

соответственно среди них не проводились профилактические мероприятия, которые могли бы отсрочить манифестацию сахарного диабета, либо исключили бы вероятность его развития [10-12]. Это привело к увеличению числа больных СД2 в последующей возрастной категории.

Проблема диабета среди молодых связана и с тем, что СД2 протекает у них более агрессивно по сравнению с СД1 в аналогичном возрасте и с эквивалентным диабетом по продолжительности, что проявляется в увеличении риска макрососудистых осложнений, нейропатии и смерти от ССЗ [8]. Эти данные свидетельствуют о важности своевременного выявления СД.

Кроме того, было выявлено, что низкая распространенность СД в РУз связана с несоответствующим «Д» учетом больных. То есть имеется определенная категория лиц, которые обращаются за консультативной помощью не по месту проживания, в результате СД выявляется и назначается соответствующее лечение, но на учет эти лица не взяты. Исходя из этого, нами разработан алгоритм скрининга СД2 среди лиц старше 18 лет с целью оптимизации выявления, диагностики, постановки на учет, создания базы данных больных сахарным диабетом, дифференциации лиц с нарушениями углеводного обмена и определением тактики ведения, с учетом оказания лечебно-профилактической помощи на всех звеньях системы здравоохранения.

Алгоритм скрининга состоит из трех шагов (рисунок). 1 шаг – «Ежегодный скрининг лиц старше 18 лет путем их анкетирования по вопроснику Американской Диабетической Ассоциации (ADA)» – проводит исключительно патронажная медсестра первичного звена (СВП/ССП), которая должна в день обходить 6 дворов при 6-часовом рабочем дне, в месяц 144 дворов, согласно ПКМ № 718 от 13-сентября 2017 года. В итоге 1 патронажная медсестра в среднем в месяц анкетирует около 350-450 людей из прикрепленного населения и высчитывает риск развития СД путем суммирования баллов.

В настоящее время в республике работают более 35000 патронажных медицинских сестер, что позволяет в год охватить подворным обходом все население Республики Узбекистан. Далее патронажная медсестра дифференцирует результаты вопросника в зависимости от степени риска и сдает ВОП. Сумма баллов менее 3-х классифицируется как «низкий риск», выше 3-х и менее 9 – как «средний риск», 9 баллов и выше – как «высокий риск» развития СД2. В случае выявления лиц среднего риска развития СД2, патронажная медсестра дает такому пациенту готовый двусторонний флаер форматом А5, на котором на доступных узбекском и русском языках даны рекомендации по изменению образа жизни с целью профилактики развития у них СД2.

В случае выявления лиц с высоким риском развития СД патронажная медсестра регистрирует их в журнале «Журнал регистрации лиц с высоким риском развития СД2» и дает им на руки квиток на анализ крови глюкозы плазмы натощак (предупредив, что состояние натощак определяется как отсутствие

приема пищи в течение не менее 8 ч). В том же журнале медсестра делает отметку о том, что пациент получил квиток на анализы. На этом 1 шаг заканчивается.

2 шаг - «Дифференциация лиц с определением тактики ведения» - заключается в передаче лаборантом результатов анализа крови ВОП (на руки больному результаты не выдаются, так как на практике, получив результаты анализа, пациент, минуя ВОП, может обратиться в любое другое учреждение за консультативной помощью). Далее ВОП интерпретирует полученные результаты и в зависимости от них дифференцирует пациентов с определением тактики ведения. ГПН <6,1 ммоль/л врач классифицирует это как норму. С учетом, что эта категория из группы лиц с высоким риском развития СД ВОП дает рекомендации по изменению образа жизни и предупреждает пациента о необходимости повторного обследования 1 раз в 3 года. Вместе с тем, ВОП передает эту же информацию патронажной медсестре, которая вводит данные пациента в журнал «Журнал повторного вызова лиц с высоким риском развития СД2 2021 года». Например, если пациент прошел обследование в декабре 2018 года, то медсестра для повторного вызова вводит его данные (Ф.И.О., дата рождения и адрес) в журнал 2021 года соответствующего месяца и по достижению этой даты повторно вручит квиток на анализ крови глюкозы плазмы натощак.

Через 3 года пациент вновь сдает кровь на анализ, результаты которого лаборант передает ВОП. Если гликемия натощак >7,0 ммоль/л и/или пациент с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемическим кризом и/или случайным значением гликемии >11,1 ммоль/л ВОП переправляет такого пациента в следующее звено системы здравоохранения (РМО), где обследование будет проводить эндокринолог.

Дальнейшая тактика эндокринолога заключается в исследовании крови на гликированный гемоглобин. При показателях HbA1c >6,5% диагностируется СД. Исследование HbA1c является точным и надежным показателем, отражающим состояние хронической гликемии и коррелирующим с риском развития хронических осложнений СД, имеет ряд преимуществ по сравнению с лабораторным методом определения глюкозы. И, тем не менее, диагноз должен подтверждаться повторным тестом HbA1c.

Далее врач-эндокринолог обследует больного на наличие осложнений и назначает необходимую терапию. При отсутствии осложнений больной СД2 на монотерапии метформином наблюдается у ВОП. Все остальные больные СД2 наблюдаются и лечатся у эндокринолога РМО. Дальнейшее ведение больных СД2 проводится по «Алгоритму ведения больных СД2» (представленные ниже). Если же ГПН ≥6,1<7,0 ммоль/л, то ВОП классифицирует это как «Предиабет» и направляет этих пациентов в РМО, где у них определяют уровень НbА1с. При показателях HbA1c <5,7% (дважды) пациент с результатами анализа и заключением эндокринолога направляется обратно в СВП/ССП по месту житель-

АЛГОРИТМ СКРИНИНГА СД 2 ТИПА СРЕДИ ЛИЦ СТАРШЕ 18 ЛЕТ

Обследование 1 С заключением к эндокринолога образа жизни с Рекомендации ВОП СВП/ССП добавлением изменению раз в год 1 - шаг Ежегодный скрининг лиц старше 18 лет путем их анкетирования по опроснику Американской Диабетической Ассоциации (АDA) Орлистат оэд по Патронажная м/с регистрирует в журнале для повторного вызова Направляет на анализ крови на глюкозу натощак Даёт пациенту памятку с рекомендациями имеющие на момент обследования НУО вносятся в Лица с высоким риском развития СД, но не HILH HTL по изменению образа жизни после после журнал регистрации ВОП часа часа OГТТ>7,8 <11,1 ммоль/л ГПН ≥6.1< 7,0 ммоль/л 7 Регистрирует лицо с высоким риском ОГТТ<7,8 ммоль/л терез гликемия через ГПН<7,0 ммоль/л в журнале СД 2 типа без осложнений на монотерапии Рекомендации ВОП по изменению образа наблюдаются и лечатся у эндокринолога РМО гликемия Метформином наблюдается у ВОП жизни OLT Высокий риск → Низкий риск Средний риск Передача списка лиц с выявленным НУО и СД (с адресом проживания) районному Повторный вызов патронажной м/с эндокринологу, каждые 3 месяца + ICO (Приложение №1) HBA1>5,7 <6,5% → Bce HBA1c>6,5% HBA1<5,7% результаты опросника в зависимости от степени C риска и сдает ВОП Дифференцирует Обследование 1 раз в 3 года 2 - шаг Дифференциация лиц с определением тактики ведения HBA1c> 6.5% PMO Ť Норма PMO Пред иабе совпадение совпадение 100% 100% ecrb нет высчитывает риск развития СД, Ежемесячно патронажная м/с анкетирует около 450 людей и 3 - шаг Создание базы данных больных СД путем суммирования баллов Ŷ <u></u> ГПН ≥6,1<7,0 ммоль/л классические гипергликемии и/или случайное значение $\Gamma\PiH \ge 7,0 \text{ MMOJB/JI}$ ГПН<6,1ммоль/л (на 1 ставку) ГП>11,1ммоль/л обследованных лиц высокого риска развития ВОП ежемесячно сверяет количество симптомы СД со списком патронажной м/с и/или получен етирует интерпр результ HPIE aTbI Патронажная первичного медсестра СВП/ССП руки больному Лаборант езультать передает зыдается) ВОП (на крови анализа ISSN 2181-7812 www.tma-journals.uz

Рисунок . Алгоритм скрининга СД 2 типа среди лиц старше 18 лет.

26

ства, где ВОП дает рекомендации по изменению образа жизни и предупреждает пациента о необходимости повторного обследования 1 раз в 3 года. При показателях HbA1c>6,5% врач-эндокринолог диагностирует СД и далее по схеме. В случае если значения HbA1c>5,7 <6,5% и, таким образом, подтверждают предиабет, пациента направляют в ОЭД, где ему проводят ОГТТ с целью дифференциации. Если значения ГПН ≥6,1<7,0 ммоль/л и гликемия через 2 часа после ОГТТ<7,8 ммоль/л, то это состояние определяется врачом эндокринологом областного эндокринологического диспансера как НГН. Если же ГПН <7,0 ммоль/л, гликемия через 2 часа после ОГТТ >7,8 <11,1 ммоль/л, то НТГ.

Эндокринолог консультирует эту категорию лиц и дает им рекомендации по изменению образа жизни и необходимости повторного обследования 1 раз в год. Далее с заключением эти пациенты направляются обратно в СВП/ССП по месту жительства, где патронажная м/с регистрирует их в журнале «Журнал для повторного вызова в 2019 г», и через 1 год пациент снова сдает кровь, результаты которого лаборант передает ВОП.

3 шаг алгоритма заключается в создании базы данных больных СД и предиабетом. ВОП ежемесячно сверяет число обследованных лиц высокого риска развития СД со списком патронажной медсестры. Если имеется стопроцентное совпадение, то ВОП передает список лиц с выявленным НУО и СД (с адресом) районному эндокринологу, каждые 3 месяца, а эндокринолог передает в ОЭД.

Выводы

- 1. Разработанный алгоритм скрининга сахарного диабета среди лиц старше 18 лет включает в себя логистику последовательности от первичного звена до специализированных учреждений системы здравоохранения Узбекистана
- 2. Данный алгоритм позволит эффективно повысить выявляемость сахарного диабета среди лиц с высоким риском развития, на базе уже функционирующей и отлаженной системы здравоохранения, что не потребует дополнительных вложений.
- 3. Внедрение алгоритма в практику позволит создать базу данных больных не только СД, но и с другими видами нарушений углеводного обмена.

Литература

- 1. Алиханова Н.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика сахарного диабета в Узбекистане: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, 2018. 22 с.
- 2. Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г. Распространенность ожирения у больных сахарным диабетом в г.

- Иркутске // Сибирский мед. журн. 2013. Т. 121, №6. С. 130-132.
- 3. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета // Междунар. эндокринол. журн. 2013. N2 (50).
 - 4. ВОЗ. Информационный бюллетень. Июнь, 2016.
- 5. Проект «Совершенствование системы здравоохранения (Здоровье-3)» Министерства здравоохранения и Всемирного банка, Всемирная организация здравоохранения, 2015 г. «Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Узбекистан» (STEPS BO3, 2014 г.): Отчет. Ташкент. 94 с.
- 6. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН №61/225 от 20.12.2006. Всемирный день борьбы с диабетом.
- 7. Шестакова М.В. Комментарии эндокринолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007 // Сахарный диабет. 2008. Т. 11, №1. С. 97-99.
- 8. Colagiuri S., BorchJohnsen K., Glümer C. et al. There really is an epidemic of type 2 diabetes // Diabetologia. 2005. Vol. 48, N98. P. 1459-1463.
- 9. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. 7th Edition // IDF (Brussels), 2015. P. 11-47.
- 10. Lammi N., Taskinen O., Moltchanova E. et al. A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996 // Diabetologia. 2007. Vol. 50. P. 1393-400.
- 11. Leasher J.L., Bourne R.R., Flaxman S.R. et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010 // Diab. Care. 2016. Vol. 39. P. 1643-1649.
- 12. Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C. C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes // J.A.M.A. 2004. Vol. 291. P. 335-342.

АЛГОРИТМ СКРИНИНГА БОЛЬНЫХ СД2 СРЕДИ ЛИЦ СТАРШЕ 18 ЛЕТ

Алиханова Н.М.

Цель: разработка алгоритма скрининга сахарного диабета среди лиц старше 18 лет. Материал и методы: объектом исследования явились лица с нарушениями углеводного обмена, а также больные СД1 и СД2, находящиеся на диспансерном учете. Результаты: разработан алгоритм скрининга сахарного диабета среди лиц старше 18 лет, который включает в себя логистику последовательности от первичного звена до специализированных учреждений системы здравоохранения Узбекистана и создание базы данных больных не только СД, но и другими видами нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, алгоритм, скрининг, система здравоохранения.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Садикова А.С., Рахимова Г.Н.

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА 1 ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА СУ-РУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ

Рахимова Г.Н., Садикова А.С.

EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC DISEASE OF KIDNEYS IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

Rakhimova G.N., Sadikova A.S.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз, Ташкентский институт усовершенствования врачей

Эпидемиологик маълумотлар махсус ишлаб чиқилган ва тўлдирилган сўровномалар асосида ҚҚР, Хоразм, Сурхандарё, Андижон, Наманган, Фарғона вилоятлари ва Тошкент шахрида диспансер назоратида бўлган 594 нафар 1 тур ҚД болалар ва ўсмирларда ўрганилди. HbA1c ва MAY DCA Vantage (Activ Sistem Simens) Германия биохимик анализаторида текширилди, КФТ Шварц формуласи орқали хисобланди. Ўзбекистон Республикасида 1 тур ҚД болалар ва ўсмирларда ўтказилган клиник-эпидемиологик тадқиқотлар биринчи марта Ўзбекистонда СБК тарқалишини аниқлашга имкон берди: болаларда 19,4% ва ўсмирларда 35,5%. Текширилган худадлардаги 1 тур ҚД болалар ва ўсмирларнинг аксарияти СБК І ва ІІ босқичларида эканлиги аниқланди. Калит сўзлар: сурункали буйрак касаллиги, болалар, ўсмирлар, қандли диабет.

Epidemiological data were studied on the basis of the developed protocols filled in to 594 children and adolescents of type 1 diabetes composed at dispensary registration in endocrinological dispensaries of RKK, Khorezm, Surkhandarya, Andijan, Namangan, Fergana regions and in the city of Tashkent. Studied: HbA1c and MAU were determined by the biochemical analyzer DCA Vantage (Activ Sistem Simens) Germany, SCF was calculated using the Schwarz formula. A clinical and epidemiological study on the population of children and adolescents of type 1 diabetes for the first time allowed us to establish the actual prevalence of CKD: in children, 19.4% and in adolescents, 35.5%. Among children and adolescents with type 1 diabetes with the presence of CKD, most were in stage I and II of CKD.

Key words: chronic kidney disease, children, adolescents, diabetes mellitus.

Проблема распространённости хронической болезни почек (ХБП) привлекла к себе внимание с конца XX столетия, когда стало очевидным повсеместное непрерывное увеличение числа больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ). Вслед за этим интенсивному изучению подверглась эпидемиология более ранних стадий хронической болезни почек. Несмотря на столь большую актуальность проблемы заболеваемости и смертности от ХБП, её эпидемиология во многих странах практически не изучается или изучается крайне фрагментарно.

Эпидемиология ХБП у детей изучена в намного меньшей степени, чем у взрослых. Тем не менее, эта задача является крайне актуальной, поскольку именно в процессе внутриутробного развития и в детском возрасте могут закладываться основы развития последующего заболевания почек у взрослых. Так, в настоящее время доказано, что малое число нефронов при рождении является фактором риска развития в старших возрастных группах как ХБП и ОПП, так и артериальной гипертензии, ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе и СД [10].

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в Узбекистане, показали, что проблема диабетической нефропатии (ДН) для на-

шей страны является не менее острой. По данным Национального регистра у детей и подростков с СД 1-го типа по Узбекистану, причиной смерти у детей в 50%, а у подростков в 70% случаев является хроническая почечная недостаточность (ХПН) при средней продолжительности жизни детей с начала заболевания 5,2 года, а у подростков 6,4 года в связи с хронической гипергликемией и поздней диагностикой ранних стадий ДН (Алиханова Н.М., 2001; Алимова Н.У., 2017).

По данным регистра СД, проведенного в 2010 г., ДН (на стадии протеинурии) была установлена у 30582 (27,53%) больных СД в целом по республике, при этом у 4243 (33,82%) больных СД 1-го типа. По данным скрининга от 2012 года в Узбекистане СД 1-го типа у детей, подростков и взрослых, распространенность ДН в стадии 4 выраженной протеинурии снизилась по сравнению с 1998 г., но остаётся высокой, составляя соответственно 5,28, 11,1 и 25,9%. Поэтому проблема прогноза, ранней диагностики и профилактики прогрессирования ДН является чрезвычайно актуальной для отечественной детской нефрологии и диабетологии.

В связи с ростом числа пациентов с почечной недостаточностью, развившейся в результате различных нозологических форм, Национальным

Почечным Фондом США при участии большой группы экспертов (комитет K/DOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) в 2002 г. было предложено объединить заболевания почек в термин «хроническая болезнь почек» [1-4,6,7,9-11]. Концепции ХБП была внедрена в практику эндокринной службы Республики Узбекистан в 2015 году резолюцией Республиканской научно-практической конференции эндокринологов.

Наднозологическое понятие ХБП особенно актуально для больных СД. В связи с этим возникла необходимость изучения распространенности и качества лечения различных стадий ДН согласно новой классификации с учетом СКФ и стадий ХБП у детей и подростков с СД 1-го типа в Узбекистане.

Цель исследования

Изучение распространенности хронической болезни почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа в Узбекистане.

Материал и методы

Для проведения эпидемиологических исследований были обследованы дети и подростки с СД 1-го типа, состоящие на диспансерном учете в эндокринологических диспансерах Республики Каракалпакстан (РК), Хорезмской, Сурхандарьинской, Андижанской, Наманганской и Ферганской областей и г. Ташкента – всего 594 человека (рисунок).

Среди обследованных с СД 1-го типа детей было 355 (56,4%), подростков 259 (43,6%). Из общего числа обследованных мальчиков было 267 (44,9%), девочек 327 (55,1%).

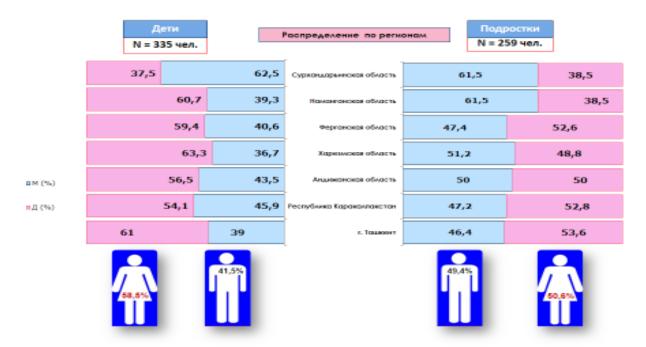


Рисунок. Распределение детей и подростков с СД 1-го типа по регионам.

Методы исследования. Эпидемиологические данные изучались на основании разработанных протоколов, заполненных детьми и подростками с СД 1-го типа, состоящими на диспансерном учёте.

Критериями включения в исследование явились: СД 1-го типа, возраст больше 1 года и меньше 18 лет, отсутствие/наличие протеинурии.

Критериями исключения были кетоацидоз, кетоз. Использовали антропометрический метод оценки физического развития, ИМТ, клинико-биохимические методы (гликемию, HbA1c и микроальбуминурию определяли биохимическим анализатором DCA Vantage (Activ Sistem Simens, Германия) [12], скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Шварца: СКФ = Рост (см) × коэффициент /креатинин (мкмоль/л) (мл/мин/1,73 м²) [5].

Результаты и обсуждение

В ходе исследования дети и подростки с СД 1-го типа были распределены в зависимости от антропометрических показателей (табл. 1). При изучении гендерных различий было выявлено преобладание

лиц женского пола как среди детей – 41,5/58,5% (n=139/196), так и среди подростков – 49,4/50,6% (n=128/131). Следует отметить, что в последние годы в качестве важного критерия в развитии почечной патологии стали учитывать пол пациента, разрабатываются новые подходы к лечению ХБП в зависимости от данного признака [8].

Одной из задач нашего исследования явилась оценка истинной распространенности ХБП по стадиям у детей и подростков СД 1-го типа по данным скринингового исследования на основе сывороточного креатинина и расчёта СКФ. По данным скрининга впервые при СД 1-го типа у детей и подростков узбекской популяции была проведена оценка распространенности ХБП.

Распределение детей с СД 1-го типа по стадиям ХБП в зависимости от региона приведены в таблице 2.

Большинство детей с СД 1-го типа 80,6% (ОШ 17,3; 95%ДИ 11,8-25,3; p<0,00001) в изученных регионах были без наличия ХБП, 7,5% находились на I стадии ХБП; 6,6% на II стадии ХБП; 4,2% на III, 1,2% на IV стадии ХБП.

Распределение детей и подростков с СД 1-го типа в зависимости от антропометрических данных по регионам, абс. (%)

06-00-	Дети, n=335			Подростки, n=259			
Область	пол	рост	масса тела	пол	рост	масса тела	
Сурхандарьин-	<u>5 (62,5)</u>	144,4±20,2	34,8±8,8	8 (61,5)	158,9±13,4	45,1±7,5	
ская, n=21	3 (37,5)	122,7±18,6	26,0±8,2	5 (38,5)	144,8±10,3	35,2±8,5	
Наманганская, n=41	11 (39,3)	150,5±13,7	43,2±18,2	13 (61,5)	136,1±18,5	30,3±8,0	
	17 (60,7)	143,6±18,7	40,8±15,8	5 (38,5)	140,4±28,6	26,1±11,9	
Ферганская, n=102	26 (40,6)	148,8±17,3	38,7±11,1	18 (47,4)	143,7±25,3	43,7±16,1	
	38 (59,4)	140,0±20,6	34,6±12,0	20 (52,6)	145,6±11,9	38,4±8,0	
Хорезмская, n=122	29 (36,7)	141,4±30,2	40,6±16,7	22 (51,2)	144,2±26,1	39,7±15,3	
	50 (63,3)	139,8±18,4	37,0±12,2	21 (48,8)	142,4±18,1	39,2±11,3	
Андижанская, n=78	20 (43,5)	133,2±17,7	30,7±11,2	16 (50,0)	162,9±9,7	53,3±9,6	
	26 (56,5)	134,3±15,4	30,9±10,6	16 (50,0)	160,4±16,1	48,8±7,6	
PK, n=110	34 (45,9)	147,3±20,1	40,2±17,3	<u>17 (47,2)</u>	154,8±18,0	45,3±11,5	
	40 (54,1)	146,0±16,8	42,5±15,0	19 (52,8)	148,8±21,1	43,9±14,8	
г. Ташкент, n=120	14 (38,9)	132,0±20,6	30,2±14,8	39 (46,4)	164,3±13,4	50,7±11,8	
	22 (61,1)	133,5±18,4	30,6±10,5	45 (53,6)	155,3±7,3	46,9±8,3	
Всего, n=594	139 (41,5)	142,8±22,5	37,6±15,4	128 (49,4)	154,4±20,7	50,7±11,8	
	196 (58,5)	139±36,3	36,3±13,3	131 (50,6)	150,4±15,8	46,9±8,3	

Примечание. В числителе данные мальчиков, в знаменателе - девочек.

Таблица 2 Распределение детей с СД 1-го типа в зависимости от стадии ХБП по регионам, абс. (%)

	ХБП (-) с НАУ,	Стадия ХБП				
Область	n=270	I, n=25	II, n=22	III, n=14	IV, n=4	V, n=0
Сурхандарьинская, n=8	7 (87,5)	-	1 (12,5)	-	-	-
Наманганская, n=28	24 (85,7)	2 (7,1)	1 (3,6)	1 (3,6)	-	-
Ферганская, n=64	63 (98,4)	-	-	1 (1,6)	-	-
Хорезмская, n=79	62 (78,5)	5 (6,3)	7 (8,9)	4 (5,1)	1 (1,3)	-
Андижанская, n=46	31 (67,4)	4 (8,7)	6 (13,0)	5 (10,9)	-	-
РК, n=74	63 (85,1)	6 (8,1)	5 (6,8)	-	-	-
г. Ташкент, n=36	20 (55,6)	8 (22,2)	2 (5,6)	3 (8,3)	3 (8,3)	-
Всего, n=335	270 (80,6)	25 (7,5)	22 (6,6)	14 (4,2)	4 (1,2)	-

Среди детей с ХБП (n=65) большинство находились в основном на I и II стадиях ХБП (47 – 72,3% – ОШ 6,8; 95%ДИ 3,2-14,7; p<0,00001). В РК и Сурхандарьинской области среди обследованных детей с СД 1-го типа не было случаев III и IV стадии ХБП. IV стадия ХБП была выявлена у 1 ребёнка в Хорезмской области и у 3 детей в г. Ташкенте.

Таким образом, большинство детей с СД 1-го типа в изученных регионах находились на I и II стадиях ХБП.

Большинство подростков с СД 1-го типа 64,5% (ОШ 3,3; 95%ДИ 2,3-4,72; p<0,00001) в изученных регионах были без наличия ХБП, 17,0% находились на I стадии ХБП; 8,1% на II стадии ХБП; 4,6% на III, 5,8% на IV стадии ХБП. Среди обследованных подростков с СД 1-го типа не было выявлено ХБП V стадии (табл. 3).

Таблица 3 Распределение подростков с СД 1-го типа в зависимости от стадии ХБП по регионам

Область	ХБП (-) с	Стадия ХБП					
Ооласть	НАУ, n=167	I, n=44	II, n=21	III, n=12	IV, n=15	V, n=0	
Сурхандарьинская, n=13	9 (69,2)	2 (15,4)	2 (15,4)	-	-	-	
Наманганская, n=36	12 (92,3)	-	-	1 (7,7)	-	-	
Ферганская, n=13	38 (100,0)	-	-	-	-	-	
Хорезмская, n=38	29 (67,4)	8 (18,6)	4 (9,3)	2 (4,7)	-	-	
Андижанская, n=43	20 (62,5)	6 (18,8)	6 (18,8)	-	-	-	
PK, n=32	27 (75,0)	6 (16,7)	3 (8,3)	-	-	-	
г. Ташкент, n=84	32 (38,1)	22 (26,2)	6 (7,1)	9 (10,7)	15 (17,9)	-	
Bcero, n=259	167 (64,5)	44 (17,0)	21 (8,1)	12 (4,6)	-	-	

В РК и в Сурхандарьинской, Ферганской и Андижанской областях среди обследованных под-

ростков с СД 1-го типа не было случаев III и IV стадий XБП. IV стадия XБП была выявлена у 15 подростков

в г. Ташкенте, что может объясняться относительно хорошей диагностикой и обращаемостью.

Таким образом, большинство обследованных подростков с СД 1-го типа в регионах находились на I и II стадии ХБП.

Выводы

- 1. Клинико-эпидемиологическое исследование на популяции детей и подростков с СД 1-го типа в Узбекистане впервые позволило установить фактическую распространенность ХБП: у детей 19,4%, у подростков 35,5%. Среди детей и подростков с СД 1-го типа с ХБП большинство находились на I и II стадиях ХБП.
- 2. Изучение гендерных различий в группе детей и подростков с СД 1-го типа позволило выявить преобладание лиц женского пола как среди детей (41,5/58,5%), так и среди подростков (49,4/50,6%), что играет немаловажную роль в формировании групп риска для дальнейших исследований.

Литература

- 1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. 2010. Т. 13, №5. С. 1-8.
- 2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, №1S. С. 1-121.
- 3. Кисельникова О.В. Прогнозирование и ранняя диагностика диабетической нефропатии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2017. 24 с.
- 4. Капланян М.В., Ряснянский Ю.В., Ворохобина Н.В. Использование различных формул скорости клубочковой фильтрации у больного сахарного диабета 1 типа // Клин. нефрол. 2016. №2. С. 15-19.
- 5. Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2012. №2. С. 3845.
- 6. Международная Федерация диабета: Атлас диабета. 6-е изд./ Пер. с англ. М., 2015. 74 с.
 - 7. Петросян Э.К., Карпачева Н.А. Возможности ранней

диагностики хронической болезни почек у подростков при диспансеризации // Клин. нефрол. – 2013. – №1. – С. 44.48

- 8. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Хроническая болезнь почек // Нефрология: Клин. рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 25-77.
- 9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2017 // Diab. Care. 2017. Vol. 40, Suppl 1. P. S1-135.
- 10. Ardissino G., Dacco V., Testa S. et al. Epidemiology of chronic renal failure in children data from the Ital Kid project // Pediatrics. 2003. Vol. 111, N24 (Pt 1). P. e382-e387ю
- 11. Bek K., Akman S., Bilge I. et al. Chronic kidney disease in children in Turkey // Pediatr. Nephrol. 2009. Vol. 24, №4. P. 797-806.
- 12. Use of Glycated Haemoglobin (HbAlc) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1). World Health Organization, 2011.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Садикова А.С., Рахимова Г.Н.

Эпидемиологические данные изучались на основании разработанных протоколов, заполненных 594 детьми и подростками с СД 1-го типа, состоящими на диспансерном учете в эндокринологических диспансерах РК, Хорезмской, Сурхандарьинской, Андижанской, Наманганской, Ферганской областей и г. Ташкента. HbA1c и MAУ определялись биохимическим анализатором DCA Vantage (Activ Sistem Simens, Германия), СКФ рассчитывалась по формуле Шварца. Клинико-эпидемиологическое исследование на популяции детей и подростков с СД 1-го типа впервые позволило установить фактическую распространенность ХБП: у детей – 19,4%, у подростков – 35,5%. Среди детей и подростков с СД 1-го типа с ХБП большинство находились на I и II стадиях ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети, подростки, сахарный диабет.



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

Тахирова Ф.А., Назарова С.К., Айназарова З.А., Хайдарова Ф.А., Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Алимов А.В., Бердыкулова Д.М., Хайдарова Г.А., Рахманкулов К.Х.

ҚОРАҚАЛПОҒИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ

Тахирова Ф.А., Назарова С.К., Айназарова З.А., Хайдарова Ф.А., Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Алимов А.В., Бердыкулова Д.М., Хайдарова Г.А., Рахманкулов К.Х.

DIABETES MELLITUS IN REPUBLIC OF KARAKALPAKSTAN

Takhirova F.A., Nazarova S.K., Aynazarova Z.A., Khaydarova F.A., Alikhanova N.M., Akbarov Z.S., Alimov A.V., Berdikulova D.M., Khaydarova G.A., Rakhmankulov K.H.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз, Эндокринологический диспансер Республики Каракалпакстан

Мақолада Қорақалпоғистон Республикаси эндокрин диспансери конъюнктура ҳисоботи ва диспансер статистика кабинети ахбороти асосида Қорақалпоғистон Республикасида қандли диабет ҳолати ҳақида-ги маълумотлар келтирилган.

Калит сўзлар: қандли диабет, Қорақалпоғистон Республикаси, тарқалганлик.

The article presents data on the state of diabetes mellitus of the Republic of Karakalpakstan on the basis of the conjuncture report of the endocrine clinic of the Republic of Karakalpakstan for 2018 and data from the statistics center of the clinic.

Key words: diabetes mellitus, Republic of Karakalpakstan.

Необходимость контроля ситуации по сахарному диабету (СД) обусловливается серьёзным медико-социальным влиянием данного заболевания на общество. В последние годы распространенность СД приобрела облик пандемии, число больных СД стремительно растёт. Эксперты IDF в 2007 году прогнозировали, что только к 2025 году число больных СД во всём мире составит 380 млн [4], но уже к 2017 году число больных приблизилось к 425 млн [5].

Число больных СД в Узбекистане также увеличивается, как и во всём мире это происходит за счёт больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Основная проблема в ситуации с СД2 заключается в том, что лица с диабетом могут обратиться за медицинской помощью, когда уже развиваются тяжёлые хронические осложнения, то есть имеет место поздняя диагностика СД2.

Цель исследования

Изучение состояния проблемы сахарного диабета в Республике Каракалпакстан.

Материал и методы

Источником информации явился конъюнктурный отчёт эндокринного диспансера Республики Каракалпакстан за 2018 год и данные кабинета статистики диспансера. При статистической обработке данных использовалась программа Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

По состоянию на 01.01.2019 года в Республике Узбекистан были зарегистрированы 230610 больных СД [1], в Республике Каракалпакстан эта цифра составила 10619 человек [2]. Это составляет 4,6% от общего числа зарегистрированных больных по Узбекистану, Каракалпакстан занимает 9-е место среди регионов по числу больных СД.

В таблице 1 приведены данные о распространенности СД по регионам Каракалпакстана.

Таблица 1 Распространенность больных сахарным диабетом, состоящих на «Д» учёте по регионам Республики Каракалпакстан

Регион	Число больных СД	Численность населения старше 18 лет	% больных СД	Число больных, которые долж- ны быть на учёте (7,9% от взрослого населения)
г. Нукус	2532	29641	8,54	
Турткуль	1148	137374	0,83	6868,7
Беруний	888	119288	0,74	5964,4
Элликкала	921	95652	0,96	4782,6
Амударья	1515	129298	1,17	6464,9
Ходжейли	578	79344	0,73	3967,2
Шуманай	292	39519	0,74	1975,95
Канлыкуль	261	34347	0,76	1717,35
Кунград	480	90427	0,53	4521,35
муинак	99	26147	0,38	1307,35
Нукус р-н Кегейли	228	29641	0.77	1482.05
Ке́ге́йли	370	58042	0.64	2902.1
Чимбай	575	73508	0.78	3675,4
Караузяк	190	37732	0.5	1886.6
Тахтакупир	172	29063	0.59	1453.15
Тахияташ *	370	47918	0,77	2395,9

Как видно из таблицы, только в столице Каракалпакстана на учёте состоит «долженствующее» числа больных СД, в то время как в остальных регионах наблюдается «недодиагностирование» больных.

По данным А.В. Алиевой, распространенность СД в среднем по Республике Узбекистан составляет 7,9% [3], но в г. Нукусе эта цифра составляет 8,5%.

При анализе данных о числе больных СД с учётом 7,9% оценки самое малое число больных СД в Каракалпакстане наблюдается в Муйнакском районе – 99 больных, что составляет 0,38%, тогда как на учёте должны состоять 1307 человек, то есть 1208 человек не знают о наличии у себя данного заболевания или зная, не обращаются за помощью в органы здравоохранения по месту жительству.

После г. Нукуса второе место по числу больных СД занимает Амударьинский район – 1,17%. В Турткульском районе, где самая высокая численность взрослого населения (старше 18 лет), число больных СД составляет 0,83%, что в 10 раз меньше, чем в столице Каракалпакстана, где население в 4,6 раза меньше, чем в Турткульском районе.

Для контроля над эпидемиологической ситуацией необходимо каждый год выявлять «адекватное» число больных СД, по рекомендациям экспертов [5] это должно составлять от 0,57 до 2,57%.

В таблице 2 представлены данные о выявленных больных СД за 2018 год в Каракалпакстане по регионам и число больных, которое должно быть по оценочным данным.

Таблица 2

Число больных СД, выявленных в 2018 году (первичная заболеваемость)

Регион	Число выявлен- ных больных СД	Численность населения старше 18 лет	2% от взрослого населения (старше 18 лет)	
г. Нукус	322	29641	592,82	
Турткуль	90	137374	2747,48	
Беруний	132	119288	2385,76	
Элликкала	243	95652	1913,04	
Амударья	212	129298	2585,96	
Ходжейли	73	79344	1586,88	
Шуманай	30	39519	790,38	
Канлыкуль	74	34347	686,94	
Кунград	101	90427	1808,54	
Муйнак	28	26147	522,94	
Нукус р-н	42	29641	592,82	
Кегейли	71	58042	1160,84	
Чимбай	85	73508	1470,16	
Караузяк	57	37732	754,64	
Тахтакупир	33	29063	581,26	
Тахияташ	52	47918	958,36	

Как видно из таблицы, в 2018 году наблюдалось «недодиагностирование» больных СД, это чревато тем, что больные СД только на стадии тяжёлых осложнений обратятся в органы здравоохранения по месту жительства, то есть будет упущено время для вторичной профилактики СД – профилактики осложнений.

В таблице 3 приведены данные о распространенности СД1 в Каракалпакстане.

Таблица 3 Распространенность СД1 в Каракалпакстане по регионам и его соотношение с СД2

		СД1	% от обще-	
Регион		до 18	старше	го числа
	всего	лет	18 лет	больных СД
г. Нукус	162	46	116	6.4
Турткуль	44	10	34	3.8
Беруний	51	19	32	5,7
Элликкала	22	2	20	2,4
Амударья	80	26	54	5,3
Амударья Ходжейли	47	16	31	8,1
Шуманай	10	3	7	3,4
Канлыкуль	18	5	13	6,9
Кунград Муйнак	43	21	22	8,95
Муйнак	9	2	7	9,1
Нукус р-н Кегейли	18	4	14	7,9
Кегейли	23	6	17	6,2
Чимбай	36	14	22	6,26
Караузяк	9	4	5	4,7
Тахтакупир	14	6	8	8,1
Тахияташ	31	3	28	8.4

Как видно из таблицы 3,наибольшее число больных СД1 наблюдается в городе Нукусе – 162 больных, второе место занимает Амударьинская область – 80 больных.

Как известно, СД2 среди населения в таких регионах как Узбекистан наблюдается в 90-95% случаев, в Каракалпакстане это составляет 95,4%. Согласно нашим данным, самое большое число больных СД1 приходится на Кунградский район – 8,9%, самое малое на Элликкалинский район – 2,4%.

Таким образом, анализ ситуации по СД в Каракалпакстане показал, что, как и по всей Республике Узбекистан, здесь отмечается запоздалая диагностика СД2, то есть не все больные взяты на учёт.

Выводы

- 1. В Каракалпакстане рекомендуется проведение эпидемиологических исследований для выявления характера распространенности СД в регионе.
- 2. Необходимо проводить регулярный скрининг населения на выявление СД 2-го типа для регистрации всех пациентов, имеющих данное заболевание.

Литература

- 1. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М. и др. Ретроспективное изучение распространенности сахарного диабета среди населения Республики Узбекистан // Журн. теорет. и клин. медицины. 2018. №3. С. 11-15.
- 2. Тахирова Ф.А., Назарова С.К., Айназарова З.А. и др. Состояние эндокринной службы в Республике Каракалпакстан // Журн. теорет. и клин. медицины. 2018. N2. С. 50-52.
- 3. Alieva A.V., Ismailov S.I., Rakhimova G.N. Epidemiology of diabetes and prediabetes in Uzbekistan: Screening results // Health Sci. J. 2018. Vol. 12, N06. P. 609.
 - 4. IDF Atlas. 3th edition. 2005.
 - 5. IDF Atlas. 8th edition. 2017.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

Тахирова Ф.А., Назарова С.К., Айназарова З.А., Хайдарова Ф.А., Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Алимов А.В., Бердыкулова Д.М., Хайдарова Г.А., Рахманкулов К.Х.

Приведены данные о распространенности сахарного диабета в Республике Каракалпакстан на основе конъюнктурного отчёт эндокринного диспансера Республики Каракалпакстан за 2018 год и данных кабинета статистики диспансера.

Ключевые слова: сахарный диабет, Республика Каракалпакстан, распространенность.



МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА ОЖИРЕНИЯ

Ходжаева Н.В., Хайдарова Ф.А., Латипова М.А.

СЕМИРИШ ТАРКАЛГАНЛИГИ ВА ХАФВ ОМИЛЛАРИ ТИББИЙ ВА ИЖТИМОИЙ ЖИХАТЛАРИ Ходжаева Н.В., Хайдарова Ф.А., Латипова М.А.

MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF PREVALENCE AND RISK FACTORS OF OBESITY

Khodjaeva N.V., Khaydarova F.A., Latipova M.A.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Шархланган мақола эпидемиология. Этиопатогенез, таснифи, хафв омиллари, семиришнинг ижтимоий жихатлари, семиришни даволашнинг асосий усуллари хакидаги ғояларга бағишланган.

Калит сузлар: ортиқча вазн, семириш, ижтимоий сабаблар, хавф омиллари.

The review article is devoted to modern ideas about epidemiology, etioratogenesis, classification, risk factors, and social aspects of obesity. The main methods of treatment of obesity are highlighted.

Key words: epidemiology, etioratogenesis, classification, risk factors, social aspects of obesity.

Ожирение относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний, характеризуется избыточным накоплением жировой ткани в организме и является одной из серьезнейших медико-социальных и экономических проблем современного общества. По данным экспертов ВОЗ, распространенность ожирения в мире соответствует масштабам эпидемии: в 2014 году 39% взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела, а 13% страдали ожирением [6,7].

Прогнозируется, что к 2050 году ожирением будут страдать 60% взрослых мужчин, 50% взрослых женщин и 25% детей, что делает США, Великобританию и большую часть Европы обществом, в основном страдающим ожирением [29].

Ожирение встречается у каждого третьего жителя США, почти половина европейцев имеют избыточную массу тела (54,5% мужчин и 40,8% женщин), а у каждого десятого диагностируют ожирение (14,0% мужчин и 11,5% женщин) [3,21,30].

По данным R. Dobbs и соавт. [18], ожирение является причиной около 5% смертей в мире, а глобальный экономический эффект составляет 2,0 т долл. США. Прямые медицинские расходы, связанные с избыточной массой тела и ожирением, по оценкам, составляют 5-10% от расходов на здравоохранение в США [32].

Эксперты ВОЗ установили, что ежегодно около 3,4 млн взрослых умирают в результате избыточной массы или ожирения [33].

У половины населения индустриально развитых стран, кроме Японии и Китая, выявляется избыточная масса тела. Ожирением в странах Европы страдают от 10 до 30% населения, а среди жителей США в возрасте от 20 до 74 лет – каждый третий. По данным Института питания РАМН, в России ожирение отмечается у 10-20% мужчин и 30-40% женщин трудоспособного возраста [9]. В Бразилии распространенность избыточной массы и ожирения, по данным

мета-анализа, составляет 45%. Примерно половина (45%) коренных бразильских взрослых имеют избыточную массу тела [15].

Более 50% из 671 млн лиц с ожирением в мире проживает в 10 странах – США, Китае, Индии, России, Бразилии, Мексике, Египте, Германии, Пакистане и Индонезии, и за проанализированные 33 года не выявлено страны, где эти показатели снижались бы [2].

Согласно данным официальной статистики, в настоящее время в Российской Федерации избыточную массу тела имеют 54% населения, из них 30% – это случаи ожирения [4,10].

Ранее исследования по распространённости ожирения в г Ташкенте были проведены Т.М. Мухамедовым (1994). По данным этого автора, распространенность избыточной массы тела в различных климато-географических зонах Узбекистана составляла от 2,2% (Кашкадарьинская область) до 8,3% (Андижанская область), при среднереспубликанском уровне 3,7% (умальчиков – 3,4%, у девочек – 3,9%) [8].

По данным Ш.Ш. Азимовой [1], частота встречаемости ожирения среди детей и подростков г. Ташкента в возрасте 6-18 лет составляет 4,1%, избыточной массы тела – 7,6%. Гендерных различий в распространенности ожирения не выявлено. Ожирение и избыточная масса тела достоверно чаще встречается среди лиц старше 10 лет.

По результатам проекта «Совершенствование системы здравоохранения (Здоровье-3)» в Узбекистане у половины (50,1%) населения выявлена избыточная масса тела (ИМТ ≥25 кг/м²), у пятой части (20,2%) – ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²). Доля женщин (25,4%) с ожирением статистически значимо больше, чем мужчин (15,7%). Среди обоих полов доля лиц с ожирением значительно увеличивается с возрастом: ожирение в группе 18-29 лет составляет 7,3%, в группе 30-44 лет – 22,9%, а в группе 45-64 лет – уже 38,7% [5].

Патогенез ожирения состоит в нарушении регуляции взаимных отношений между потреблением энергии и её расходом, что влияет на ежедневный энергетический баланс и в долгосрочной перспективе приводит к патологическому увеличению массы тела. Однако полученные в различных исследованиях результаты противоречивы и указывают на сложное взаимодействие между расходом энергии и ее получением с пищей, которые могут по-разному влиять на изменение массы тела у разных людей [12].

Ожирение повышает вероятность развития различных заболеваний, в частности болезней сердца, СД 2-го типа, обструктивного апноэ сна, некоторых видов рака и остеоартроза [14,23]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что общее и абдоминальное ожирение увеличивают распространенность этих заболеваний [16,19,25].

В 98% всех случаев ожирения причиной является энергетическая несбалансированность между калориями, поступающими в организм, и калориями, затрачиваемыми организмом. Вклад соматических и генетических нарушений, приводящих к ожирению, составляет только 2% [10,11].

Ожирение классифицируется как избыточная масса тела, общее ожирение, абдоминальное ожирение (АО), висцеральное ожирение и другие типы для оценки жировой массы тела. Степень и тип ожирения устанавливаются по таким параметрам как индекс массы тела, окружность талии (ОТ), отношение окружности талии к объему бедер (ОТ/ОБ), толщине кожной складки и биоимпедансу. Среди них ИМТ и ОТ являются основными критериями, которые были использованы для классификации ожирения. Соотношение ОТ/ОБ в большей степени ассоциируется с риском сердечно-сосудистых событий, чем ОТ [17]. Эти три параметра тесно связаны с болезнями и оцениваются как факторы риска. Известно, что причиной ожирения является сочетание факторов окружающей среды, в том числе чрезмерное потребление энергии с пищей, недостаточная физическая активность и генетическая предрасположенность. Недавнее исследование показало, что инерция вызывает увеличение шансов ожирения в 1,67 раза [20,28].

Распространенность общего ожирения, определяемая по ИМТ, у мужчин была выше, чем у женщин. Распространенность абдоминального ожирения по ОТ и ОТ/ОБ была одинаковой как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, распространенность общего ожирения была аналогична распространенности абдоминального ожирения по ОТ у мужчин, хотя она была относительно ниже, чем абдоминального ожирения по ОТ у женщин. Это подтверждает, что тип ожирения может отличаться в зависимости от пола [26]. Распространенность абдоминального ожирения по ОТ по мере увеличения возраста непрерывно повышалась независимо от пола. В то время как у женщин наблюдалась тенденция к увеличению распространенности общего и абдоминального ожирения с возрастом, распространенность общего ожирения у мужчин достигла максимума в группах среднего возраста и снижалась у пожилых. Этот

вывод указывает на то, что мужчины среднего возраста более склонны к общему ожирению, чем пожилые мужчины, в то время как пожилые женщины гораздо более подвержены общему и абдоминальному ожирению, чем женщины среднего возраста [22,24]. В исследовании Ү. Ваек и соавт. [14] пожилые женщины, как правило, имели более высокий уровень общего и центрального ожирения. Авторы предполагают, что это различие является результатом менопаузального статуса женщин-участниц. В других исследованиях также менопаузальный статус связывали с повышенным общим и абдоминальным ожирением из-за накопления распределения жира в организме стареющей женщины [27,34].

Основной движущей силой эпидемии ожирения и других неинфекционных заболеваний является нерегулируемый маркетинг нездоровой пищи и напитков. Кроме того, важным ключом к объяснению причин ожирения является тот факт, что бедные в экономическом отношении люди в наибольшей степени страдают от нездоровой пищи, в то время как обеспеченные люди могут позволить себе более качественную еду и менее подвержены так называемым расстройствам «цивилизации» [29,31].

А. Zamora-Кароог и соавт. [35] изучали литературу о факторах риска ожирения у американских индейцев и уроженцев Аляски всех возрастов. Установлено, что факторы риска развития ожирения варьируют в зависимости от возраста. У младенцев низкая масса при рождении, раннее прекращение грудного вскармливания, высокий ИМТ матери, наличие диабета у матери увеличивали риск детского ожирения. У детей и подростков заметную роль играют ожирение родителей, сидячий образ жизни и ограниченный доступ к фруктам и овощам, у взрослых – сидячий образ жизни, рацион с высоким содержанием жиров и углеводов

Обзор литературы по психологии здоровья, проведенный за пять десятилетий интенсивных исследований, позволяет предположить, что три основных кандидата являются причинами избыточной массы тела и ожирения: (1) негативное общественное восприятие большого размера тела и, как следствие, высокий уровень неудовлетворенности среди людей с постоянно увеличивающимся размером тела; (2) высокий уровень негативного аффекта в форме тревоги, депрессии и стресса, связанных с увеличением размера тела; и (3) эмоциональное потребление жирной и/или сладкой пищи и напитков, включая алкоголь [29].

Наиболее эффективными с точки зрения затрат были вмешательства, направленные на борьбу с эпидемией ожирения, такие как регулирование, связанное с рекламой нездоровых продуктов питания и напитков, маркировка продуктов питания и налоги на нездоровые продукты питания и напитки [13,29].

Показаниями к лечению лиц с лишней массой тела или ожирением являются:

- ИМТ ≥30 кг/м² (ожирение)
- ИМТ от 25 до 30 кг/м² (лишняя масса тела) при сопутствующих лишней массе заболеваниях (напри-

мер, гипертензия, сахарный диабет 2-го типа), наличии ожирения центральной части тела или заболеваниях, осложняемых лишней массой, а также высоком уровне психосоциального дискомфорта.

Основными целями при лечении ожирения являются:

- снижение массы тела у лиц с ИМТ от 25 до 35 кг/м2 на >5% от первоначального, а у лиц с ИМТ >35 кг/м 2 на >10% от первоначального;
- нормализация связанных с ожирением факторов риска;
- снижение риска развития связанных с ожирением заболеваний;
 - снижение риска раннего летального исхода;
- профилактика потери трудоспособности и раннего ухода на пенсию;
- уменьшение степени психосоциального дискомфорта;
 - повышение качества жизни.

Лица, страдающие ожирением, должны получать индивидуальные рекомендации по питанию, адаптированные к поставленным терапевтическим целям и профилю риска.

Для осуществления диетотерапии консультации по вопросам питания могут проводиться индивидуально или в группах. Групповые консультации обычно бывают более эффективными, чем индивидуальные. Чтобы снижение массы тела было эффективным, необходимо, чтобы продолжительность занятий физкультурой составляла >150 мин/неделю при уровне потребления энергии от 1200 до 1800 ккал/неделю.

Литература

- 1. Азимова III.III. Диагностика метаболического синдрома у детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением узбекской популяции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 2018. 50 с.
- 2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Рос. кардиол. журн. 2018. Т. 23, №6. С. 123-130.
- 3. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? // Пробл. эндокринол. 2016. Т. 62, №6. С. 33-39.
- 4. Бурков С.Е., Ивлева А.Я. Избыточный вес и ожирение проблема медицинская, а не косметическая // Ожирение и метаболизм. 2010. №3. С. 32-38.
- 5. Здоровье-3 Проект «Совершенствование системы здравоохранения (Здоровье-3)» Министерства здравоохранения и Всемирного банка, Всемирная организация здравоохранения, 2015 г. «Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Узбекистан» (STEPS BO3, 2014 г.): Отчет. Ташкент, Узбекистан.
- 6. Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Половозрастная эпидемиология ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, №2. – С. 17-22.
- 7. Мустафина С.В., Малютина С.К., Рымар О.Д. и др. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена по данным проспективного исследования в Сибири // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12, №4. С. 24-28.
- 8. Мухамедов Т.М. Изучение распространенности эндокринопатий и отклонений физического развития среди детей и подростков Узбекистана, разработка мер их профилактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, 1994. 42 с.
- 9. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Патогенетические

- аспекты ожирения и нарушения репродуктивной функции женщины // Акуш. и гин. 2006. №5. С.1-3.
- 10. Садыкова С.Н., Балберова О.В. Программа комплексной оценки функционального состояния организма у лиц с ожирением для мотивации снижения массы тела // Соврем. пробл. науки и образования. 2015. №1.
- 11. Шарманов Т.Ш., Тажибаев Ш.С., Балгимбеков Ш.А. Руководство по профилактике избыточной массы тела и ожирению. Алматы: ТОО М-АРИ, 2012. 84 с.
- 12. Шуклин Г.О., Шуклина А.А., Япаров А.Э. Роль энергетического баланса в патогенезе ожирения // Междунар. студ. науч. вестн. 2019. №1.
- 13. Ananthapavan J., Sacks G., Moodie M. et al. Economics of obesity Learning from the past to contribute to a better future // Int. J. Environ. Res. Publ. Health. 2014. Vol. 11, N^24 . P. 4007-4025.
- 14. Baek Y., Park K., Lee S., Jang E. The prevalence of general and abdominal obesity according to sasang constitution in Korea // BMC Compl. Altern. Med. 2014. Vol.14. P. 298.
- 15. Baldoni N., Aquino J., Alves G. et al. Prevalence of overweight and obesity in the adult indigenous population in Brazil: Asystematic review with meta-analysis // Diab. Metab. Syndr. 2019. Vol. 13. №3. P. 1705-1715.
- Syndr. 2019. Vol. 13, №3. P. 1705-1715.

 16. Booth M., Dobbins T., Okely A. et al. Trends in the prevalence of overweight and obesity among young Australians, 1985, 1997, and 2004 // Obesity. 2012. Vol. 15, №5. P. 1089-1095.
- 17. De Koning L., Merchant A., Pogue J., Anand S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies // Europ. Heart J. 2007. Vol. 28, №7. P. 850-856.
- 18. Dobbs R., Sawers C., Thompson F. et al. Overcoming Obesity: An Initial Economic Analysis. L.: McKinsey Global Institute, 2014.
- 19. Flegal K., Carroll M., Ogden C., Johnson C. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000 // J.A.M.A. 2002. Vol. 288, Nº14. P. 1723-1727.
- 20. Frayling T., Timpson N., Weedon M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity // Science. 2007. Vol. 316 (5826). P. 889-894.
- 21. Gallus S., Lugo A., Murisic B. et al. Overweight and obesity in 16 European countries // Europ. J. Nutr. 2014. Vol. 54, N95. P. 679-689.
- 22. Gutiérrez-Fisac J., Guallar-Castillyn P., Leyn-Mucoz L. et al. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study // Obes. Rev. 2012. Vol. 13, N $^{\circ}4$. P. 388-392.
- 23. Haslam D., James W. Obesity // Lancet. 2005. Vol. 366 (9492). P. 1197-1209.
- 24. Hosseinpanah F., Barzin M., Eskandary P. et al. Trends of obesity and abdominal obesity in Tehranian adults: a cohort study // BMC Publ. Health. 2009. Vol. 9, Nº1. P. 426.
- 25. Janghorbani M., Amini M., Willett W. et al. First nationwide survey of prevalence of overweight, underweight, and abdominal obesity in Iranian adults // Obesity. 2012. Vol. 15, №11. P. 2797-2808.
- 26. Khang Y., Yun S: Trends in general and abdominal obesity among Korean adults: findings from 1998, 2001, 2005, and 2007 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys // J. Korean Med. Sci. 2010. Vol. 25, №11. P. 1582-1588.
- 27. Kim H., Park J., Ryu S., Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 // Diab. Care. 2007. Vol. 30, №3. P. 701-706.
- 28. Kushner R., Bessesen D. Treatment of the Obese Patient. New Jersey: Humana Press, 2007.
- 29. Marks D. Homeostatic theory of obesity // Health Psychol. Open. 2015. Vol. 2, №1.
- 30. Ogden C., Carroll M., Lawman H. et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014 // J.A.M.A. 2016. Vol. 315 (21). P. 2292-2299.

- 31. Stuckler D., McKee M., Ebrahim S. et al. Manufacturing epidemics: The role of global producers in increased consumption of unhealthy commodities including processed foods, alcohol, and tobacco // PLoS Med. 2012. Vol. 9, N° 6. P. 695.
- 32. Tsai A., Williamson D., Glick H. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: A quantitative systematic review / /Obesity Rev. 2011. Vol. 12, N^0 1. P. 50-61.
- 33. World Health Organization (WHO) Obesity and overweight. Fact Sheet No 311. 2014 Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
- 34. Yadav S., Boddula R., Genitta G. et al. Prevalence & risk factors of pre-hypertension & hypertension in an affluent north Indian population // Indian J. Med. Res. 2008. Vol. 128, №6. P. 712-720.
- 35. Zamora-Kapoor A., Sinclair K., Nelson L. et al. Obesityrisk factors in American Indians and Alaska Natives: a systematic review // Public Health. 2019. Vol. 174. P. 85-96.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА ОЖИРЕНИЯ

Ходжаева Н.В., Хайдарова Ф.А., Латипова М.А.

Обзорная статья посвящена современным представлениям об эпидемиологии, этиопатогенезе, классификации, факторах риска, социальных аспектах ожирения. Освещены вопросы основных методов лечения ожирения.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, социальные причины, факторы риска.



38 ISSN 2181-7812 www.tma-journals.uz

ТИРЕОИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ

УДК: 616.441-008.6-089.5

ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алимджанов Н.А., Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Рахманкулов К.Х., Муратов Т.Ф., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К.

ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗДА ЎТКАЗИЛАДИГАН ЖАРРОХЛИК АМАЛИЁТЛАРИДА АНЕСТЕЗИОЛОГИК ХАВФЛАРНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Алимджанов Н.А., Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Рахманкулов К.Х., Муратов Т.Ф., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К.

FEATURES OF ANESTHESIOLOGICAL RISKS IN THE SURGERY OF THE THYROID GLAND

Alimdjanov N.A., Ismailov S.I., Uzbekov K.K., Rakhmankulov K.Kh., Muratov T.F., Omildjonov M.N., Uzbekov R.K.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Қалқонсимон без жарроҳлигининг қанчалик ривожланганлигига қарамай, анестезиологик ёрдам ва хафвлар хали яхши ўрганилмаган. Шу холатлардан келиб чиқган холда 2014-йилдан 2018- йилгача ўтказилган жарроҳлик амалиётлари ўрганилди. Жарроҳликнинг мураккаблиги ва оғирлиги ўрганилди. Операция давридаги ва операциядан кейинги асоратларни келтириб чиқарувчи касалликлар частотаси ўрганилди. Анестезия давридаги асоратлар тахлил қилинди, уларнинг айрим касалликлардаги ўзига хослиги аниҳланди. Тахмин ҳилинган асоратлар бахоланди. Кўрсатиладиган ёрдамни яхшилаш учун клиник тавсиялар ишлаб чиҳилди.

Қалит сўзлар: қалқонсимон без жаррохлиги, анестезиологик хавфи.

Despite the high surgical activity in the treatment of thyroid abnormalities, the issue of the features of anesthesia and anesthetic risks is not well sanctified. Therefore, 3881 surgical interventions on the thyroid gland were analyzed retrospectively from 2014 to 2018. Evaluated the complexity of the operations, their nature and volume. The frequency of occurring concomitant pathologies that developed complications in the intra- and postoperative periods is considered. Complications during anesthesia were analyzed, their specificity for certain pathologies was revealed. Estimated accuracy of prediction of complications. Relevant clinical recommendations are given to improve the care provided.

Key words: thyroid surgery, anesthetic risk.

На сегодняшний день отделением эндокринной хирургии РСНПМЦ эндокринологии проводится порядка 900 хирургических вмешательств на щитовидной железе в год. Учитывая значительную сложность, высокую степень риска развития интра- и послеоперационных осложнений данного типа хирургических вмешательств, тактика обеспечения анестезиологического пособия имеет ряд особенностей [1,2]. Особенного внимания требуют случаи, сопровождающиеся синдромом тиреотоксикоза, гипотиреоза, сочетание тиреоидной и экстратиреоидной патологий (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, первичный и вторичный гиперпаратиреоз), а также случаи, сопровождающиеся нарушением анатомии органов шеи [4].

В определенный период времени предпочтение отдавалось местной анестезии, но данный метод имеет ряд серьезных недостатков. Так, отсутствие мышечной релаксации приводило к повышению рисков повреждения ветвей блуждающего нерва на этапе гемостаза у пациентов с кардиологической патологией, особенно старшей возрастной группы, – к

дестабилизации гемодинамики и развитию осложнений вплоть до инфаркта миокарда [3].

В современной практике используются методики мультимодального воздействия на базе тотальной внутривенной и ингаляционной анестезии. Мультимодальный подход подразумевает многоуровневую, многоцелевую антиноцицепцию, при которой максимум эффекта (за счёт синергизма или суммации действия) сочетается с минимумом побочных проявлений. Оптимизация предоперационной подготовки и интраоперационного обезболивания позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы на современном этапе развития эндокринной хирургии. Необходимо также оснащение операционных блоков современным оборудованием для безопасного обеспечения проходимости дыхательных путей при деформирующих формах зоба, поддержания оптимальной и гибкой вентиляции легких [4,5].

Цель исследования

Ретроспективный анализ произошедших за последние 5 лет изменений в методиках предоперационной подготовки, интраоперационного ведения и послеоперационного интенсивного мониторинга больных, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы. Разбор случаев возникших осложнений на всех этапах ведения. Рекомендации по дальнейшему улучшению качества оказываемой помощи в данной сфере.

Материал и методы

Проанализировано 3881 хирургическое вмешательство на щитовидной железе за последние 5 лет. Разделение по поводам вмешательства приведено в таблице 1.

Таблица 1 Диагнозы и количество хирургических вмешательств в 2014-2018 гг.

Диагноз	Количество проведенных вмешательств	Случаи гигант- ских размеров Struma Magna
Болезнь Грейвса	332	32
Многоузловой и смешан- ный токсический зоб	285	76
Токсическая аденома щи- товидной железы	45	
Многоузловой зоб	1346	4
Смешанный и узловой зоб	1486	
Рак щитовидной железы	387	1

Все проведенные операции разделены по объему вмешательств (табл. 2).

Таблица 2 Характер и объем хирургических вмешательств в 2014-2018 гг.

Характер и объем хирурги- ческого вмешательства	Количество операций
Тотальная тиреоидэктомия	2228
Субтотальная тиреоидэктомия	40
Гемиструмэктомия	636
Расширенная резекция с узлом	847
Экономная резекция	48
Тотальная тиреоидэктомия с лимфо- диссекцией	82

Выявленные случаи интра- и послеоперационных осложнений представлены в таблице 3.

Таблица 3 Количество интра- и послеоперационных осложнений

Вид осложнения	Кол-во случаев, абс. (%)
Транзиторный парез ветвей блуждающего нерва односторонний	46 (1,2)
Транзиторный парез ветвей блуждающего нерва двухсторонний	18 (0,5)
Парез / паралич ветвей блуждающего нерва односторонний	4 (0,1)
Парез / паралич ветвей блуждающего нерва двусторонний	3 (0,008)
Интраоперационное кровотечение	4 (0,1)

Послеоперационное кровотечение	2 (0,05)
Транзиторный послеоперационный гипо- паратиреоз	52 (1,3)
Послеоперационный гипопаратиреоз	6 (0,16)
Острая декомпенсация тиреоидного статуса (тиреотоксический криз)	3

Проанализированы сопутствующие экстратиреоидные осложнения, не явившиеся абсолютным противопоказанием к проведению вмешательств, выявленные на этапе предоперационной подготовки (табл. 4).

Таблица 4 Сопутствующие экстратиреоидные осложнения

Вид сопутствующей патологии	Количество
Гипертоническая болезнь	1388
Ишемическая болезнь сердца	871
Хроническая сердечная недостаточность	124
Сахарный диабет	144
Гиперпаратиреоз	3

Во всех случаях выполнялось анестезилогическое пособие. В большинстве случаев это была многокомпонентная тотальная внутривенная анестезия с ассистированным дыханием, реже с сохранением спонтанного дыхания. В последнее время широко используется методика ингаляционной анестезии. Все больные были в предоперационный период осмотрены анестезиологом, разделение по группам анестезиологического риска представлено в таблице 5. Следует отметить, что Е-категория – это больные, прооперированные по поводу послеоперационного кровотечения [6].

Таблица 5 Разделение по группам анестезиологического риска по ASA

Степень риска по ASA	Количество	Е-неотложность
I	2112	
II	1740	1
III	28	1
IV	1	
V		
VI		

Учитывая высокую частоту случаев, когда увеличение щитовидной железы либо изменение ее структуры приводит к значительным изменениям анатомии органов шеи, особое внимание обращали на прогнозирование трудной интубации, в том числе на оценку визуализации по Mallampati. Необходимо также определение деформации и сужения трахеи, вовлеченности пищевода и крупных сосудов. Выявить это позволяет проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии органов шеи. Абсолютным показанием к проведению данного исследования является увеличение зоба до гигантских размеров – Struma Magna. Данные о частоте прогностически трудной интубации по совокупности тестов и предикторов представлены в таблице 6 [7-10].

В большинстве проанализированных случаев для обеспечения проходимости дыхательных путей использовался метод прямой ларингоскопии. Но в случае, когда прямая ларингоскопия прогностически не даст возможности интубировать трахею, необходимо использовать гибкую эндоскопию (применялась в 5 случаях).

Таблица 6 Спрогнозированная трудная интубация. Сужение просвета трахеи по данным рентгенографии, КТ и МРТ

Прогностически трудная интубация	887
Сужение просвета трахеи более чем на 50%	152
Сужение просвета трахеи более чем на 30%	
Смещение трахеи более чем на 1,5 см от центральной линии	923

Подготовка к хирургическому лечению зоба, сопровождающегося синдромом тиреотоксикоза требует, предварительной подготовки с использованием антитиреоидных препаратов. Сложность заключается в том, что применяемые для ингибирования биосинтеза тиреоидных гормонов тиреостатические препараты (тионамиды, препараты метилмеркаптоимидазола, препараты тиомочевины), имеют ряд дополнительных эффектов, а именно, повышают активацию синтеза и выделения гипофизом тиреотропного гормона, что сопровождается гиперплазией щитовидной железы и усилением ее васкуляризации. Этот эффект нивелируется назначением концентрированного раствора йодида калия, но только после выведения больного из состояния гипертиреоза, непосредственно в период перед хирургической операцией [11-13].

За изучаемый период наблюдалось 4 случая прорастания ткани щитовидной железы в просвет трахеи при установленном раке щитовидной железы.

Также не до конца изученным остается вопрос о фармакодинамике и фармакокинетике препаратов, в том числе опиоидных анальгетиков, гипнотиков и миорелаксантов в условиях гипотиреоза.

Установлено 3 случая не выполненной интубации трахеи методом прямой ларингоскопии. В 2 случаях причиной явилось сочетание зоба гигантского размера с плохой визуализацией по Cormack IV степени, в одном – сочетание Cormack IV степени с ограниченной подвижностью в атланто-акципитальном сочленении и челюстном суставе.

Летальных исходов на операционном столе не было.

Обсуждение

Проанализировано 3881 хирургическое вмешательство на щитовидной железе. В каждом случае проводилось анестезиологическое пособие. В большинстве случаев больные находились на ассистированном дыхании, из них было 905 трудных интубаций, 887 из которых были спрогнозированы. Учитывая, что каждый случай неудачной интубации трахеи потенциально может закончиться гибелью больного, необходимо доведение точности прогнозирования данного осложнения до абсолютной.

Таким образом, на догоспитальном этапе и в предоперационном периоде необходимо проведение КТ или МРТ исследования органов шеи в случаях зобов гигантского размера, рака щитовидной железы с метастазами, у больных с прогностически трудными дыхательными путями по экстратиреоидным критериям. Сведение к минимуму вероятности неудачной интубации возможно при оснащении операционных блоков современными видеоларингоскопами и фиброскопами.

Анализ случаев интраоперационных хирургических осложнений демонстрирует относительно низкий уровень развития их в практике данного отделения [14-16]. Но тем не менее, следует помнить, что данная область хирургии характеризуется специфическими осложнениями, которые могут приводить к развитию острой дыхательной недостаточности в ближайший послеоперационный период. Подготовка к экстубации трахеи после выполненной тотальной или субтотальной тиреоидэктомии (58,4% от общего количества операций) должна включать в себя готовность к экстренному обеспечению проходимости дыхательных путей, в том числе и хирургическим методом.

Развитие тиреотоксического криза отмечалось в 2 случаях, несмотря на компенсацию синдрома тиреотоксикоза в предоперационном периоде. Лечение проводилось согласно стандартам.

Анализ показал высокую частоту сопутствующих кардиологических патологий, зачастую они сочетаются с эндокринной кардиомиопатией при токсических формах зоба.

Таким образом, для минимизации анестезиологических рисков при операциях на щитовидной железе необходимо совершенствовать материально-техническую базу. Использование современных методик исследования на догоспитальном этапе, мониторирование на всех уровнях во время и после операции.

Выявлена необходимость в проведении исследования о влиянии тиреоидного статуса на метаболизм используемых для проведения анестезиологического пособия лекарственных средств.

Литература

- 1. Abbas G., Dubner S., Heller K.S. Re-operation for bleeding after thyroidectomy and parathyroidectomy // Head Neck. 2001. Vol. 23ω P. 544-546.
- 2. Ansaldo G.L., Pretolesi F., Varaldo E. et al. Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistances during preoperative treatment with Lugol's iodide solution in patients with diffuse toxic goiter // J. Amer. Coll. Surg. 2000. Vol. 191. P. 607-612.
- 3. Bahn R.S., Burch H.B. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // Thyroid. 2015. Vol. 21, №6. P. 593-646.
- 4. Brioni J.D., Shane V. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics // J. Anesth. 2017. Vol. 31, N° 5. P. 764-778.
- 5. Chahardahmasumi E., Salehidoost R., Amini M. Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy // Adv. Biomed. Res. 2019. Vol. 8. P. 14.

- 6. Erbil Y., Ozluk Y., Giriş M. et al. Effect of Lugol solution on thyroid gland, blood flow and micovessel density in patients with Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 2182-2189.
- 7. Fitz-Henry J. The ASA classification and perioperative risk // Ann. R Coll. Surg. Engl. 2011. Vol. 93, №3. P. 185-187.
- 8. Gao B., Tian W., Jiang Y. Perioperative Treatment of Giant Nodular Goiter // Int. J. Med. Sci. 2012. Vol. 9, N^9 . P. 778-785.
- 9. Kaur H., Parkash A. Kataria Airway Considerations in Case of a Large Multinodular Goiter // Anesth. Essays Res. 2017. Vol. 11, №4. P. 1097-1100.
- 10. Klein I., Ojamaa K. Editorial: thyroid hormone targeting the heart // Endocrinology. 2001. Vol. 142, №1. P. 11-12.
- 11. Kumar H., Saini M. Massive multinodular goiter with stridor // Indian J. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 16, $N^{0}4$. P. 664-665.
- 12. Nada A., Ahmed A.M. A Giant Euthyroid Endemic Multinodular Goiter with No Obstructive or Compressive Symptoms // Case Rep. Med. 2011. Vol. 201.
- 13. Röher H.D., Goretzki P.E., Hellmann P., Witte J. Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy // Chirurg. 1999. Vol. 70. P. 999-1010.
- 14. Rosato L., Avenia N., Bernante P. et al. Complications of thyroid surgery: Analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years // Wld J. Surg. 2004. Vol. 28. P. 271-276.
- 15. Sosa J.A., Bowman H.M., Tielsch J.M. et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy // Ann. Surg. 1998. –Vol. 228. P. 320-330.

16. Umesh G. Difficult airway: Challenges, phobias and options // Indian J. Anaesth. – 2017. – Vol. 61, №8. – P. 611-613.

ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИХ РИ-СКОВ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алимджанов Н.А., Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Рахманкулов К.Х., Муратов Т.Ф., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К.

Несмотря на высокую хирургическую активность в сфере лечения патологий щитовидной железы, вопрос особенностей анестезиологического пособия и анестезиологических рисков освещен недостаточно хорошо. ретроспективно проанализировано 3881 хирургическое вмешательство на щитовидной железе, выполненное в 2014-2018 гг. Оценена сложность проводимых операций, их характер и объем. Рассмотрена частота встречающихся сопутствующих патологий, развившихся осложнений в интра- и послеоперационный периоды. Разобраны осложнения при проведении анестезиологического пособия, выявлена их специфичность для определенных патологий. Оценена точность прогнозирования осложнений. Даны соответствующие клинические рекомендации, направленные на улучшение оказываемой помощи.

Ключевые слова: хирургия щитовидной железы, анестезиологический риск.



ПРИОБРЕТЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Исмаилов С.И., Джафарова П.Б., Джураева А.Ш.

БОЛАЛАРДА ВА ЎСМИРЛАРДА ОРТТИРИЛГАН ГИПОТИРЕОЗ

Исмаилов С.И., Джафарова П.Б., Джураева А.Ш.

ACQUIRED HYPOTHYROIDISM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Ismailov S.I., Djafarova P.B., DjuraevaA.Sh.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкентский институт усовершенствования врачей

Қалқонсимон без фаолияти сусайишининг асосий сабаблари йод танкислиги худудларида йод етишмаслиги ва аутоиммун тиреоидит бўлиб ҳисобланади. Болалар ва ўсмирларда тиреоид гормонларнинг етишмаслиги жисмоний ва ақлий саломатликнинг зарарланиши, шунинигдек, ўсиб келаётган организмнинг иммун тизими сустлашишига олиб келиши мумкин. Ўзбекистон Республикасида 2007 йилдаги "Йод танкислиги ҳасталиклари профилактикаси туғрисидаги" қонун асосида қилинаётган чора-тадбирларга қарамай, бу муаммо тўлик ечимини топаолмади.

Калит сўзлар: гипотиреоз, когнитив узгаришлар, жисмоний ривожланиш, гормонал ўринбосар терапияси.

The main causes of reduced thyroid function are iodine deficiency in iodine-deficient regions and autoimmune thyroiditis. A lack of thyroid hormones in children and adolescents can lead to physical and mental health problems as well as weakened immune system of the growing body. Despite the measures taken in the Republic of Uzbekistan in accordance with the law of 2007 on the prevention of iodine deficiency disorders, this problem remains not fully resolved. **Key words:** hypothyroidism, cognitive changes, physical development, hormone replacement therapy.

Гипотиреоз – это синдром, развивающийся вследствие стойкого дефицита гормонов щитовидной железы в организме. Может быть врожденным или приобретенным; по локализации поражения различают:

- первичный (патологический процесс в щитовидной железе (ШЖ)) в 95% случаев;
 - вторичный (поражение в области гипофиза);
- третичный (патологический процесс на уровне гипоталамуса) [6].

Частота манифестного гипотиреоза в детской популяции составляет около 0,15%, причем у девочек он встречается в 2,8 раза чаще. Однако относительно невысокий показатель объясняется низким уровнем выявляемости и диагностики данного патологического состояния вследствие вариабельности и малоспецифичности его симптомов [8].

Одной из основных причин снижения функции щитовидной железы является недостаток йода в йоддефицитных регионах (особенно в странах Африки и Юго-Восточной Азии). В США гипотиреоз вследствие йоддефицита встречается достаточно редко - приблизительно у 10% от всего населения [17,20,23]. В 2014 г. в России было зарегистрировано 256533 детей в возрасте 0-14 лет с патологиями щитовидной железы, из которых более половины (136403) были с эндемическим зобом, связанным с йодной недостаточностью. У подростков 15-17 лет доля тиреоидной патологии среди болезней эндокринной системы составляла около 49%, половина из зарегистрированных пациентов имела эндемический зоб [2]. Последние исследования, проведенные в Узбекистане в 2016 году, показали, что среди 39605 обследованных школьников диффузный зоб І

степени обнаружен у 20,5%, диффузный зоб II степени – у 7,9%. Распространенность эндемического зоба составляла 28,6% [5].

Еще одной причиной гипотиреоза у детей и подростков является аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото). Частота его встречаемости у детей колеблется от 1 до 2% в соотношении 4:1, преимущественно у девочек [1,13]. Около 50% случаев имеет семейный анамнез аутоиммунных тиреоидных заболеваний. Приобретенный гипотиреоз может возникнуть после получения лучевой терапии злокачественных новообразований в области головы и шеи, в результате иррадиации всего тела при подготовке к пересадке костного мозга, а также при приеме некоторых лекарств, в состав которых входят лития карбонат или цитрат, гидрохлорид амиодарона, антиэпилептические средства и ингибиторы тирозинкиназы [15,16,18].

Известно действие тиреоидных гормонов:

- ЦНС: стимулируют миграцию и созревание нервных клеток;
- сердечно-сосудистая система: учащают частоту сердечных сокращений, стимулируют сердечный выброс и кровоток;
 - ЖКТ: стимулируют перистальтику кишечника;
- липидный метаболизм: стимулируют липопротеинлипазу и рецепторы ЛПНП; способствуют окислению жирных кислот;
- рост: стимулируют синтез гормона роста, ремоделирование кости;
- метаболизм углеводов: способствуют проникновению глюкозы в инсулин-зависимые клетки, стимулируют глюконеогенез [19].

В разные возрастные периоды эффекты тиреоидных гормонов играют определенную роль. В период детства и пубертата под их влиянием происходит продолжение созревания внутренних органов, стимуляция роста и физического развития, становление репродуктивной системы [9]. Гипотиреоз может дебютировать большим количеством синдромов, выраженность которых может варьировать, а выявляемые симптомы крайне неспецифичны. Синдром гипотиреоза может имитировать различные нетиреоидные заболевания, что связано с полиорганностью поражений, обнаруживаемых в условиях дефицита гормонов щитовидной железы.

Данная патология может привести, в том числе, к многочисленным поражениям нервной системы. Это объясняется высокой чувствительностью нервной системы к дефициту тиреоидных гормонов [3,7]. Известно, что уже на ранних стадиях гипотиреоза формируется широкий спектр неврологических синдромов, которые часто доминируют в клинической картине заболевания [3]. В патогенезе когнитивных расстройств у пациентов с гипотиреозом определенное значение придается нейротрансмиттерным нарушениям, обусловленным влиянием гормонов щитовидной железы на ацетилхолинергическую систему [3,22]. Патогенетическое значение имеют также снижение мозгового кровотока, церебральная гипоксия, отек головного мозга и гипонатриемия. Влияние гормонов щитовидной железы на электролиты и артериальное давление осуществляется через ретикулярную активирующую систему. Даже незначительное снижение уровня гормонов щитовидной железы в крови может приводить к выраженным когнитивным нарушениям [10]. В тяжелых случаях больные становятся апатичными, скорость психических процессов резко снижается, замедляется речь. В нейропсихологическом статусе, помимо нарушений памяти и внимания, выявляются расстройства конструктивного праксиса и зрительно-пространственных функций [4].

При приобретенном гипотиреозе у детей задержки умственного развития может не наблюдаться, однако отмечается замедление роста и отставание костного возраста. У подростков клинические признаки гипотиреоза могут проявляться медленным физическим развитием, быстрой утомляемостью, плохой успеваемостью в школе, запорами, сухостью кожи, выпадением волос, ломкостью ногтей, непереносимостью холода и снижением аппетита. Важно подчеркнуть, что для гипотиреоза ожирение нехарактерно. У девочек может наблюдаться нерегулярный менструальный цикл. Если гипотиреоз остается нелеченым, через некоторое время могут произойти более значительные изменения: кожа становится шероховатой, бледной или желтоватой за счет накопления каротина. Может возникнуть микседема из-за высокой концентрации мукополисахаридов в клетках подкожной ткани и в других тканях. Движения и костно-сухожильные рефлексы замедлены. У некоторых детей с тяжелым гипотиреозом наблюдается мышечная псевдогипертрофия, которая может перейти в кардиомегалию.

Происходят и другие эндокринные изменения. У одних подростков наблюдается отставание в половом развитии, у других – признаки преждевременного полового развития [12,14,21]. Возможно, это связано со снижением секс-связывающего глобулина (глобулина, связывающего половые стероиды). В дальнейшем, при отставании лечения, развивается гипертрофия тиреотрофов с увеличением в объеме гипофиза и турецкого седла [21].

Что касается соматического здоровья, то предполагают, что увеличение количества многих острых и хронических заболеваний на территориях с йоддефицитом обусловлено значительной распространенностью субклинического гипотиреоза. У детей на фоне гипотиреоза отмечается повышение частоты заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, ангинами, пневмонией, что вызвано угнетением гуморальных и клеточных факторов неспецифической защиты. При этом инфекционный процесс отличается тяжестью течения, склонностью к рецидивам, замедлением иммунного ответа на бактериальную или вирусную инфекцию [11].

Диагностика. Зоб является типичным, но неспецифическим признаком приобретенного гипотиреоза. Для оценки увеличения щитовидной железы используется классификация ВОЗ 2001 года.

У детей при подозрении на гипотиреоз должны быть определены уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т4) в плазме крови. Уровни трийодтиронина и реверсивного Т3 в очень редких случаях помогают в постановке диагноза, поэтому их определение нецелесообразно. Тиреоидсвязывающие белки (тироксин-связывающий глобулин, транстиретин, альбумин) влияют на уровень общего Т4. Поэтому определение уровня свободного Т4 является наиболее достоверным показателем гормонального статуса пациента [16].

Дети с первичным гипотиреозом, как правило, имеют высокий уровень тиреотропного гормона и низкий уровень свободного Т4. Повышенный уровень ТТГ и нормальный уровень свободного Т4 говорит о субклиническом гипотиреозе (ТТГ до 10 мМЕ/л). Значительное число пациентов со временем достигают нормального тиреоидного статуса; тем не менее, наличие зоба и/или высокого уровня АТ-ТПО связано с высоким риском прогрессирования субклинического гипотиреоза в манифестный (уровень ТТГ >10 мМЕ/л) [16].

Лечение. Препаратами выбора лечения приобретенного гипотиреоза являются таблетки левотироксина. Принимают один раз в день, утром натощак за 30-60 минут до приема пищи, избегая при этом одновременного приема препаратов кальция, железа, соевых продуктов. Выбор дозы левотироксина зависит от площади поверхности тела (100 млг/м²/сут), либо от возраста и массы тела пациента (табл. 1).

Таблица 1 Рекомендуемая доза левотироксина [15]

Возраст	Доза, мкг/кг/день
0-3 мес.	10-15
3-12 мес.	6-10
1-3 лет	4-6
3-10 лет	3-5
10-16 лет	2-4
17 лет и старше	1,6

Повторное определение уровня ТТГ и свободного Т4 должно быть проведено через 6-8 недель после начала терапии. После установления терапевтической дозы тиреоидная функция должна проверяться каждые 4-6 месяцев, пока ребенок не достигнет определенного возраста для повторной коррекции дозы, и через 6-8 недель после изменения дозы левотироксина. Целью лечения является поддержание клинического и биохимического эутиреоза и нормальный линейный рост ребенка и подростка в соответствии с его возрастом [24].

Лечение и профилактика гипотиреоза, вызванного йоддефицитом, заключается в приеме йодсодержащих препаратов согласно возрасту и функциональному состоянию организма (табл. 2).

Таблица 2 Ежедневная потребность в йоде для лиц разного контингента согласно рекомендациям ВОЗ

L'overvenove	Суточная		
Контингент	норма йода, мкг		
Дети младшего возраста (0-59 мес.)	90		
Дети школьного возраста (6-12 лет)	120		
Подростки и взрослые (с 12 лет)	150		
Беременные и кормящие грудью	250		

Раннее выявление и лечение гипотиреоза у детей и подростков на сегодняшний день является актуальной задачей. Большой объем информации, который ребенок постоянно получает, требует значительного напряжения когнитивных способностей и умственных ресурсов организма. Поэтому очень важно контролировать соматические и гормональные показатели в период роста и полового созревания. Основная роль в выявлении приобретенного гипотиреоза возлагается на педиатров и детских эндокринологов первичного звена здравоохранения. Несмотря на проводимые меры в соответствии с законом от 2007 г. РУз «О профилактике йоддефицитных заболеваний», большая часть детей и подростков остаются в состоянии йодного дефицита, субклинического или манифестного гипотиреоза. Изменения, вызванные патологией щитовидной железы, могут привести к необратимым нарушениям физического развития и выраженному снижению когнитивных способностей, увеличению частоты асоциальных форм патологического поведения у детей и подростков. Пациентам с заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимся снижением гормональной функции, трудно учиться в школе, осваивать новые знания и навыки, формировать отношения с педагогами и сверстниками. Решение данной проблемы приведет к улучшению соматического статуса и умственных способностей, а значит и к значительному повышению интеллектуального национального потенциала подрастающего поколения.

Литература

- 1. Алимова И.Л., Лабузова Ю.В. Маски тяжелого гипотиреоза у детей дошкольного возраста // Пробл. эндокринол. 2017. Т. 63. С. 117-120.
- 2. Герасимов Г.А. Печальная статистика // Клин. и экспер. тиреоидол. 2015. Т. 11, N24. С. 2-12.
- 3. Дамулин И.В., Оразмурадов Г.О. Неврологические нарушения при гипотиреозе // Журн. неврол. и психиатр. 2011. Nº3. C. 82-86.
- 4. Жарикова А.В. Неврологические и метаболические нарушения при гипотиреозе // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. 2013. Т. 1, №9. С. 94-102.
- 5. Исмаилов С.И. и др. Синдром гипотиреоза: Клин. руководство по эндокринологии. Ташкент, 2018. С. 338-347.
- 6. Исмаилов С.И., Рашитов М.М. Результаты эпидемиологических исследований распространенности йоддефицитных заболеваний в Республике Узбекистан // Междунар. эндокринол. журн. 2017. Т. 13, №3. С. 197-199.
- 7. Калинин А.П., Котова С.В., Карпенко А.А. Неврологические маски гипотиреоза у взрослых. Патогенез, клиника, диагностика // Клин. мед. 2003. №10. С. 58-62.
- 8. Маменко М.Е. Гипотиреоз у детей // Дитячий лікар. 2013. \mathbb{N}^2 (24). C. 32-39.
- 9. Никитина И.Л. Детская эндокринология: Учеб. пособие. Ростов н/Д: Феникс, 2006. С. 79-80.
- 10. Пизова Н.В. Когнитивные нарушения при распространенных и редких соматических заболеваниях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. Т. 7, №3. С. 86-92.
- 11. Щеплягина Л.А., Лебедева У.М. Опыт применения у детей витаминно-минерального комплекса, содержащего йод // Педиатрия. 2012ю Т. 86, №5.
- 12. Baranowski E., Hogler W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk Grumbach syndrome // Europ. J. Endocrinol. 2012. Vol. 166, №3. P. 537-542.
- 13. De Vries L., Bulvik S., Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up // Arch. Dis. Child. 2009. Vol. 94, №1. P. 33-37.
- 14. Hanley P., Lord K., Bauer A.J. Thyroid Disorders in Children and Adolescents // J.A.M.A. Pediatr. 2016. Vol. 170, N010. P. 1008-1019.
- 15. Hoang T.D., Mai V.Q., Clyde P.W., Shakir M.K. Over-the-counter-drug-induced thyroid disorders // Endocrinol. Pract. 2013. Vol. 19, №2. P. 268-274.
- 16. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J. et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement // Thyroid. 2014. Vol. 24, №12. P. 1670-1751.
- 17. Karavanaki K., Kakleas K., Paschali E. et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) // Horm. Res. 2009. Vol. 71, N94. P. 201-206.
- 18. Kundra P., Burman K.D. The effect of medications on thyroid function tests // Med. Clin. North Amer. 2012. Vol. 96, N^2 . P. 283-295.
- 19. Precocious Puberty: An Unusual Presentation of Hypothyroidism // Int. J. Pediatr. 2013. Vol. 1, Issue 2. P. 51-54.
- 20. Sattar N., Lazare F., Kacer M. et al. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease // J. Pediatr. 2011. Vol. 158, Nº2. P. 272-275.
- 21. Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment // J. Pediatr. (Rio J). 2007. Vol. 83, №5 (Suppl). P. S209-216.
 - 22. Smith J.W., Evans A.T., Costall B., Smythe J.W. Thyroid hor-

mones, brain function and cognition: a brief review // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2002. – Vol. 26, Nº1. – P. 45-60.

23. Uncu S., Yaylı S., Bahadır S. et al. Relevanceof autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo // Int. J. Dermatol. – 2011. – Vol. 50, N^2 . – P. 175-179.

24. World Health Organization (WHO). Goiter as a Determinant of the Prevalence and Severity of Iodine Deficiency Disorders in Populations. – Geneva, Switzerland: WHO, 2014.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Исмаилов С.И, Джафарова П.Б., Джураева А.Ш. Основными причинами снижения функции щитовидной железы являются недостаток йода в йоддефицитных регионах и аутоиммунный тиреоидит. Недостаток тиреоидных гормонов у детей и подростков может привести как к поражению физического и умственного здоровья, так и к ослаблению иммунной системы растущего организма. Несмотря на проводимые меры в РУз в соответствии с законом от 2007 г. «О профилактике йоддефицитных заболеваний», эта проблема до конца не решена.

Ключевые слова: гипотиреоз, когнитивные изменения, физическое развитие, заместительная гормональная терапия.



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С НЕОНАТАЛЬНЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Муратова Ш.Т.

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASIDA NEONATAL TYREOTOKSIKOZ BILAN XASTALANGAN BOLALAR-INING KLINIK XOLATINI XUSUSIYATLARI

Muratova Sh.T.

FEATURES OF THE CLINICAL STATUS OF CHILDREN WITH NEONATAL TYREOTOXICOSIS IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Muratova Sh.T.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Maqsad: tugʻma tirotoksikoz bilan boʻlgan bolalarning neonatal davrining xususiyatlarini oʻrganish. Materiallar va uslublar: Neonatal tireotoksikozli (TNT) 17 nafar bola va endokrin patologiyasi boʻlmagan shu yoshdagi 22 nafar bola tekshirildi. Antropometriya, klinik, biokimyoviy va gormonal holat baholandi. Natija: 29,4% neonatal tirotoksikozli bolalar tugʻilish muddatidan oldin tugʻildi, kupincha ularda surunkali prenatalgipoksiya, Apgar shkalasi buyicha kam baxolar, asfiksiya uchraydi. Ushbu bolalarning hayotga moslashuvi ogʻirroq oʻtadi, koʻproq vazn yoʻqotiladi, taxikardiya aniqlanadi, sariqlik muddatichoʻziladi (57,9% bolalarda), kindik qoldigʻini kech uzilinishi (31,6%) kuzatiladi. TNT bilan aniqlangan bolalarda hemopoez va leykopoez buziladi va anemiya (41,2%), leykopeniya (35,29%), neytropeniya va limfotsitoz namoyon boʻladi. Xulosa: neonatal tirotoksikoz yangi tugʻilgan chaqaloqlarning sogʻligʻiga sezilarli darajada ta'sir qiladi. Neonatal tirotoksikoz muammosini yanada chuqur oʻrganish kerak.

Kalit so'zlar: bolalar, Graves kasalligi, neonatal tireotoksikoz.

Purpose of the study was to study the features of the neonatal period of children with congenital thyrotoxicosis. **Materials and methods:** 17 children with neonatal thyrotoxicosis (TNT) and 22 children of the coinciding age without endocrine pathology were examined. Anthropometry, clinical, biochemical, and hormonal status were evaluated. Results:In 29.4% of cases, children with neonatal thyrotoxicosis are born preterm, more often they have chronic intrauterine hypoxia, low Apgar scores and asphyxia. The adaptation period in children of this group is more difficult, expressed in great weight loss, tachycardia, lengthening of the icteric period (in 57.89% of cases), and late umbilical cord balance (31.58%). In children with TNT, hemopoiesis and leukopoiesis disorders are observed, which are manifested by anemia (41.2%), leukopenia (35.29%), neutropenia and lymphocytosis. **Conclusion:** Neonatal thyrotoxicosis has a significant impact on the health of newborns. Further in-depth study of the problem of neonatal thyrotoxicosis is needed.

Key words: children, Graves's disease, neonatal thyrotoxicosis.

▼арушения функции щитовидной железы (ЩЖ) П в неонатальный период у детей, рожденных от матерей с болезнью Грейвса (БГ), встречается в 2-12% случаев [5,10] в результате перехода антител матери, стимулирующих рецепторы ТТГ плода, через плаценту. Имеется прямая корреляция между тяжестью заболевания матери, неонатальным тиреотоксикозом и уровнем антител к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ) в крови [16,18]. Сохранение высокого титра АТ-рТТГ после 20-й недели беременности свидетельствует о высоком риске развития тиреотоксикоза у плода [4]. Синтез этих антител может продолжиться даже после тотальной тиреоидэктомии или радиойодтерапии и вызвать гипертиреоз у новорожденных [14,1]. При недиагностированном и не леченом в дородовом периоде тиреотоксикозе младенческая смертность может достигать 25%. Даже при наличии медикаментозного эутиреоза в период родов у матерей с БГ с высоким уровнем АТ-рТТГ дети рождаются недоношенными, маловесными, также имеют высокий титр АТ-рТТГ, отмечаются случаи сердечной недостаточности [17]. Декомпенсированное течение и рецидив БГ в течение беременности увеличивает риск врожденных аномалий развития, в более поздние сроки – риск рождения ребенка с внутриутробной гипотрофией, в асфиксии [3]. Высокие дозы тиреостатических препаратов (ТСП) (≥150 мг пропилтиоурацила (ПТУ) в день или ≥15 мг тиамазола в день) [11] могут угнетать функцию ЩЖ новорожденного, приводя к формированию у него клиники гипотиреоза различной степени выраженности [15]. Наоборот, трансплацентарное влияние тиреостимулирующих антител приводит к риску развития неонатального тиреотоксикоза. В некоторых случаях возможно проникновение к плоду как блокирующих, так и стимулирующих антител, что может давать полиморфную клиническую картину у новорожденного, меняющуюся со временем [9,12].

Частота аномалий развития плода при заболеваниях ЩЖ у матери составляет 18-25% [2]. Декомпенсация тиреотоксикоза в период гестации повышает риск антенатальной гибели плода, хромосомных аномалий, пороков развития головного мозга, сердечно-сосудистой системы, половых органов,

отмечается задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), рождение ребенка с дефицитом массы тела и неонатальным тиреотоксикозом [6,1], что в 10-12% случаев требует перевода новорожденных на этапное выхаживание [3]. Однако ввиду редкой частоты встречаемости особенности здоровья детей с неонатальным гипертиреозом изучены крайне мало.

Цель исследования

Изучение особенностей неонатального периода детей с врожденным тиреотоксикозом.

Материал и методы

В РСНПМЦЭ им. акад. Я.Х. Туракулова обследованы 17 детей с транзиторным неонатальным тиреотоксикозом (ТНТ - 1-я группа) и 22 ребенка без эндокринной патологии в неонатальный период (2-я гр.), которые для проведения исследования отобраны методом случайной выборки из числа тех, родители которых одобрили участие в исследовании. Антропометрические исследования включали определение длины тела, массы тела, индекса массы тела (ИМТ) с использованием центильных таблиц (ВОЗ, 2005), а также окружности головы и грудной клетки, размеров большого родничка. Лабораторная диагностика включала общий анализ крови, биохимические анализы с использованием коммерческих наборов «SAXOVAT – Гемоглобин» (РУз), МИНИМЕД - P (Россия), Cypress Diagnostics (Бельгия), Hospitecs Diagnostics S.A. (Швейцария). Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel и Statistika 6. Распределение индивидуальных характеристик изучалось с помощью простой описательной статистики. Различия в распределении ковариант между группами оценивали с помощью точного критерия Фишера - Ирвина для категориальных переменных. Для определения значимых различий групп в распределении непрерывных переменных использовали критерий ранговой суммы Уилкоксона. Различия между группами считали статистически значимыми при р<0,05.Для соотношений подсчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для вычисления отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95%ДИ использованы модели множественной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

При изучении особенностей течения перинатального периода установлено, что новорожденные с врожденными тиреопатиями достоверно реже рождаются в срок (F_{κ} =0,03). В таблице 1 представлены данные о степени вынашивания детей в разных группах.

Таблица 1 Степень вынашиваемости и зрелости плода с ТНТ, абс. (%)

Состояние плода	THT, n=17		Fк	Контроль, n=22	
Недоношенные	5	29,41	-	-	-
Рожденные в срок	10	58,82	0,03	19	86,36
Переношенные	2	11,76	0,36	3	13,64
Незрелый плод	4	23,53	0,10	1	4,6

Примечание. F_{k} – коэффициент достоверности по отношению к контролю.

Новорождённые с ТНТ родились с достоверно низкими оценками по шкале Апгар как на 1-й (6,06±0,29, W_{κ} =0,004), так и на 5-й (7,0±0,29, W_{κ} =0,001) минутах жизни по сравнению с контролем. Соответственно родилось достоверно (F_{κ} =0,03) меньше здоровых детей по шкале Апгар в этих группах. При этом у 11,6% детей с ТНТ диагностировалась асфиксия I степени тяжести.

У детей с тиреотоксикозом достоверно чаще, чем в контроле регистрировалась хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) (ОШ – 5,60 {95%ДИ 1,25-25,17} F_v=0,03).

Средняя длина детей с ТНТ и окружность грудной клетки были достоверно ниже, чем в контрольной (W_{κ} =0,008) группе (табл. 2). Размеры большого родничка (БР) у новорожденных с ТНТ были значимо меньше, чем в контрольной группе, что свидетельствует об ускоренном темпе костного развития, закрытия швов черепа и БР.

Антропометрические показатели новорождённых с ТНТ

Таблица 2

Показатель	THT, n=17	Wk	Контроль, n=22
Длина тела, см	50,59±0,94	0,008	52,14±0,42
Масса тела при рождении, г	3086,76±128,5	0,06	3350,9±106,4
Окружность головы, см	34,18±0,31	0,39	34,27±0,25
Окружность груд. кл., см	33±0,34	0,001	34,45±0,29
БР, ширина, см	1,58±0,14	0,03	1,90±0,07

Примечание. То же, что и к табл. 1.

Максимальная убыль массы тела (МУМТ) в относительных значениях была достоверно выше у детей с ТНТ (8,83 \pm 1,92%, W_к=0,02) по сравнению с контролем (4,35 \pm 0,57%).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у детей с врожденным тиреотоксикозом была достоверно выше, чем в контроле (W_{κ} =0,0001), причем 35,29% новорожденных имели тахикардию (табл. 3). Длительность физиологической желтухи, число новорожденных с иктеричным синдромом и затяжным

желтушным периодом в группе с тиреотоксикозом были больше, чем в контрольной группе. У них же отмечалось достоверно позднее отпадение пуповинного остатка.

У детей с врожденными тиреопатиями отмечались клинические признаки анемии с достоверно низкими значениями гемоглобина, эритроцитов и ЦП (табл. 4), свидетельствующими о подавлении гемопоэза [8].

Транзиторные показатели новорождённых с ТНТ, абс. (%)

Показатель	THT, n=17	Wk/Fk	Контроль, n=22
ЧСС, уд/мин	150,24±4,83	0,0001	133,32±1,15
Брадикардия	-	-	-
Тахикардия	6 (35,29)	-	-
Длит-ть физиологической желтухи, дни	13,07±2,25	0,007	3,17±0,52
Число новорожденных с желтухой	12 (70,59)	0,01	6 (27,27)
Число детей с затянувшимся желтушным периодом	8 (47,06)	-	-
Отпадение пуповинного остатка, день	6,06±0,5	0,03	4,91±0,25
Число детей с поздним отпадением пуповинного остатка	4 (23,53)	-	-

Примечание. То же, что и к табл. 1.

Таблица 4 Картина красной крови новорожденных ТНТ

Показатель	THT, n=17	Wk/Fk	Контроль, n=22
Гемоглобин, г/л	177,47±5,89	0,003	197,94±3,72
Эритроциты, 1012/л	4,94±0,05	0,0001	5,25±0,05
Цв пок.	1,04±0,05	0,02	1,16±0,03
Анемия новорожден- ных, абс. (%)	7 (41,18)	-	-
Анизоцитоз, абс. (%)	6 (35,29)	0,05	2 (9,09)

Примечание. То же, что и к табл. 1.

Среднее количество лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов (СЯ) крови в группе детей с ТНТ было достоверно ниже контроля (табл. 5), что, возможно, было обусловлено препаратами тиамазола, которые свободно проникают через плаценту и могут угнетать лейкопоэз. В то же время средние значения лимфоцитов в группе с ТНТ были достоверно больше, чем в контроле, и в этой группе у 35,3% детей выявлены случаи лимфоцитоза, подтверждающего системную аутосенсибилизацию организма детей с ТНТ [7].

Таблица 5 Картина белой крови новорожденных с ТНТ, абс. (%)

Показатель	THT, n=17	Wk/ Fk	Контроль, n=22
Лейкопения	6 (35,29%)	-	-
Лейкоцитоз	1 (5,88%)	F=0,42	2 (9,09)
СЯ, %	56,76±1,67	0,01	62,5±1,41
Нейтропения	2 (11,76%)	-	-
Лимфоциты, %	32,18±2,19	0,007	24,69±1,21
Лимфоцитоз	6 (35,29%)	-	-
Моноциты, %	5,29±0,76	0,04	6,94±0,49

Примечание. То же, что и к табл. 1.

У детей с тиреотоксикозом наблюдался статистически подтвержденный дисбаланс функции щитовидной железы, характерный для гипертиреоза. По степени тяжести выявлено 7 (41,18%) случаев субклинической формы ТНТ, 6 (35,29%) – легкой степени, 3 (17,65%) – средней степени, 1 (5,88%) – ТНТ тяжелой степени. У 3 (17,65%) новорожденных с ТНТ диагностированы АТ-ТПО >20 МЕ/мл.

В группе детей с ТНТ наблюдалось рождение детей с различными пороками развития, обусловленными либо приемом матерью в период беременности тиреостатических препаратов, либо тиреотоксикозом во внутриутробном периоде [10,13]. Так, зарегистрировано по одному случаю (5,88%)

врожденного вывиха бедра, синдрома угнетения ЦНС, рождения ребенка с расщелиной верхней губы и твердого неба III степени, конъюгационной желтухи, экзофтальма, сходящегося косоглазия, краниостеноза, полисиндактилии, врожденного стридора, по 2 (11,76%) случая пневмопатии, врожденного порока сердца, по 3 (17,65%) случая врожденной дисплазии тазобедренного сустава и 7 (41,18%) случаев врожденного рахита. Одна девочка родилась с субклиническим гипертиреозом и врожденным пороком сердца в виде дефектов межпредсердного и межжелудочкового отверстия.

Выводы

- 1. Дети с неонатальным тиреотоксикозом в 29,4% случаев рождаются недоношенными, чаще имеют хроническую внутриутробную гипоксию, низкие оценки по шкале Апгар и асфиксию ІІ степени.
- 2. Неонатальный тиреотоксикоз приводит к большей потере массы тела, тахикардии, удлинению желтушного периода (57,89%), позднему отпадению пуповинного остатка (31,58%).
- 3. У детей с ТНТ в 41,2% случаев диагностируется анемия, в 35,29% лейкопения, в 11,76% нейтропения, в 35,3% лимфоцитоз.
- 4. Необходимо дальнейшее углубленное исследование проблемы неонатального тиреотоксикоза с целью разработки эффективных рациональных методов лечения и профилактики тиреотоксикоза у беременных с БГ и их детей.

Литература

- 1. Муратова Ш.Т. Болезнь Грейвса. Современные педиатрические аспекты. Ташкент, 2019. 132 с.
- 2. Нугманова Л.Б., Муратова Ш.Т. Зависимость здоровья новорожденных от степени компенсации болезни Грейвса у беременных в условиях тяжелого йодного дефицита Республики Узбекистан // Міжнародний ендокринологічний журнал (Донецк). 2011. №3 (35). С. 136-139.
- 3. Шидловская Н.В., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др. Особенности течения беременности, лекарственной терапии и перинатальных исходов при диффузном токсическом зобе // Рос. вестн. акуш.-гин. 2008. Т. 8, №4. С. 9-17.
- 4. Andersen S.L., Olsen J., Carlé A., Laurberg P. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study // J. Clin. Endocrinol. Metab. − 2015. − Vol. 100, №3. − P. 1164-1171.

- 5. Andersen S.L., Olsen J., Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2015. Vol. 83, N° 6. P. 751-758.
- 6. Andersen S.L., Olsen J., Wu C.S., Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98, N^{o} 11. P. 4373-4381.
- 7. Anselmo J., Cao D., Karrison T., Weiss R.E., Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure // J.A.M.A. 2004. Vol. 292. P. 691-695.
- 8. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, №8. P. 2543-2565.
- 9. Evans C., Jordan N.J., Owens G. et al. Poten thyrotropin receptor-blocking antibodies. A cause of transient congenital hypothyroidism and delayed thyroid development // Europ. J. Endocrinol. 2004. Vol. 150, Nº3. P. 265-268.
- 10. Guérin B., Vautier V., Boin-Gay V. et al. Severe neonatal hyperthyroidism which reveals a maternal Graves' disease // Ann. Endocrinol. (Paris). 2004. Vol. 65, №2. P. 125-30.
- 11. Laurberg P., Andersen S.L. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? // Europ. J. Endocrinol. − 2014. − Vol. 171, №1. − P. R13-R20.
- 12. *Luton D., le Gac I.,* Vuillard E. Managament of Graves' Disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, №11. P. 6093-6098.
- 13. Mandel S.J., Cooper D.S. Use of Antithyroid Drugs in Pregnancy and Lactation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, N06. P0. 2354-2359.10
- 14. Mestman J.H. Hyperthyroidism in pregnancy // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 18, №2. P. 267-288.
- 15. Momotani N., Noh J.Y., Ishikawa N., Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82, №11. P. 3633-3636.
- 16. Polak M., Le Gac I., Vuillard E. et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 18, N^2 . P. 289-302.

- 17. Smith C., Thomsett M., Choong C. et al. Congenital thyrotoxicosis in premature infants // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2001. Vol. 54, N $^\circ$ 3. P. 371-376.
- 18. Vissenberg R., Manders V.D., Mastenbroek S. et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction // Hum. Reprod. Update. 2015. Vol. 21, №3. P. 378-387.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С НЕОНАТАЛЬНЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Муратова Ш.Т.

Цель: изучение особенностей неонатального периода детей с врожденным тиреотоксикозом. Материал и методы: обследованы 17 детей с неонатальным тиреотоксикозом (ТНТ) и 22 ребенка сопоставимого возраста без эндокринной патологии. Проведены антропометрия, оценка клинического, биохимического и гормонального статуса. Результаты: 29,4% обследованных с неонатальным тиреотоксикозом рождаются недоношенными, чаще имеют хроническую внутриутробную гипоксию, низкие оценки по шкале Апгар и асфиксию. Адаптационный период у детей данной группы протекает тяжелее, выражаясь в большей потере массы тела, тахикардии, удлинении желтушного периода (в 57,89% случаев), позднем отпадении пуповинного остатка (31,58%). У детей с ТНТ отмечаются явления нарушения гемо- и лейкопоэза, проявляющиеся анемией (41,2%), лейкопенией (35,29%), нейтропенией и лимфоцитозом. Выводы: неонатальный тиреотоксикоз оказывает значимое влияние на здоровье новорожденных. Необходимо дальнейшее углубленное исследование проблемы неонатального тиреотоксикоза.

Ключевые слова: дети, болезнь Грейвса, неонатальный тиреотоксикоз.



ОЦЕНКА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

Рахимова Г.Н., Жиемуратова Г.М., Каландарова А.Н.

РКК ДА ТУҒМА ГИПОТИРЕОЗ БИЛАН ТУГИЛГАН БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА АҚЛ-ИДРОК КОЭФФИЦИЕНТИНИ АНИҚЛАШ

Рахимова Г.Н., Жиемуратова Г.М., Каландарова А.Н.

ASSESSMENT OF INTELLECTUAL DEVELOPMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN RKK

Rakhimova G.N., Zhiemuratova G M., Kalandarova A.N.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Приаральский центр «Скрининг матери и ребенка» РК, Эндокринологический диспансер РК

Мақсад: прогрессив Равен матрицалар ёрдамида туғма гипотиреоз билан туғилган болаларда ва ўсмирларда ақл-идрок коэффициенти урганилди. Натижа: прогрессив Равен матрицалар ёрдамида аниқланган туғри жавобларнинг умумий миқдори туғма гипотиреоз билан туғилган болалар ва ўсмирлар эрта даволанишни бошлаган (1 ойгача) гуруҳида ІQ-даражаси ақл-идрокни 50% – яхши, ўрта даражадан юқори совиясига мос келган, 30% – ўрта совияга мос, 20% – ўрта даражадан паст совияси аниқланди. Туғма гипотиреоз билан тугилган болалар ва ўсмирлар кеч даволанишни бошлаган (1 ойдан-1 йилгача) гуруҳида ІQ-даражаси ақл-идрокни 6,7% – яхши, ўрта даражадан юқори совиясига мос келган, 60% ўрта совияга мос, 13,3% – ўрта даражадан паст совияси аниқланди, 19,9% – ақлий пастлик аниқланди ва кеч даволанишни бошлаган (1 йилдан сон) гуруҳида ІQ даражаси ақл-идрокни 16,7% – ўрта совияга мос, 16,7% – ўрта даражадан паст совияси аниқланди 66,6% – ақлий пастлик аниқланди. Хулоса: туғма гипотиреоз билан тугилган болалар ва ўсмирлара кеч даволашни бошлаган гуруҳ эрта аниқланиб ва даволашни бошлаган гуруҳ билан таккосланганда ІQ даражаси кеч даволашни бошлаган гуруҳда жуда пастлиги аниқланди. Туғма гипотиреоз билан тугилган болалар ва ўсмирлар ІQ-даражаси ақл-идрокни кеч даволашни бошлаган гуруҳида пастлиги РК скрининг марказида реактив бўлмаганлиги сабаби аниқланди.

Калит сўзлар: туғма гипотиреоз, Равен тести, ақл-идрок (ІQ), болалар ва ўсмирлар.

Objective: The use of Raven matrixes are learned the cognition of the coefficients hypothesis children and teenagers with congenital hypothyroidism. Results: The Progressive raven matrixes have been shown hypersensitive to the hypothesis-based group (up to 1 month). Patients with congenital hypothyroidism were treated with delayed treatment from month in the group (up1 month) 50% of the normal, moderate) to moderate sensitiveness, 30% to moderate and 20% to below average. Patients with congenital hypothyroidism were treated with delayed treatment from 1 month to 1 year the IQ cognition of degree 6.7% is good, the middle degree is simulated to the high level 60% the middle level 13,3% is lower of the middle level and 19,9% low mind and they were treated late (after 1 month) 16.7% 16.7 invertebrate in the group the cognition of the IQ. Conclusion: Late on hypothyroidism in children and teenagers with fever is defined early and comparing the beginning of the treated the degree IQ and the treated group that started treatment late is very low. The degree IQ cognition hypothesis children and teenagers with congenital hypothyroidism the beginning of the the treated the degree IQ and the treated group lower is defined that is why was not reactive in the RKK screening.

Key words: congenital hypothyroidism, Raven test, cognition IQ, children and teenagers.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний щитовидной железы [1]. Заболеваемость и распространенность ВГ в разных странах мира существенно варьируют: число случаев, выявленных путем скрининга новорожденных, составило 1:3000-1:4000 младенцев. На протяжении многих лет снижение уровня ТТГ в программах скрининга новорожденных способствовало улучшению обнаружения врожденного гипотиреоза примерно до 1:2000 младенцев [6,8].

В регионах зобной эндемии риск рождения детей с ВГ по сравнению с общими показателями в популяции существенно повышается. Дефицит тиреоидных

гормонов приводит к замедлению развития мозга, уменьшению количества нейронов глиальных клеток, снижению содержания миелина, снижению плотности аксонов и синапсов, что сказывается на психомоторном, речевом и интеллектуальном развитии ребенка [3]. Медико-социальная значимость ВГ определяется распространенностью заболевания и угрозой ранней и тяжелой инвалидизации пациентов. Неонатальный скрининг на ВГ является эффективным методом ранней диагностики и своевременного лечения заболевания, позволяющим предотвратить развитие инвалидизирующих осложнений [1,7]. Отмечено, что при проведении углубленных нейропсихологических тестов у пациентов с врожден-

ным гипотиреозом имеются определенные нарушения памяти, внимания, поведения и моторики [2].

Для оценки IQ как у детей, так и у взрослых широко используется тест «Прогрессивные матрицы Равена» (Raven Progressive Matrices), предложенный Дж. Равеном, который разрабатывался в соответствии с традициями английской школы изучения интеллекта. Теоретическим основанием теста Равена являются идеи гештальт-психологии, модель оценки интеллекта Ч. Спирмена. Разработанные тесты служат инструментам для идентификации генетических и средовых причин интеллектуальных отклонений, теоретически обоснованы, однозначно интерпретируемы, просты для проведения и обработки, пригодны для массовых обследований [4]. Матрицы Равена могут применяться на выборках испытуемых с любым языковым составом и социокультурным фоном, с любым уровнем речевого развития, начиная с возраста от 4,5 до 65 лет и старше [5]. Тест Равена является невербальным, для его выполнения не требуется умение читать и писать. Он основан на использовании устных инструкций и невербальных заданий. Общее количество баллов, набранное испытуемым, является показателем его интеллектуальной способности. Основное назначение теста – оценка общей способности к систематизированной, планомерной интеллектуальной деятельности. В процессе выполнения теста актуализируются такие когнитивные процессы, как зрительное восприятие, внимание и образное мышление [4].

В Узбекистане у детей и подростков с ВГ оценка интеллектуального развития ранее не проводилась.

Цель исследования

Определение интеллектуального развития (IQ) у детей и подростков с врожденным гипотиреозом с помощью прогрессивных матриц Равена.

Материал и методы

На базе Центра «Скрининг матери и ребенка» Республики Каракалпакстан (РК) состоят на учете 100 пациентов с ВГ от 2 месяцев до 20 лет. Из них были отобраны 43 ребенка и подростка в возрасте от 8 до 20 лет. У всех детей и подростков диагноз ВГ был выставлен в ходе проведения скрининга. Девочек было 34 (79,1%), мальчиков – 9 (20,9%). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от начала лечения тироксином, сопоставимые по полу и возрасту. В 1-ю группу вошли 10 пациентов в возрасте от 8 до 19 лет с началом лечения до 1-го месяца; во 2-ю – 15 пациентов 8-19 лет с началом лечения от 1-го месяца до 1-го года; 3-я группу составили 18 пациентов 8-20 лет с началом лечения после 1-го года.

Таблица 1 Клиническая характеристика детей и подростков с ВГ по полу и возрасту и в зависимости от начала лечения, абс. (%)

Пол	1-я группа, n=10	2-я груп- па, n=15	3-я группа, n=18	Итого
Мужской	2 (20)	5 (33,3)	2 (11,1)	9 (21)
Женский	8 (80)	10 (66,6)	16 (88,8)	34 (79,1)
Всего	10	15	18	43

Оценка уровня интеллекта детей и подростков проводилась с использованием стандартных прогрессивных матриц Равена [3,4]. Интерпретация полученных результатов проводится в соответствии с суммой полученных баллов, на основании которой уровень развития интеллекта испытуемого можно определить следующими способами: 1) на основании процентной шкалы (табл. 2); 2) с помощью перевода полученных баллов в IQ с учетом возраста испытуемого; 3) на основе оценки уровня интеллекта по шкале умственных способностей (табл. 3) [4].

Таблица 2 Процентная шкала степени развития интеллекта

%	Степень
95 и выше	I степень: особо высокоразвитый интеллект испытуемого соответствующей возрастной группы
75-95	II степень; незаурядный интеллект для данной возрастной группы
25-74	III степень: средний интеллект для данной возрастной группы
5-24	IV степень: интеллект ниже среднего
5 и менее	V степень: дефектная интеллектуальная способность

Таблица 3 Шкала умственных способностей

Показатель IQ	Уровень развития интеллекта
Свыше 140	очень высокий, выдающийся интеллект
Более 120	высокий, незаурядный интеллект
110-120	незаурядный, хороший интеллект
100-110	нормальный, выше среднего интеллект
90-100	средний интеллект
80-90	слабый, ниже среднего интеллект
70-80	небольшая степень слабоумия
50-70	дебильное слабоумие
20-50	имбецильность, средняя степень слабоумия
0-20	идиотия, самая большая степень слабоумия

Результаты и обсуждение

В ходе оценки интеллектуального развития на основании прогрессивных матриц Равена и с помощью перевода полученных баллов в IQ с учетом возраста испытуемых у 5 (50%) пациентов 1-й группы интеллект оказался нормальным, выше среднего, у 3 (30%) - средний интеллект, у 2 (20%) - ниже среднего. Максимальное значение - 110 баллов, минимальное - 81 баллов. У 1 (6,7%) обследованного 2-й группы был нормальный интеллект, выше среднего, у 9 (60%) - средний интеллект, у 2 (13,3%) - слабый, ниже среднего интеллект, у 1 (6,7%) - небольшая степень слабоумия, у 2 (13,3%) – дебильное слабоумие. Максимальное значение – 109 баллов, минимальное – 58 баллов. У 3 (16,7%) детей 3-й группы был средний интеллект, у 3 (16,7%) - слабый, ниже среднего, у 3 (16,6%) - небольшая степень слабоумия, у 9 (50%) - дебильное слабоумие. Максимальное значение - 100 баллов, минимальное - 55 баллов (табл. 4).

Таблица 5

Таблица 4 Показатели интеллекта у детей и подростков с ВГ в зависимости от начала лечения, абс. (%)

Уровень развития интеллекта	1-я группа, n=10	2-я группа, n=15	3-я группа, n=18	Итого
Очень высокий, выдающийся интеллект	-	-	-	-
Высокий, незаурядный интеллект	-	-	-	-
Незаурядный, хороший интеллект	-	-	-	-
Нормальный, выше среднего интеллект (%)	5 (50)	1 (6,7)	-	6 (14)
Средний интеллект (%)	3 (30)	9 (60)	3 (16,7)	15 (34,9)
Слабый, ниже среднего интеллект (%)	2 (20)	2 (13,3)	3 (16,7)	7 (16,3)
Небольшая степень слабоумия,(%)		1 (6,7)	3 (16,6)	4 (9,3)
Дебильное слабоумие(%)		2 (13,3)	9 (50)	11 (25,6)
Имбецильность, средняя степень слабоумия	-	-	-	-
Идиотия, самая большая степень слабоумия	-	-	-	-
Bcero	10	15	18	43
IQ балл	110-81	109-58	100-55	

При этом в группах с ВГ не было детей и подростков с незаурядным, высоким и очень высоким интеллектом. Также не было детей с имбецильностью и идиотией. Всего 14% детей и подростков с ВГ имели нормальный интеллект, у всех остальных интеллект был снижен. У детей и подростков, у которых

Фактор риска

дителей

медперсонала

Роды дома

Всего

Отсутствие реактивов

лечение тироксином было начато позже месяца, зарегистрированы более низкие показатели IQ, чем у детей с ранним началом лечения, до 1-го месяца. Но следует отметить, что даже в группе с ранним началом лечения у 2 детей интеллект оказался слабым, ниже среднего (табл. 5).

Модифицированные факторы риска снижения интеллекта при ВГ, абс. (%)

2(20)

1-я группа 2-я группа 3-я группа Итого Временная отмена тироксина со стороны ро-1(10)1(6,7)2 (4,7) Поздняя информированность со стороны 1(10)2 (13,3) 1(5,6)4 (9,3) 17 (39,5) 16 (88,9) 1(6,7)Поздний отклик родителей на ретестирование 9 (60) 9 (20,9) 1 (5,6) 1 (2,3)

13 (86,7)

При более детальном анализе были определены факторы риска, повлиявшие на ход лечения и вызвавшие снижение интеллекта: в 1-й группе у одного пациента было временно прекращено лечение со стороны родителей, у одного лечение было задержано из-за отсутствия своевременной информации со стороны медперсонала. Во 2-й группе один пациент не принимал регулярное лечение из-за родителей, 9 пациентов поздно пришли на ретестирование (больше, чем через 2 недели после родов) из-за родителей, двух пациентов поздно информировали о необходимости ретестирования (ошибка медперсонала), у одного пациента не была проведена своевременная диагностика из-за отсутствия реактива. В 3-й группе у 16 (88,9%) пациентов лечение было начато поздно через год из-за отсутствия реактивов, у одного пациента не был проведен скрининг из-за родов дома, один (5,6%) пациент был поздно информирован о заболевании медперсоналом.

Как видно из результатов исследования, у 17 детей и подростков с ВГ поздняя диагностика и позднее начало лечения и, как следствие, снижение интеллекта явились следствием отсутствия реактивов.

У 11 (25,6%) пациентов снижение интеллекта произошло из-за отсутствия у родителей должных знаний о необходимости постоянного лечения и настороженности о необходимости ретестирования и уточнения диагноза. У 9,3% обследованных снижение интеллекта произошло из-за невыполнения своих обязанностей медицинским персоналом.

18 (100)

Таким образом, несмотря на создание в 1999 году в Узбекистане неонатальной скрининг службы по раннему выявлению и лечению ВГ, такие факторы как отсутствие реактивов в 39,5% случаев, ошибки со стороны родителей в 25,6% случаев, невыполнение своих обязанностей со стороны медперсонала в 9,3% случаев значительно снижают эффективность проведения скрининга по ВГ. Для оптимизации работы скрининг центров в РУз необходимо усилить разъяснительную работу с родителями пациентов, а также провести обучение медицинского персонала, участвующего в различных этапах проведения скрининга по диагностике и лечению врожденного гипотиреоза.

Выводы

1. Нормальный, выше среднего интеллект наблюдался всего лишь у 14% детей и подростков с ВГ. Средний интеллект отмечался в 39,4% случаев, слабый, ниже среднего интеллект - в 16,3%, небольшая степень слабоумия - в 9,3%, дебильное слабоумие в 25,6%.

- 2. У детей и подростков с ВГ с вовремя начатым лечением до 1 месяца в 20% наблюдается слабый, ниже среднего интеллект в виду отсутствия информированности со стороны родителей и невыполнения своих обязанностей со стороны медицинского персонала.
- 3. Поздняя диагностика, позднее начало лечения ВГ и, как следствие, снижение интеллекта в 39,5% случаев было из-за отсутствия реактивов.
- 4. Для устранения модифицированных факторов риска снижения интеллекта у детей и подростков с ВГ и оптимизации работы скрининг-центров необходимо проводить обучение с родителями и медицинским персоналом.

Литература

- 1. Алимова И.Л., Романкова Т.М. Анализ регистра больных врожденным гипотиреозом и эффективность неонатального скрининга в Смоленской области // Клин. и экспер. тиреодол. 2011. Т. 7, №1.
- 2. Дедов И.И. Эндокринные заболевания и Беременность. Руководство для врачей; Под ред. акад. РАН И.И. Дедова, д.м.н. Ф.Ф. Бурункуловой. М., 2016.
- 3. Николаенко Н.В. Врожденный гипотиреоз // Проблемы. здоровья и экологии. М., 2016. С. 96.
- 4. Прогрессивные матрицы Равена: Метод рекомендации; Сост. и общ. ред. О.Е. Мухордовой., Т.В. Шрейбер. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2011. 70 с.
- 5. Равен Дж.К., Равен Дж., Курт Дж.Х. Руководство к Прогрессивным Матрицам Равена и Словарным шкалам. Раздел 1. Общая часть руководства. М.: Когито-центр, 1997. 76 с.
- 6. Dilli D., Ozbas S., Acican D. et al. Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2013. N $^{\circ}5$. P. 73-79.
- 7. Hashemipour M., Hovsepian S., Ansari A. et al. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, Low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review // Pediatr. Neonatal. 2017. Vol. 17. P. 30452-30457.
- 8. Kucharska A.M., Ben-Skowronek I., Walczak M. et al. Congenital hypothyroidism Polish recommendations for therapy ,treatment monitoring, and screening tests in special categories of neonates with increased risk of hypothyroidism // Endokrynol. Pol. 2016. Vol. 67, №5. P. 536-547.

ОЦЕНКА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ В РКК

Рахимова Г.Н., Жиемуратова Г.М., Каландарова А.Н.

Цель: с помощью прогрессивных матриц Равена был определен коэффициент интеллекта (IQ) у детей и подростков с врожденным гипотиреозом. Ре**зультаты:** общее количество правильных ответов у детей и подростков с врожденным гипотиреозом с ранним началом лечения (до 1 мес) уровень интеллекта (IQ) оказался нормальным, выше среднего в 50%, у 30% - средний интеллект, у 20% - ниже среднего интеллекта. У детей и подростков с врожденным гипотиреозом с поздним началом лечения (с 1 мес до 1 года) уровень интеллекта оказался нормальным, выше среднего интеллект в 6,7%, у 60% - средний интеллект, у 13.3% – слабый, ниже среднего интеллект, у 6,7% – небольшая степень слабоумия, у 13.3% – дебильное слабоумие. У детей, у которых лечение было начато после 1 года жизни, у 16,7% - средний интеллект, у 16,7% - слабый, ниже среднего интеллект, у 16,6% - небольшая степень слабоумия, у 50% - дебильное слабоумие. Выводы: в группах детей и подростков с врожденным гипотиреозом с поздним началом лечения выявлены более низкие показатели IQ, по сравнению с группой с ранним выявлением и ранним началом лечения. У детей и подростков с ВГ в группах с поздним началом лечения, более низкие показатели IQ связаны с отсутствия реактивов в скрининг центре РКК.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, тест Равена, коэффициент интеллекта (IQ), дети, подростки.



ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рахманкулов К.Х., Муратов Т.Ф., Алимджанов Н.А., Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К.

ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗДА ЎТКАЗИЛАДИГАН ЖАРРОХЛИК АМАЛИЁТЛАРИДА АНЕСТЕЗИО-ЛОГИК ХАВФЛАРНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Рахманкулов К.Х., Муратов Т.Ф., Алимджанов Н.А., Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К.

FEATURES OF ANESTHESIOLOGICAL RISKS IN THE SURGERY OF THE THYROID GLAND

Rakhmankulov K.Kh., Muratov T.F., Alimdjanov N.A., Ismailov S.I., Uzbekov K.K., Omildjonov M.N., Uzbekov R.K.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Қалқонсимон без жарроҳлигининг қанчалик ривожланганлигига қарамай, анестезиологик ёрдам ва хафвлар ҳали яхши ўрганилмаган. Шу ҳолатлардан келиб чиқган ҳолда 2014-йилдан 2018-йилгача ўтказилган жарроҳлик амалиётлари ўрганилди. Жарроҳликнинг мураккаблиги ва оғирлиги ўрганилди. Операция давридаги ва операциядан кейинги асоратларни келтириб чиқарувчи касалликлар частотаси ўрганилди. Анестезия давридаги асоратлар таҳлил ҳилинди, уларнинг айрим касалликлардаги ўзига хослиги аниҳланди. Тахмин ҳилинган асоратлар баҳоланди. Кўрсатиладиган ёрдамни яхшилаш учун клиник тавсиялар ишлаб чиҳилди.

Қалит сўзлар: қалқонсимон без жаррохлиги, анестезиологик хавфи.

Despite the high surgical activity in the treatment of thyroid abnormalities, the issue of the features of anesthesia and anesthetic risks is not well sanctified. Therefore, 3881 surgical interventions on the thyroid gland were analyzed retrospectively from 2014 to 2018. Evaluated the complexity of the operations, their nature and volume. The frequency of occurring concomitant pathologies that developed complications in the intra- and postoperative periods is considered. Complications during anesthesia were analyzed, their specificity for certain pathologies was revealed. Estimated accuracy of prediction of complications. Relevant clinical recommendations are given to improve the care provided.

Key words: thyroid surgery, anesthetic risk.

На сегодняшний день отделением эндокринной хирургии РСНПМЦ эндокринологии проводится порядка 900 хирургических вмешательств на щитовидной железе в год. Учитывая значительную сложность, высокую степень риска развития интра- и послеоперационных осложнений данного типа хирургических вмешательств, тактика обеспечения анестезиологического пособия имеет ряд особенностей [1,2]. Особенного внимания требуют случаи, сопровождающиеся синдромом тиреотоксикоза, гипотиреоза, сочетание тиреоидной и экстратиреоидной патологий (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, первичный и вторичный гиперпаратиреоз), а также случаи, сопровождающиеся нарушением анатомии органов шеи [4].

В определенный период времени предпочтение отдавалось местной анестезии, но данный метод имеет ряд серьезных недостатков. Так, отсутствие мышечной релаксации приводило к повышению рисков повреждения ветвей блуждающего нерва на этапе гемостаза у пациентов с кардиологической патологией, особенно старшей возрастной группы, – к дестабилизации гемодинамики и развитию осложнений вплоть до инфаркта миокарда [3].

В современной практике используются методики мультимодального воздействия на базе тотальной внутривенной и ингаляционной анестезии. Мультимодальный подход подразумевает многоу-

ровневую, многоцелевую антиноцицепцию, при которой максимум эффекта (за счёт синергизма или суммации действия) сочетается с минимумом побочных проявлений. Оптимизация предоперационной подготовки и интраоперационного обезболивания позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы на современном этапе развития эндокринной хирургии. Необходимо также оснащение операционных блоков современным оборудованием для безопасного обеспечения проходимости дыхательных путей при деформирующих формах зоба, поддержания оптимальной и гибкой вентиляции легких [4,5].

Цель исследования

Ретроспективный анализ произошедших за последние 5 лет изменений в методиках предоперационной подготовки, интраоперационного ведения и послеоперационного интенсивного мониторинга больных, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы. Разбор случаев возникших осложнений на всех этапах ведения. Рекомендации по дальнейшему улучшению качества оказываемой помощи в данной сфере.

Материал и методы

Проанализировано 3881 хирургическое вмешательство на щитовидной железе за последние 5 лет. Разделение по поводам вмешательства приведено в таблице 1.

Таблица 1 Диагнозы и количество хирургических вмешательств в 2014-2018 гг.

Диагноз	Количество проведенных вмешательств	Случаи гигант- ских размеров Struma Magna
Болезнь Грейвса	332	32
Многоузловой и смешан- ный токсический зоб	285	76
Токсическая аденома щи- товидной железы	45	
Многоузловой зоб	1346	4
Смешанный и узловой зоб	1486	
Рак щитовидной железы	387	1

Все проведенные операции разделены по объему вмешательств (табл. 2).

Таблица 2 Характер и объем хирургических вмешательств в 2014-2018 гг.

Характер и объем хирурги- ческого вмешательства	Количество операций
Тотальная тиреоидэктомия	2228
Субтотальная тиреоидэктомия	40
Гемиструмэктомия	636
Расширенная резекция с узлом	847
Экономная резекция	48
Тотальная тиреоидэктомия с	82
лимфодиссекцией	

Выявленные случаи интра- и послеоперационных осложнений представлены в таблице 3.

Таблица 3 Количество интра- и послеоперационных осложнений

Вид осложнения	Количество случаев, абс. (%)
Транзиторный парез ветвей блуждаю- щего нерва односторонний	46 (1,2)
Транзиторный парез ветвей блуждаю- щего нерва двусторонний	18 (0,5)
Парез/паралич ветвей блуждающего нерва односторонний	4 (0,1)
Парез/паралич ветвей блуждающего нерва двусторонний	3 (0,008)
Интраоперационное кровотечение	4 (0,1)
Послеоперационное кровотечение	2 (0,05)
Транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз	52 (1,3)
Послеоперационный гипопаратиреоз	6 (0,16)
Острая декомпенсация тиреоидного статуса (тиреотоксический криз)	3

Проанализированы сопутствующие экстратиреоидные осложнения, не явившиеся абсолютным противопоказанием к проведению вмешательств, выявленные на этапе предоперационной подготовки (табл. 4).

Таблица 4 Сопутствующие экстратиреоидные осложнения

Вид сопутствующей патологии	Количество осложнений
Гипертоническая болезнь	1388
Ишемическая болезнь сердца	871
Хроническая сердечная недостаточность	124
Сахарный диабет	144
Гиперпаратиреоз	3

Во всех случаях выполнялось анестезиологическое пособие. В большинстве случаев это была многокомпонентная тотальная внутривенная анестезия с ассистированным дыханием, реже с сохранением спонтанного дыхания. В последнее время широко используется методика ингаляционной анестезии. Все больные были в предоперационный период осмотрены анестезиологом, разделение по группам анестезиологического риска представлено в таблице 5. Следует отметить, что Е-категория – это больные, прооперированные по поводу послеоперационного кровотечения [6].

Таблица 5 Разделение по группам анестезиологического риска по ASA

Степень риска по ASA	Количество	Е-неотложность
I	2112	
II	1740	1
III	28	1
IV	1	
V		
VI		

Учитывая высокую частоту случаев, когда увеличение щитовидной железы либо изменение ее структуры приводит к значительным изменениям анатомии органов шеи, особое внимание обращали на прогнозирование трудной интубации, в том числе на оценку визуализации по Mallampati. Необходимо также определение деформации и сужения трахеи, вовлеченности пищевода и крупных сосудов. Выявить это позволяет проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии органов шеи. Абсолютным показанием к проведению данного исследования является увеличение зоба до гигантских размеров – Struma Magna. Данные о частоте прогностически трудной интубации по совокупности тестов и предикторов представлены в таблице 6 [7-10].

Таблица 6 Спрогнозированная трудная интубация. Сужение просвета трахеи по данным рентгенографии, КТ и МРТ

Прогностически трудная интубация	887
Сужение просвета трахеи более чем на 50%	152
Сужение просвета трахеи более чем на 30%	452
Смещение трахеи более чем на 1,5 см от центральной линии	923

В большинстве проанализированных случаев для обеспечения проходимости дыхательных путей использовался метод прямой ларингоскопии. Но в случае, когда прямая ларингоскопия прогностиче-

ски не даст возможности интубировать трахею, необходимо использовать гибкую эндоскопию (применялась в 5 случаях).

Подготовка к хирургическому лечению зоба, сопровождающегося синдромом тиреотоксикоза, требует предварительной подготовки с использованием антитиреоидных препаратов. Сложность заключается в том, что применяемые для ингибирования биосинтеза тиреоидных гормонов тиреостатические препараты (тионамиды, препараты метилмеркаптоимидазола, препараты тиомочевины), имеют ряд дополнительных эффектов, а именно, повышают активацию синтеза и выделения гипофизом тиреотропного гормона, что сопровождается гиперплазией щитовидной железы и усилением ее васкуляризации. Этот эффект нивелируется назначением концентрированного раствора йодида калия, но только после выведения больного из состояния гипертиреоза, непосредственно в период перед хирургической операцией [11-13].

За изучаемый период наблюдалось 4 случая прорастания ткани щитовидной железы в просвет трахеи при установленном раке щитовидной железы.

Также не до конца изученным остается вопрос о фармакодинамике и фармакокинетике препаратов, в том числе опиоидных анальгетиков, гипнотиков и миорелаксантов в условиях гипотиреоза.

Установлено 3 случая не выполненной интубации трахеи методом прямой ларингоскопии. В 2 случаях причиной явилось сочетание зоба гигантского размера с плохой визуализацией по Cormack IV степени, в одном – сочетание Cormack IV степени с ограниченной подвижностью в атланто-акципитальном сочленении и челюстном суставе.

Летальных исходов на операционном столе не было. **Обсуждение**

Проанализировано 3881 хирургическое вмешательство на щитовидной железе. В каждом случае проводилось анестезиологическое пособие. В большинстве случаев больные находились на ассистированном дыхании, из них было 905 трудных интубаций, 887 из которых были спрогнозированы. Учитывая, что каждый случай неудачной интубации трахеи потенциально может закончиться гибелью больного, необходимо доведение точности прогнозирования данного осложнения до абсолютной. Таким образом, на догоспитальном этапе и в предоперационном периоде необходимо проведение КТ или МРТ исследования органов шеи в случаях зобов гигантского размера, рака щитовидной железы с метастазами, у больных с прогностически трудными дыхательными путями по экстратиреоидным критериям. Сведение к минимуму вероятности неудачной интубации возможно при оснащении операционных блоков современными видеоларингоскопами и фиброскопами.

Анализ случаев интраоперационных хирургических осложнений демонстрирует относительно низкий уровень развития их в практике данного отделения [14-16]. Но, тем не менее, следует помнить, что данная область хирургии характеризуется спец-

ифическими осложнениями, которые могут приводить к развитию острой дыхательной недостаточности в ближайший послеоперационный период. Подготовка к экстубации трахеи после выполненной тотальной или субтотальной тиреоидэктомии (58,4% от общего количества операций) должна включать в себя готовность к экстренному обеспечению проходимости дыхательных путей, в том числе и хирургическим методом.

Развитие тиреотоксического криза отмечалось в 2 случаях, несмотря на компенсацию синдрома тиреотоксикоза в предоперационном периоде. Лечение проводилось согласно стандартам.

Анализ показал высокую частоту сопутствующих кардиологических патологий, зачастую они сочетаются с эндокринной кардиомиопатией при токсических формах зоба.

Таким образом, для минимизации анестезиологических рисков при операциях на щитовидной железе необходимо совершенствовать материально-техническую базу. Использование современных методик исследования на догоспитальном этапе, мониторирование на всех уровнях во время и после операции.

Выявлена необходимость в проведении исследования о влиянии тиреоидного статуса на метаболизм используемых для проведения анестезиологического пособия лекарственных средств.

Литература

- 1. Abbas G., Dubner S., Heller K.S. Re-operation for bleeding after thyroidectomy and parathyroidectomy // Head Neck. 2001. Vol. 23. P. 544-546.
- 2. Ansaldo G.L., Pretolesi F., Varaldo E. et al. Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistances during preoperative treatment with Lugol's iodide solution in patients with diffuse toxic goiter // J. Amer. Coll. Surg. 2000. Vol. 191. P. 607-612.
- 3. Bahn R.S., Burch H.B. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // Thyroid. 2015. Vol. 21, №6. P. 593-646.
- 4. Brioni J.D., Shane V. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics // J. Anesth. 2017. Vol. 31, N $^{\circ}$ 5. P. 764-778.
- 5. Chahardahmasumi E., Salehidoost R., Amini M. Assessment of the Early and Late Complication after Thyroidectomy // Adv. Biomed. Res. 2019. Vol. 8. P. 14.
- 6. Erbil Y., Ozluk Y., Giriş M. et al. Effect of Lugol solution on thyroid gland, blood flow and micovessel density in patients with Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 2182-2189.
- 7. Fitz-Henry J. The ASA classification and perioperative risk // Ann. R Coll. Surg. Engl. 2011. Vol. 93, №3. P. 185-187.
- 8. Gao B., Tian W., Jiang Y. Perioperative Treatment of Giant Nodular Goiter // Int. J. Med. Sci. 2012. Vol. 9, N^9 . P. 778-785.
- 9. Kaur H., Parkash A. Kataria Airway Considerations in Case of a Large Multinodular Goiter // Anesth. Essays Res. 2017. Vol. 11, N^2 4. P. 1097-1100.
- 10. Klein I., Ojamaa K. Editorial: thyroid hormone targeting the heart // Endocrinology. 2001. Vol. 142, №1. P. 11-12.
- 11. Kumar H., Saini M. Massive multinodular goiter with stridor // Indian J. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 16, №4. P. 664-665.
 - 12. Nada A., Ahmed A.M. A Giant Euthyroid Endemic

Multinodular Goiter with No Obstructive or Compressive Symptoms // Case Rep. Med. – 2011. – Vol. 201.

13. Röher H.D., Goretzki P.E., Hellmann P., Witte J. Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy // Chirurg. – 1999. – Vol. 70. – P. 999-1010.

14. Rosato L., Avenia N., Bernante P. et al. Complications of thyroid surgery: Analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years // Wld J. Surg. – 2004. – Vol. 28. – P. 271-276.

15. Sosa J.A., Bowman H.M., Tielsch J.M. et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy // Ann. Surg. – 1998. –Vol. 228. – P. 320-330.

16. Umesh G. Difficult airway: Challenges, phobias and options // Indian J. Anaesth. – 2017. – Vol. 61, №8. – P. 611-613.

ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИХ РИ-СКОВ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рахманкулов К.Х., Муратов Т.Ф., Алимджанов Н.А., Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К.

Несмотря на высокую хирургическую активность в сфере лечения патологий щитовидной железы, вопрос особенностей анестезиологического пособия и анестезиологических рисков освещен недостаточно хорошо. ретроспективно проанализировано 3881 хирургическое вмешательство на щитовидной железе, выполненное в 2014-2018 гг. Оценена сложность проводимых операций, их характер и объем. Рассмотрена частота встречающихся сопутствующих патологий, развившихся осложнений в интра- и послеоперационный периоды. Разобраны осложнения при проведении анестезиологического пособия, выявлена их специфичность для определенных патологий. Оценена точность прогнозирования осложнений. Даны соответствующие клинические рекомендации, направленные на улучшение оказываемой помощи.

Ключевые слова: хирургия щитовидной железы, анестезиологический риск.



58 ISSN 2181-7812 www.tma-journals.uz

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Убайдуллаева Н.Б., Курбанова Д.А., Аллаярова Г.И.

ГРЕЙВС КАСАЛЛИГИДА ЮРАК ҚОН ТОМИР АСОРАТЛАРИНИ ЁШГА БОҒЛИКЛИГИНИ УЧРАШИ

Убайдуллаева Н.Б., Курбанова Д.А., Аллаярова Г.И.

OCCURRENCE OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN GRAVES' DISEASE DEPENDING ON AGE

Ubaydullaeva N.B., Kurbanova D.A., Allayarova G.I.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

РИИАТЭМ клиникасида 92 та ГК билан касалланган бемор текширилди. Беморлар юрак қон томир патологияси бўйича қуйидагиларга бўлинди: 42 та юрак қон томир асорати (ЮҚА) аниқланган бемор (асосий гурух), 50 та ЮҚА бўлмаган бемор (солиштириш гурухи). Беморлар ёши, жинси буйича ажратилди, кўпчилик 30-39 ва 40-49 ёшда бўлиб, 58,7% аёлларни ташкил қилди. Ёш ўтган сари бўлмачалар фибрилляцияси (БФ) кўпроқ аниқланди (37,5% 30-39 ёшда, 53,8% – 40-49 ёшда, 60% – 50-59 ёшда ва 66,6% – 60-69 ёшда). Қоринчалар экстрасистолияси (ҚЭ) 30-39 ёшли беморларда 62,5%, 40-49 ёшда – 92,3% ва 50-59 ёшда – 73,3% учради. ҚЭ ёш ва ўрта ёшдаги беморларда кўпроқ учради.

Калит сўзлар: Грейвс касаллиги, юрак қон томир асоратлари.

92 patients with GD (Graves' disease) were examined in the clinic of RSSPMCE. Surveyed were divided according to the state of cardiovascular pathology into the following groups – 42 patients with CVC (Cardiovascular complications) – group 1 (main), 50 patients without CVC – group 2 (comparison). Patients were divided by age and sex, most of them were aged 30-39 and 40-49 years old, 58.7% were women. The number of patients with atrial fibrillation (AF) was increasing with age (37.5% at the age of 30-39 years, 53.8% – 40-49 years, 60% -50-59 years and 66.6% -60-69 years). Premature ventricular contractions (PVCs) were more common in 30-39 year olds 62.5%, 40-49 year olds 92.3% and 73.3% in 50-59-year-olds. In contrast to the occurrence of AF, PVCs was more common in young and middle-aged people.

Key words: Graves' disease, cardiovascular complications.

римерно у 6% пациентов с тиреотоксикозом **I** может развиться сердечная недостаточность, менее чем у 1% - дилатационная кардиомиопатия с поражением левожелудочковой систолической функции. Развитие сердечной недостаточности опосредовано за счёт длительно существующей тахикардии, что приводит к повышенному уровню кальция в цитозоле в период диастолы и сопровождается снижением сократимости желудочков и диастолической дисфункцией, часто с трикуспидальной регургитацией [3,7]. Несмотря на то, что тиреотоксикоз – обратимая причина сердечной недостаточности, за период своего существования он может вызвать необратимые органические изменения в структуре и функциях сердечно-сосудистой системы (ССС). У таких пациентов отмечаются высокие показатели заболеваемости и смертности [1,4,6].

По данным L. Frost (2004), у 3362 из 40628 пациентов с тиреотоксикозом (8% женщин и 12% мужчин) выявлена фибрилляция предсердий (ФП). Данные о частоте встречаемости и степени тяжести хронической сердечной недостаточности при тиреотоксикозе малочисленны. Многие исследователи считают, что одним из основных факторов степени изменений со стороны ССС при тиреотоксикозе является возраст. Выявлено, что возраст – это основности при тиреотоксикозе является возраст.

ный фактор увеличения частоты ФП при тиреотоксикозе. В возрасте 20-29 лет частота ФП составляет 0,3%, в возрасте 80-89 лет – 19% [2,5].

Цель исследования

Выявление встречаемости сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при болезни Грейвса (БГ) в зависимости от возраста.

Методы исследования

ЭКГ-исследование осуществлялось на 12-канальном электрокардиографе по общепринятой методике (Schiller cardiovit AT-1). Радиоиммунные методы исследования – уровень гормонов – определяли радиоиммунологическим методом с использованием коммерческих наборов фирмы Immunotech (Чехия) на базе РСНПМЦ эндокринологии МЗ РУз. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на ультразвуковом сканере «МуLab 40» с использованием цветного допплеровского и энергетического картирования.

Выбор препаратов для лечения тиреотоксикоза и их схем назначения базировался на рекомендациях отечественных и европейских стран. Использовались препараты тирозол, мерказолил по индивидуально подобранной дозе. При необходимости больных госпитализировали для стационарного лечения. Коррекция кардиологического статуса оценивалось кардиологами РСНПМЦЭ.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica 6 и Biostat.

Результаты и обсуждение

В клинике РСНПМЦЭ были осмотрены 92 пациента с БГ. Критерием включения в исследование были БГ, ССО, критерием исключения – инфаркт миокарда, другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в

анамнезе (ревматическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия, пороки сердца).

Обследованные больные с БГ были разделены в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии на следующие группы: 42 больных с ССО – 1-я группа (основная группа), 50 больных без ССО – 2-я группа (группа сравнения).

Распределение обследованных больных по возрасту и полу представлено в таблице 1. Как видно из таблицы, большинство больных были в возрасте 30-39 и 40-49 лет, 58,7% больных составили женщины.

Таблица 1

Распределение обследованных пациентов с БГ по возрасту абс. (%)

Пол	Возрастная группа, лет						
11071	до 20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	
Мужчины	-	2 (5,3)	7 (18,4)	16 (42,1)	9 (23,7)	4 (10,5)	38
Женщины	1(2)	2 (4)	15 (30)	29 (58)	4 (8)	3 (6)	54
Всего	1	4	22	45	13	7	92

Оценка тиреоидного статуса показала, что уровень свободного Т3, свободного Т4 в сыворотке крови у пациентов 1-й группы был достоверно выше, а ТТГ достоверно ниже нормы, что свидетельствова-

ло о декомпенсации тиреотоксикоза. У больных 2-й группы содержание свободного Т3, свободного Т4 и ТТГ находились в пределах нормальных показателей (табл. 2).

Таблица 2 Показатели тиреоидного статуса у больных с БГ до (числитель) и после (знаменатель) лечения

Показатель	1-я группа, n=42	2-я группа, n=50	
Свободный Т3, пмоль/л	6,13±1,15 4,0±0,11*	$\frac{3,04\pm0,12}{3,04\pm0,18}$	
Свободный Т4, пмоль/л	24,2±3,48 21,4±1,14*	22,8±2,01 19,7±1,2*	
ТТГ, мМЕ/л	0,14±0,06 2,3±1,16*	0,22±0,1 3,12±0,01*	
Антитела к ТПО, МЕ/мл	17,9±1,2 11,0±0,8*	10,7±1,3 9,2±0,5*	
АТ к рецепторам ТТГ, мЕ/л	22,8±1,6 6,2±1,3*	21,0±1,0 5,3±1,2*	

Примечание. * - p<0,05 достоверно по сравнению с данными до лечения.

Анализ оценки концентрации антител к ткани щитовидной железы (ЩЖ) показал, что концентрация антител к тиреопероксидазе (ТПО) после лечения уменьшалась у больных обеих групп.

Известно, что индикатором компенсации является уменьшение и отсутствие антител к рецепторам ТТГ. По нашим данным, у пациентов как 1-йгруппы, так и 2-й группы уровень антител к рецепторам ТТГ после лечения достоверно снизился соответственно до 6,2±1,2 и 5,3±1,2 МЕ/мл, что является показателем хорошей компенсации.

При анализе показателей ССС у пациентов основной группы было обнаружено, что с возрастом увеличивается число пациентов, у которых встречается ФП (у 37,5% – в возрасте 30-39 лет, у 53,8% – 40-49 лет, у 60% – 50-59 лет, у 66,6% – 60-69 лет).

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) чаще встречалась у 30-39-летних – 62,5%, 40-49-летних – 92,3%, 50-59-летних – 73,3%. В отличие от встречаемости ФП ЖЭ больше встречалась у лиц молодого и среднего возраста (табл. 3).

Анализ данных позволяет утверждать, что при развитии БГ у больных длительное время существует гиперфункция сердца, что связано с артериальной гипертензией и развитием синдрома поражения миокарда. Таким образом, создаются условия для возникновения нарушений сердечного ритма в виде как ЖЭ, так и ФП. Вторым патогенетическим механизмом возникновения поражения сердца является токсическое воздействие гормонов ЩЖ на миокард.

Встречаемость ССО среди больных с болезнью Грейвса, абс. (%)

Симптом	Возрастные группы, лет, n=42						
CHMITOM	20-29, n=0	30-39, n=8	40-49, n=13	50-59, n=15	60-69, n=6		
Синусовая тахикардия	-	7 (87,5)	11 (84,6)	4 (26,7)	1 (1,7)		
Пароксизмальная тахикардия	-	3 (37,5)	9 (69,2)	9 (60)	2 (33,3)		
ЖЭ	-	5 (62,5)	12 (92,3)	11 (73,3)	4 (66,6)		
ФП*	-	3 (37,5)	7 (53,8)	9 (60)	4 (66,6)		

Выводы

- 1. У пациентов 1-й и 2-й группы до лечения уровень антител к рецепторам ТТГ был высокий, через 2 года после лечения уменьшился в группе больных без ССО, что является показателем хорошей компенсации.
- 2. В группе больных с ССО с возрастом увеличивается число пациентов, у которых встречается $\Phi\Pi$ (у 37,5% в возрасте 30-39 лет, у 53,8% 40-49 лет, у 60% 50-59 лет, у 66,6% 60-69 лет).
- 3. ЖЭ больше встречалась у 30-39-летних 62,5%, 40-49-летних 92,3%, 50-59-летних 73,3%. В отличие от встречаемости $\Phi\Pi$, ЖЭ чаще выявлялась у лиц молодого и среднего возраста.

Литература

- 1. Алексеева О.А. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с диффузным токсическим зобом в дебюте болезни и в отдаленные сроки после медикаментозного и хирургического лечения: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
- 2. Макарова В.Р., Кузьмина Н.М., Логачева И.В., Наумова Т.А. Фибрилляция предсердий у больного с тиреотоксикозом и застойной сердечной недостаточностью (Клинический случай) // Соврем. пробл. науки и образования. 2017. №3. С. 56-58.
- 3. Убайдуллаева Н.Б., Курбанова Д.А. Осложнения сердечно-сосудистой системы в зависимости от длительности болезни Грейвса // Журн. теорет. и клин. эндокринол. 2019. №1.
- 4. Убайдуллаева Н.Б., Аллаярова Г.И., Ходжаева С.Х. Сердечно сосудистые осложнения синдрома тиреотоксикоза // Журн. теорет. и клин. медицины. 2018. №5. С. 34-37.
- 5. Akamizu T., Satoh T., Isozaki O. et al. Japan Thyroid Association 2012 Diagnostic criteria, clinical features, and incidence

- of thyroid storm based on nationwide surveys // Thyroid. 2012. Vol. 22. P. 661-679.
- 6. Hernando V., Eliana M. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System // Endocrinol. Metab. Syndr 2015. Vol. 4. P. 123-125.
- 7. Nanchen D., Gussekloo J., Westendorp R.G. et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 852-861.

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Убайдуллаева Н.Б., Курбанова Д.А., Аллаярова Г.И.

В клинике РСНПМЦЭ были осмотрены 92 паииента с болезнью Грейвса, которых разделили в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии на группы: 42 больных с сердечно-сосудистыми осложнениями (CCO) – 1-я группа (основная), 50 больных без ССО – 2-я группа (группа сравнения). Больные были распределены по возрасту и полу, большинство были в возрасте 30-39 и 40-49 лет, 58,7% составили женщины. С возрастом увеличивается число пациентов, у которых встречается фибрилляция предсердий: у 37,5% в возрасте 30-39 лет, у 53,8% - 40-49 лет, y 60% - 50-59 лет, y 66,6% - 60-69 лет. Желудочковая экстрасистолия чаще встречалась у 62,5% 30-39-летних, у 92,3% 40-49-летних, у 73,3% 50-59-летних. Желудочковая экстрасистолия чаще наблюдалась у лиц молодого и среднего возраста.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, сердечно-сосудистые осложнения.



ТИРЕОТОКСИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ходжаева С.Х., Убайдуллаева Н.Б., Насырходжаев Я.Б.

ТИРЕОТОКСИК КАРДИОМИОПАТИЯ. ТИРЕОТОКСИКОЗ ВА ХИЛПИЛЛОВЧИ АРИТМИЯ БЕ-МОРЛАРДА ХАВФ ОМИЛЛАРИ ТАХЛИЛИ

Ходжаева С.Х., Убайдуллаева Н.Б., Насырходжаев Я.Б.

THYROTOXIC CARDIOMYOPATHY. RISK FACTORS ANALYSIS IN PATIENTS WITH THYROTOXICO-SIS AND ATRIAL FIBRILLATION

Khodjaeva S.Kh., Ubaydullaeva N.B., Nasirkhodjaev Ya.B.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Мақсад: хилпилловчи аритмия билан беморларда хавф омилларини таҳлил қилиш. Материал ва усуллар: тадқиқот 38 та тиреотоксикоз ва хилпилловчи аритмия билан беморлар гуруҳида ўтказилди. Уларда таҳлил жинси, ёши, тиреотоксикоз давомийлиги, чекиш, тиреотоксикоз ривожлангунча беморда ЮИК/ГК/ аритмиялар борлиги, эТ3, эТ4, ТТГ, қалқонсимон без хажми, эндокрин офтальмопатияни борлиги ва комплаентлик даражасини саволнома буйича аниқлаш орқали ўтказилди. Натижа: жинсий нисбат 1:1 га тенг булди (р<0,01); иккала жинсда ҳам энг ку́п сон беморлар 40-59 ёшгача бу́лган диапазонда аниқланди (р<0,05) (61,1% ва 80%); тиреотоксикозни хилпилловчи аритмия аломатлари ривожланишига қадар давомийлиги 9,3 ва 10,6 йилни ташкил қилди; беморда биринчи даражали қариндошида тиреотоксикозни борлиги аёлларда — 16,6%; эркакларда 5% ташкил ққилди (р>0,1); чекиш аёлларда 0%; эркакларда — чекмайдиганлар 65%; 20та сигаретгача чекадиганлар 20% ва унлан ку́проқ 15%; Тиреотоксикоз ривожланишига қадар ЮИК/ГК/ аритмиялар борлиги 30% ва 28%; эндокрин офталмопатия — 70% ва 55,5%; қалқонсимон безни у́ртача хажми 63,02 ва 62,05 мл (р<0,05); эТ3, эТ4 ва ТТГ — 5,7 пг/мл; 4,1 нг/дл ва 0,04 мМЕ/мл ва 6,2 пг/мл; 4,5 нг/дл ва 0,062 мМЕ/мл (р>0,1) экакларда ва аёлларда. Эркакларда паст комплаентлик (60%); аёллара/да эса у́рта даражадаги комплаентлик аксариятни ташкил қиларди (р<0,05).

Калит сўзлар: тиреотоксик кардиомиопатия, гипертиреоз, тиреотоксикоз, хилпилловчи аритмия, хавф омиллари.

Objective: to evaluate the manifestation of risk factors in patients with thyrotoxicosis syndrome complicated by atrial fibrillation. **Material and methods:** there was 38 patients with thyrotoxicosis complicated by atrial fibrillation. We evaluate the gender, age, thyrotoxicosis duration before atrial fibrillation developing, smoking, pre-existing CHD/HD/arrhythmias, levels of fT3/fT4/TSH, thyroid volume, endocrine ophtalmopathy and compliance. **Results:** gender raio was 1:1 (p<0.01); the most patients was in 40-59 age range, (p<0.05) (61,1% and 80%, respectively); thyrotoxicosis duration was comparable in both sexes – 9,3 and 10,6 years; first-line relatives with thyrotoxicosis in women 16,6%; in men 5% (p<0.1); smoking in women 0%; in men – no smoking 65%; < 20 siggarets per day 20% and more15%. Preexisting CHD/HD/arrhythmias was comparable – 30% and 28%, endocrine ophtalmopathy – 70% and 55,5% respectively; average thyroid volume before treatment 63,02 and 62,05 ml (p<0.05); levels of fT3, fT4 and TSH – 5,7pg/ml; 4,1 ng/dl and 0,04 mlU/ml and 6,2 pg/ml; 4,5 ng/dl and 0,062 mlU/M Λ (p>0,1), respectively. There is prevalence of low compliance in men (60%) and middle in women (55,5%) (p<0.05).

Key words: thyrotoxic cardiomyopathy, hyperthyroidism, thyrotoxicosis, atrial fibrillation, risk factors.

На сегодняшний день комплекс сердечно-сосудистых осложнений (ССО), развивающийся в результате воздействия избытка тиреоидных гормонов (ТГ) не имеет единого определения, классификации, подхода к диагностике и лечению, а при проведении исследований используются различные термины. ВОЗ и Международное Общество и Федерация Кардиологов в 1996 году при создании определения и классификации кардиомиопатий использовало термин «тиреотоксическая кардиомиопатия» (ТКМП), то есть вторичное поражение миокарда вследствие токсического воздействия избытка свободных ТГ плазмы, ведущее к нарушению энергопродукции в кардиомиоците (окислитель-

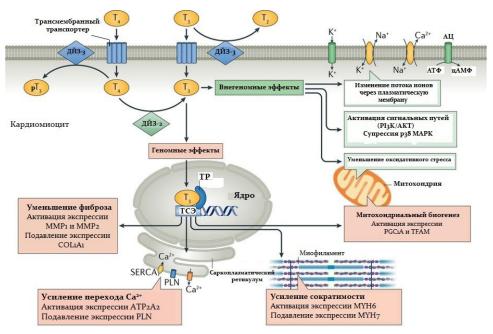
ное фосфорилирование), внутриклеточного метаболизма (синтез белка) и сократительной функции миофибрилл [7]. По этой причине наблюдается широкий разброс эпидемиологических данных – развитие ТКМП у 12-68% пациентов с гипертиреозом [5,8]; фибрилляции предсердий (ФП) – 16-60% [9]; диастолической дисфункции левого желудочка – у 47% [10]; дилатационной кардиомиопатии и доля обратимых кардиомиопатий среди них – 1 и 1/3; легочной гипертензии у 29,6% у пациентов с субклиническим гипертиреозом и у 39,6% у пациентов с манифестным гипертиреозом [2].

Каким же образом избыток тиреоидных гормонов воздействует на сердечно-сосудистую систему?

В норме ТГ воздействуют на кардиомиоцит посредством геномных и внегеномных эффектов (рис. 1) [6].

Геномные эффекты активируют или подавляют экспрессию определенных генов, внегеномные – к ряду процессов, представленных на рисунке. В сумме при воздействии избыточного количества ТГ эти эффекты приводят к [4]: 1) увеличению частоты сердечных сокращений за счет увеличения симпатиче-

ского ответа сердца; 2) увеличению фракции выброса за счёт уменьшения постнагрузки, из-за сниженного системного сосудистого сопротивления и усиления сократимости миокарда и увеличения преднагрузки из-за укорочения длительности диастолического расслабления и увеличенного объёма циркулирующей крови (снижение почечной перфузии → повышение функции ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы → усиление задержки натрия).



Nature Reviews | Cardiology

Puc. 1. Воздействие тиреоидных гормонов на кардиомиоцит посредством геномных и внегеномных эффектов.

Клинически это проявляется [3]: синусовой тахикардией, ФП и тахиаритмии, расширением пульсового давления, снижением толерантности к нагрузкам, усилением ишемии миокарда у пациентов с исходной его патологией. Чаще всего осложнения со стороны сердца возникают у пациентов более старшего возраста, с предшествовавшими ишемической болезнью сердца (ИБС), клапанными заболеваниями сердца, артериальной гипертензией, а также у пациентов, имеющих факторы риска персистенции основного заболевания – эндокринная офтальмопатия (ЭО), курение, большие величины объёма щитовидной железы (ЩЖ), свободного Т4, общего Т3 и АТ-рТТГ.

Учитывая высокую частоту рецидивов консервативной терапии при болезни Грейвса (БГ), а также её длительность, ухудшающих комплаентность пациентов, было бы целесообразно проводить радикальные виды терапии в первичном порядке у определённой группы пациентов с высоким риском развития ССО. В последних рекомендациях по ведению пациентов с БГ Европейской Тиреоидной Ассоциации [8] прописывается момент, что радиойодтерапия предпочтительна для пациентов с аритмиями; в рекомендациях Американской Тиреоидной Ассоциации, 2016 г. – для пациентов с правосторонней легочной гипертензией и застойной сердечной недостаточностью; в то время как эти изменения зачастую уже необратимы даже при условии достижения эутиреоза.

Таким образом, выявление группы риска и проведение радикальной терапии уже на начальных этапах развития заболевания является актуальной проблемой, которая требует проведения широкомасштабных исследований у пациентов с синдромом тиреотоксикоза (ТТ) и ССО.

Цель исследования

Анализ степени проявления факторов риска у пациентов с синдромом тиреотоксикоза, осложнённым фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

Под наблюдением были 584 пациента с синдромом ТТ (БГ, многоузловой токсический зоб и токсическая аденома), получавших в 2016-2019 гг. стационарное лечение в РСНПМЦЭ. Критерии включения и исключения показаны в таблице 1.

Ретроспективный анализ показал, что ФП присутствовала у 38 (6,5%). У этих пациентов был проведен анализ следующих факторов риска: пол; наследственность; возраст; предшествовавшие развитию синдрома ТТ ИБС, клапанные пороки, ХСН, ГБ; длительность ТТ до развития ФП; комплаентность пациента; уровни свободного ТЗ (свТЗ), свободного Т4 (свТ4) ТТГ на момент первичной диагностики; объём ЩЖ; курение; наличие ЭО.

Критерии включения	Критерии исключения				
- пациенты от 18 лет и старше с явным	- пациенты с деструктивными тиреоидитами (аутоиммунный тиреоидит,				
ТТ (ТТГ <0,1 МЕ/л; свТ4 и свТ3 выше	острый и подострый тиреоидиты, лучевой тиреоидит), ТТГ-продуцирую-				
референса) по причине: БГ; многоуз-	щей аденомой гипофиза, гипофизарной резистентностью к тиреоидным				
ловой токсический зоб; токсическая	гормонам и с раком ЩЖ				
аденома ШЖ (диффузные и локальные	- пациенты с сахарным диабетом, с острыми формами гепатитов, циррозом				
изменения соответственно на УЗИ и	печени, эстрогенсекретирующими опухолями; системными васкулитами				
сцинтиграфии)	- беременность				

Наследственность по развитию синдрома ТТ засчитывалась как имеющая в случае наличия того же заболевания (БГ, многоузлового токсического зоба или токсической аденомы) у родственников первой линии. Возрастная градация производилась следующим образом: до 40 лет; 40-49; 50-59; 60-69; 70 лет и старше.

Предшествовавшие синдрому ТТ ИБС, клапанные пороки, ХСН, ГБ были засчитаны при обследовании пациента квалифицированным кардиологом, а также при ретроспективном анализе амбулаторных карт пациентов. Длительность ТТ оценивалась от момента развития его симптоматики до развития симптоматики ФП (пароксизмы, нерегулярное учащённое сердцебиение, ощущение остановки сердца). Комплаентность пациента оценивалась методом анкетирования. Пациентам был предложен вопросник «Уровень комплаентности» [1]. Результаты были разделены на степени высокой, средней и низкой комплаентности. Уровни св. тироксина, ТТГ в зависимости от срока развития заболевания оценивались либо ретроспективно с амбулаторных карт пациента, либо проспективно методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия) - референсный диапазон для свободного Т4 составляет 0,93-2,0 нг/дл; для ТТГ – 0,27-4,0 мМЕ/мл.

Наличие ЭО также ретроспективно, либо проспективно оценивалось квалифицированным офтальмологом. Объём ЩЖ оценивался на ультразвуковом аппарате датчиком высокого разрешения 7,5 мГц (Phillips, модель «HD7XE», Нидерланды); нормальные показатели объёма ЩЖ у мужчин не более 25 мл; у женщин не более 18 мл. Курение оценивалось методом анкетирования пациентов, пациенты были разделены на группы некурящих (или отказ от курения последние 5 лет); курящих до 20 сигарет/день; курящих более 20 сигарет/день. Статистическая обработка результатов проводилась методом автоматической калькуляции критерия Стьюдента на сайте https://www.psychol-ok.ru/statistics/student/

Результаты исследования

Соотношение мужчин и женщин в группе с синдромом ТТ, осложнённого $\Phi\Pi$, составило $52,6\%/48,4\%\sim1:1$, мужчин и женщин (p<0,01).

В этиологическом разделении не отмечается различий от общей структуры при синдроме ТТ – преобладает БГ (66,6% у женщин, 75% у мужчин) (табл. 2).

Наличие наследственности по синдрому ТТ у пациентов женского пола играло большую роль, чем у больных мужского пола – 16,6% против 5%, однако разница была не достоверной (р>0,8).

Длительность ТТ до развития ФП была сопоставимой у лиц обоего пола, несмотря на то, что более высокий уровень комплаентности отмечался среди женщин (p<0,05).

В среднем объём ЩЖ, значения свТ3, свТ4 и ТТГ у представителей обоего пола были приблизительно одинаковыми (соотвественно у мужчин и женщин 62,05/63,02 мл; свТ3/свТ4/ТТГ – 5,7/4,1/0,04 и 6,2/4,5/0,06; p<0,05).

Обсуждение результатов

Гендерное соотношение в общей популяции ТТ обычно составляет 1:10; 1:9, однако в группе с ФП и с другими ССО, по данным мировой литературы, эта соотношение уравнивается, представляя мужской пол как значительный фактор риска. Возраст и длительность ТТ также играют значительную роль в развитии ССО. Так, на примере гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) исследование показывает, в группе пациентов без ГЛЖ длительность ТТ составила медиану и у женщин, и у мужчин – 10 месяцев и квартили; в то время как в группе с ГЛЖ эта медиана у женщин составила 20 месяцев и квартили, у мужчин 19 месяцев и квартили [2].

В нашем исследовании у женщин и мужчин с развитием ФП средний возраст составил 51 и 53 года, длительность ТТ – 9,3 (111,6 месяца) 10,6 (127,2 месяца) (p<0,01). В исследованиях D. Glinoer и соавт., L.Е. Кіmball и соавт. – курение, наличие ЭО и бо́льший объём ЩЖ представляют значительный риск рецидива БГ, то есть соответственно и риск для развития ССО.

Курение у мужчин в нашем исследовании присутствовало у 35%, 30 – соответственно у 70 и 55,5% (р<0.05), медиана объёма ЩЖ – 63,02 и 62,05 мл (р<0,05). Тоft и Вооп отмечают, что ФП редко развивается у больных моложе 40 лет, если нет длительного тяжелого ТТ и предшествующих заболеваний ССС. Моложе 40 лет среди мужчин было двое, среди женщин – одна пациентка, длительность ТТ составила соответственно 10, 8 и 15 лет. У мужчины с длительностью ТТ 8 лет имелись низкая комплаентность и предшествующая гипертоническая болезнь, что говорит о вкладе этих компонентов в развитие ФП у данного пациента.

Выводы

1. Полученные результаты являются начальными сведениями в исследовании проявления перечисленных факторов риска при синдроме ТТ у пациентов с ССО заболевания и их отсутствием. В

Клиническая характеристика пациентов и результаты исследования, абс. (%)

В	cero	38 пациентов с синдромом ТТ и фибрилляцией предсердий						
	•	Поло	вое раз;	целен	nne (p<0,05)			
	Мужчины, 20	(52,6)				Женщины,	18 (48,4)	
		Воз	растное	разде	ление, лет			
<40	40-59	60-69	>70	>70 <40	<40 40-59		60-69	>70
	(p<0,05)					(p<0,05)		
2 (10)	16 (80)	2 (10)	-		1 (5,5)	11 (61,1)	4 (22,2)	1 (5,5)
		Эти	ологиче	ское ј	разделение			
дтз	МУТ3	TA			дтз	My.	T3	TA
12 (66,6)	4 (22,2)	2 (11	,1)		15 (75)	3 (15)		2 (10)
	Натич	ие родственнив	а первоі	й лин	ии с синдромо	м TT (р>0,01)		
	3 (16,6)					1 (5)	
			Ку	рени	e			
Некурящие	<20 сиг/ден	ь >20 са	>20 сиг/день		Некурящие	<20 сиг/день		>20 сиг/день
18 (100)	-		-		13 (65)	4 (20)		3 (15)
	Длительность кл	инической симп	оматик	TT :	цо развития си	мптоматики ФI	I (p<0,05)	
	10,6 лет (3-	25)				9,3 лет ((3-25)	
	Пред	шествовавшие	синдроз	ny TT	ИБС/ГБ/арит	мии (р<0,05)		
Да	- 5 (27,7)	Her - 13	(73,3)		Да – 6 (30%) Нет – 3		- 14 (70)	
		Kor	шпаент	ность	пациента	'		
Высокая	Средняя (р<0,05)	Низк			Высокая	C		Низкая
DECORAN	Средняя (р<0,03)	TIMSK	ая		Бысокая	Сред	HXX	(p<0,05)
1 (5,5)	10 (55,5)	7 (38	,8)		-	8 (40)		12 (60)
	•	I	Таличие	эо (p<0,05)	'		
70%				Т	55,5%			
		Средн	ий объёз	_е ЩЖ	ζ, мπ (р<0,05)			
62,05 (12,2-117) 63,02 (14,9-151,7)								
	Уровни свТ4, Т	TГ до лечения (норыа с	вТ4 –	0,93-2,0 нг/дл	; TTT 0,27-4,0 x	аМЕ/мп)	
свТ3	свТ4	TTT			свТ3 свТ4			TTT
5,7 (2,8-9,2)	4,1 (2,5-7,77)	0,04 (0,005	-0,12)	6.	2 (3.7-11.1)	4,5 (1,35-	7,77)	0,06 (0,005-0,

дальнейшем предстоит оценить и сравнить степень их проявлений в общей популяции синдрома ТТ.

2. При получении достоверно большей выраженности факторов риска в группе с сердечно-сосудистыми проявлениями это позволило бы проводить радикальные методы лечения синдрома ТТ у представителей группы риска либо в более ранние сроки заболевания, либо сразу же после постановки диагноза, не дожидаясь развития необратимых изменений миокарда, таким образом улучшив и качество, и продолжительность жизни пациентов.

Литература

- 1. Кадыров Р.В, Асриян О.Б., Ковальчук С.А. Опросник «Уровень комплаентности». Владивосток, 2014.
- 2. Babenko A.Y., Bairamov A.A., Grineva E.N., Ulupova E.O. Thyrotoxic Cardiomyopathy. In Cardiomyopathies-From Basic Research to Clinical Management 2012 // InTech. 2012. P. 553-580
- 3. Danzi S., Klein I. Thyroid Hormone and Cardiovascular System // Med .Clin. North Amer. 2014. Vol. 43, №2. P. 517-528.
- 4. Ertek S. et al. Hyperthyroidism and cardiovascular com-

- plications: a narrative review on the basis of pathophysiology // Arch. Med. Sci. 2013. Vol. 9, №5. P. 944-952.
- 5. Hrnciar J. Cor thyreotoxicum. Part I: New findings about its etiopathogenesis and diagnosis. Overview of problems based on 35 years experience // Vntr. Lek. 2002. Vol. 48. P. 38-44.
- 6. Jabbar A., Pingitore A., Simon H.S. et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease // Nat. Rev. Cardiol. 2017. Vol. 14. P. 39-55.
- 7. Richardson P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology. Task force on the definition and classification of cardiomyopathies // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 841-842.
- 8. Roffi M., Cattaneo F., Topol E.J. Thyrotoxicosis and the cardiovascular system: subtle but serious effects // Cleveland Clin. J. Med. 2003. Vol. 70. P. 57-63.
- 9. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis // Thyroid. 2016. Vol. 26, № 10. P. 1343-1421.
- 10. Siu C.W., Yeung C.Y., Lau C.P. et al. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism // Heart. 2007. Vol. 93. P. 483-487.

ТИРЕОТОКСИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ходжаева С.Х., Убайдуллаева Н.Б., Насырходжаев Я.Б.

Цель: анализ степени проявления факторов риска у пациентов с синдромом тиреотоксикоза, осложнённого фибрилляцией предсердий. **Материал и методы:** исследование было проведено в группе из 38 пациентов с синдромом тиреотоксикоза и фибрилляцией предсердий. Были проведены анализ половой, возрастной структуры группы, длительности тиреотоксикоза, наличия курения, предшествующих ИБС/ГБ/аритмий, оценка уровней свТ3, свТ4, ТТГ, оценка объёма щитовидной железы по УЗИ, оценка комплаентности по вопроснику и наличия эндокринной офтальмопатии. **Результаты:** выявлено, что соотношение полов составляет 1:1 (p<0,01); наибольшее число пациентов как у мужчин, так и у женщин было в возрастном диапазоне от 40-59 лет (p<0,05) (соот-

ветственно 61,1 и 80%,); длительность тиреотоксикоза была сопоставимой у обеих полов и составила 9,3 и 10,6 лет (р<0,05); наличие родственника первой линии с синдромом тиреотоксикоза у женщин – в 16,6%; у мужчин 5% (р>0,1); курением злоупотребляли у женщин 0%; у мужчин 65; 20 и 15% составили соответственно некурящие, курящие до 20 сигарет в день и более. Наличие ГБ/ИБС/аритмий было conoставимо в обеих группах и составило 30% и 28%; эндокринной офтальмопатии - 70% и 55,5% (p<0,05); средний объём щитовидной железы до лечения в обеих группах был 63,02 и 62,05 мл (p<0,05); уровни свТ3, свТ4 и ТТГ - 5,7 nг/мл; 4,1 нг/дл и 0,04 мМЕ/мл и 6,2 пг/мл; 4,5 нг/дл и 0,062мМЕ/мл (p>0,1) у мужчин и женщин, соответственно. У мужчин преобладала низкая комплаентность (60%), у женщин - средний уровень (55,5%) (р<0,05).

Ключевые слова: тиреотоксическая кардиомиопатия, гипертиреоз, тиреотоксикоз, фибрилляция предсердий, факторы риска.



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ

УДК: 575.174.015.3:616.379-008.64

ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Акрамова Г.Г., Акбаров З.С.

ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИНИНГ 2 ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БЎЛГАН ЭРКАКЛАРДА ПРОЛИФЕРАТИВ РЕТИНОПАТИЯ УЧУН ХАВФ ОМИЛЛАРИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Акрамова Г.Г., Акбаров З.С.

FEATURE OF RISK FACTORS FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES OF THE UZBEK POPULATION

Akramova G.G., Akbarov Z.S.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Максад: ўзбек популяциясининг 2 тур қандли диабети бўлган эркакларда пролифератив диабетик ретинопатиянинг хавф омилларининг клиник-гемодинамик ва лаборатор хусусиятлари ўрганиш. Материал ва усуллар: белгиланган вазифалар муносабати билан 136 та 2 тур қандли диабет бемор текширилди, улардан 38 таси ДР бўлмаган бемор; НПДР билан − 29 та бемор ва ПДР − 69 та бемор. Натижа: ПДР булган гурухда касалликнинг давомийлиги, глюкоза ва НЬА1с, креатинин, СКФ, ТГ, ЛПНП ва ЛПВП каби курсаткичларнинг сезиларли даражада ошиши аниқланди. Хулоса: киёсий тахлил натижаларига кўра, ретинопатия хавфини башорат қилишда энг муҳим омиллар, бемор ёши ≥60 ёш, касаллик давомийлиги ≥16 йил, анамнезда АГ, кечкурундаги САД даражаси ≥130 мм сим. уст., НЬА1с>7,0% даражаси, ТГ ≥1,7 ммоль/л ва ЛПВП <1,03 ммоль/л даражалари.

Калит сўзлар: қандли диабет 2 тур, пролифератив диабетик ретинопатия, ўзбек популяцияси.

Objective: To study the clinical hemodynamic and laboratory features and risk factors of proliferative diabetic retinopathy in men with diabetes mellitus type 2 of the Uzbek population. **Material and methods:** In connection with the assigned tasks, 136 patients with type 2 diabetes mellitus from the total number of patients examined, of them without DR-38 patients, with NDR-29 patients and PDR-69 patients. **Results:** In the with PDR, a significant increase in such indicators as duration of the disease, the level of fasting glucose and HbA1c, creatinine, GFR, TG, LDL and HDL were revealed. **Findings:** According to the results of a comparative analysis, the most important factors for predicting the risk of retinopathy are age \geq 60, duration \geq 16 years, history of AH, level of SAH in the evening \geq 130 mm Hg, HbA1c level >7,0%, TG level \geq 1,7 mmol/l and HDL <1,03 mmol/l.

Key words: type 2 diabetes mellitus, proliferative diabetic retinopathy, Uzbek population.

Сахарный диабет (СД) и его осложнения, масштабы которых продолжают с каждым годом увеличиваться, причиняет большие человеческие страдания и приносит огромные экономические потери. По прогнозам экспертов Международной Федерации Диабета (МФД), к 2040 году число больных с СД увеличится на 55% и составит 642 млн человек, то есть каждый десятый житель нашей планеты будет болеть СД [11]. По данным экспертов ВОЗ, при длительности заболевания СД более 20 лет 10% больных становятся нетрудоспособными из-за нарушения зрения, 50% погибают вследствие хронической почечной недостаточности [5,10,11,15].

Наиболее распространенным, прогностически неблагоприятным специфичным сосудистым осложнением сахарного диабета является поражение сетчатки глаза – диабетическая ретинопатия (ДР). ДР – это микроангиопатия сосудов сетчатки глаза. Из всех клинических проявлений диабетического поражения глаз наибольшую опасность представляет

ретинопатия, которая является основной причиной прогрессирующего и безвозвратного снижения зрения [2,3,8]. Прогнозируется увеличение количества случаев ДР вследствие увеличения распространенности диабета [12-14].

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы, показали, что ДР является наиболее частой причиной новых случаев слепоты среди лиц в возрасте от 20 до 74 лет, частота которой достигает пика в 50-70 лет. При этом потеря зрения приводит к социальной обособленности и значительным финансовым потерям [2,6,7,9]. По данным И.И. Дедова и соавт. [4], в России при СД 1-го типа с длительностью 10-15 лет ДР диагностируется у 80-90% пациентов, в том числе в 30% случаев – пролиферативная стадия. При СД 2-го типа в 7-20% случаев ДР выявляется уже в дебюте заболевания и при длительности 20 лет диагностируется у 70-80% больных.

В Узбекистане СД подвержены 5% населения, однако официально зарегистрированы немногим бо-

лее 169 тыс. человек (0,8%). Сосудистые осложнения СД являются основной причиной преждевременной инвалидности и смертности, а также слепоты больных СД. В связи с этим совершенствование методов прогнозирования, диагностики и лечения СД является актуальной задачей современной медицины.

Цель исследования

Изучение клинико-гемодинамических и лабораторных особенностей и факторов риска пролиферативной диабетической ретинопатии у мужчин с СД 2-го типа узбекской популяции

Материал и методы

Всего были обследованы 208 больных СД 2-го типа, из них у 38 больных признаки ретинопатии не

выявлены. У 170 мужчин наблюдались признаки ДР: 29 пациентов с непролиферативной ДР, 72 – с препролиферативной ДР и 69 – с пролиферативной стадией ДР. В связи с поставленными задачами из общего числа обследованных были отобраны 136 больных, которые соответствовали критериям включения. Пациенты были разделены на три группы, сопоставимые по возрасту: 1-я группа – 38 больных СД 2-го типа без ДР (средний возраст 56,7±6,6 года), 2-я группа – 29 больных с непролиферативной стадией ДР (НДР – средний возраст 57,2±5,6 года), 3-я группа – 69 пациентов с пролиферативной стадией ДР (ПДР – средний возраст 59,5±6,6 года) (табл. 1).

Таблица 1 Сравнительная характеристика групп больных по результатам однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и попарного анализа

Показатель	Без ДР, n=38	НДР, n=29	ПДР, n=69	ANOVA p
Возраст, лет	56,7±6,6	57,2±5,6	59,5±6,6	0,06
Длительность заболевания, лет	12,5±3,3	15,1±5,2ª	16,3±6,7 ^B	0,005
ИМТ	28,7±3,5	28,8±5,2	29,0±3,8	0,93
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,3±2,7	9,5±2,4	9,9±3,3ª	0,03
Через 2 часа, ммоль/л	11,7±3,5	12,7±3,8	12,8±3,5	0,29
HbA1c, %	8,1±1,6	8,3±1,8	9,1±1,9 ^a	0,01
САД дн, мм рт. ст.	136,2±17,8	138,8±24,6	140,4±26,0	0,68
ДАД дн, мм рт. ст.	83,7±7,1	84,5±10,1	84,8±9,9	0,84
САД ноч, мм рт. ст.	130,1±19,3	131,0±17,8	138,0±19,5	0,08
ДАД ноч, мм рт. ст.	83,3±11,2	84,1±9,6	83,9±7,9	0,93
ЧСС	83,9±10,2	84,2±11,3	82,7±12,4	0,80
Креатинин, мкмоль/л	92,4±18,9	115,9±35,9 ⁸	154,2±122,5 ^B	0,003
СКФ, мл/мин/1,73 м2	101,6±29,1	81,9±28,1ª	72,7±34,3 ^B	0,0001
ОХС, ммоль/л	5,0±1,1	5,2±1,0	5,6±1,4	0,05
ТГ, ммоль/л	1,9±0,8	2,5±1,4 ^a	3,2±2,0 ^B	0,0001
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,5	1,2±0,3	1,0±0,4 ^a	0,02
ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,9	3,4±0,8 ⁶	3,5±1,4ª	0,01
Фибриноген, г/л	4,7±4,9	4,7±3,0	5,5±3,3	0,47
Гематокрит, %	40,9±10,2	40,1±9,1	41,1±10,9	0,91
Тромботест, ст.	5,7±0,5	5,8±0,6	5,8±0,6	0,57
ФАК, %	9,3±4,7	9,0±5,5	9,2±4,6	0,97
ПТИ, %	85,1±5,8	86,1±7,8	85,2±8,5	0,84

Примечание. Данные представлены в виде $M\pm SD$; * – различия относительно данных ДР 0 и ДР1 значимы (а – p<0,05, б – p<0,01, в – p<0,001).

Результаты

Длительность СД 2-го типа у больных без ДР была в пределах от 7 до 20 лет, в среднем составила 12,5±3,2 года. В группе НДР продолжительность СД 2-го типа находилась в диапазоне от 7 до 27 лет, в группе ПДР – в пределах от 7 до 30 лет, в среднем составив соответственно 12,5±3,2 и 16,2±6,7 года. При попарном сравнении (по ANOVA) было обнаружено, что длительность СД у больных с НДР и ПДР (соответственно 15,1±5,2 и 16,3±6,7 года) достоверно выше, чем у мужчин без ДР (12,5±3,3 года).

Мы не выявили статистически значимой разницы в показателях ИМТ между группами. Показатели углеводного обмена – гликемия натощак (9,9 \pm 3,3 ммоль/л) и HbA1c (9,1 \pm 1,9%) –у больных ПДР были достоверно выше контроля (соответственно 8,3 \pm 2,7 и 8,1 \pm 1,6% ммоль/л).

Анализ гемодинамических показателей (САД, ДАД и ЧСС) как в дневное, так и в ночное время не выявил существенных различий по группам.

Уровень креатинина у больных с НДР (115,9 \pm 35,9 мкмоль/л) и ПДР (154,2 \pm 122,5 мкмоль/л) оказался достоверно выше, чем у пациентов без ДР (92,4 \pm 18,9

мкмоль/л). И, наоборот, скорость клубочковой фильтрации ниже у пациентов с НДР (81,9 \pm 28,1 мл/мин/1,73 м²) и ПДР (72,7 \pm 34,3 мл/мин/1,73 м²) была значительно, чем у больных без ДР (101,6 \pm 29,1 мл/мин/1,73м²).

При анализе показателей липидного обмена у больных и с НДР и с ПДР значения ТГ и ЛПНП достоверно превышали таковые у лиц без ДР. Уровень ЛПВП у больных с ПДР был статистически значимо ниже, чем у пациентов без ДР и НДР.

Такие показатели свёртываемости крови как фибриноген, гематокрит, тромботест, фибринолитическая активность и ПТИ у пациентов разных групп не различались. Для оценки статистической значимость различий в изучаемых группах нами проведен сравнительный анализ частоты встречаемости некоторых анамнестических и клинических показателей с помощью χ^2 для произвольных таблиц с числом групп больше 2.

При распределении больных в зависимости от возраста установлено, что в группах без ДР (55,3%) и НДР (48,3%) основная часть оказалась в возрастной категории 50-59 лет, тогда как среди пациентов с ПДР более половины (55,1%) были в возрасте ≥60 лет. Статистически значимой разницы между группами не выявлено (табл. 2).

Таблица 2 Клиническая характеристика больных в зависимости от наличия или отсутствия ДР, абс. (%)

Показатель	Контроль без ДР, n=38	НДР, n=29	ПДР, n=69	χ2; p; df= 2
Возраст, лет	717	1		1
- до 50	5 (13,2)	4 (13,8)	8 (11,6)	0,11; 0,95
- 50-59	21 (55,3)	14 (48,3)	23 (33,3)	5,30; 0,07
- ≥60	12 (31,6)	11 (37,9)	38 (55,1)	6,18; 0,05
Длительность заболевания, лет				
- ≤10	14 (36,8)	6 (20,7)	17 (24,6)	2,63; 0,27
- 11-15	20 (52,6)	11 (37,9)	21 (30,4)	5,11; 0,08
- ≥16	4 (10,5)	12 (41,4)	31 (44,9)	13,5; 0,001
ИМТ >30 кг/м ²	11 (28,9)	9 (31,0)	23 (33,3)	0,22; 0,89
Гипергликемия HbA1c >7,0%	24 (63,2)	20 (69,0)	61 (88,4)	10,6; 0,006
САД, мм рт. ст.				
- утром ≥130	27 (71,1)	17 (58,6)	49 (71,0)	0,63; 0,44
- вечером ≥130	16 (42,1)	13 (44,8)	48 (69,6)	9,61; 0,008
ДАД, мм рт. ст.				
- утром ≥85	15 (39,5)	11 (37,9)	27 (39,1)	0,02; 0,99
- вечером ≥85	9 (23,7)	10 (34,5)	29 (42,0)	3,62; 0,16
Наследственность				
- по СД	10 (26,3)	13 (44,8)	39 (56,5)	9,02; 0,01
- по ожирению	11 (28,9)	10 (34,5)	33 (47,8)	4,07; 0,13
- по АГ	15 (39,5)	15 (51,8)	46 (66,7)	7,61; 0,02
- по ИБС	7 (18,4)	13 (44,8)	37 (53,6)	12,6; 0,002
Курение	10 (26,3)	11 (37,9)	34 (49,3)	5,46; 0,07
Слепота			4 (5,8)	
Катаракта	1 (2,6)	5 (17,2)	25 (36,2)	16,4; 0,0001
Диабетическая нефропатия	16 (42,1)	17 (58,6)	52 (75,4)	12,2; 0,002
СДС	2 (5,3)	5 (17,2)	7 (10,1)	2,56; 0,28
- инфаркт	5 (13,2)	8 (27,6)	21 (30,4)	4,03; 0,13
- инсульт	2 (5,3)	1 (3,4)	8 (11,6)	2,39; 0,30
АГ в анамнезе	12 (31,6)	19 (65,5)	61 (88,4)	39,5; 0,0001
Холестерин ≥5,2 ммоль/л	18 (47,4)	16 (55,2)	45 (65,2)	1,91; 0,39
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л	18 (47,4)	19 (65,5)	53 (76,8)	9,50; 0,009
ЛПВП <1,03 ммоль/л	13 (34,2)	11 (37,9)	39 (56,5)	5,95; 0,05
ЛПНП ≥3,5 ммоль/л	11 (28,9)	17 (58,6)	33 (47,8)	6,36; 0,04
		1	<u> </u>	

Примечание. χ^2 – критерий Пирсона; df – число степеней свободы; p – уровень достоверности.

Существенной разницы в группах в зависимости от длительности СД нами не выявлено. Однако среди больных с ПДР пациентов с длительностью СД более 15 лет оказалось достоверно больше (31-44,9%; χ^2 =13,6; p=0,001; df=2), чем без ДР (4-10,5%) и НДР (12-

41,4%). Что касается частоты встречаемости ИМТ >30 кг/м², то по этому признаку группы не различались.

Известно, что в развитии осложнений СД существенная роль принадлежит состоянию компенсации углеводного обмена. Больных с уровнем HbA1c

>7,0% оказалось больше среди лиц с ПДР (χ^2 =10,6; p=0,006; df=2).

Анализ показателей гемодинамики показал, что САД утром ≥130 мм рт. ст. и ДАД утром ≥85 мм рт. ст. выявляется с одинаковой частотой во всех группах. Что касается САД вечером ≥130 мм рт. ст. и ДАД вечером ≥85 мм рт. ст., то в группе с ПДР эти показатели регистрируются чаще, чем в других группах.

Относительно наследственности: в группах с НДР и ПДР отягощённость по сахарному диабету (χ^2 =9,02; p=0,01; df=2), АГ (χ^2 =7,61; p=0,02; df=2) и ИБС (χ^2 =12,6; p=0,002; df=2) оказалась достоверно выше, чем в группе без ДР.

Что касается частоты встречаемости слепоты и катаракты, то слепота зарегистрирована только у больных с ПДР (5,8%). Случаи катаракты отмечались во всех группах, но наиболее часто в группе с ПДР (без ДР – 2,6%, НДР – 17,2% и ПДР 36,2% - χ^2 =16,4; p=0,0001; df=2).

В ходе анализа было установлено, что у больных с НДР и ПДР диабетическая нефропатия выявляется чаще (χ^2 =9,50; p=0,009; df=2), чем у пациентов без ДР. в анамнезе больных с НДР и ПДР случаи СДС, ИМ и инсульта регистрировались не достоверно, но чаще.

Согласно полученным данным, АГ в анамнезе в группах с НДР и ПДР отмечалась достоверно чаще, чем без ДР (χ^2 =39,5; p=0,001; df=2).

При анализе показателей липидного спектра было обнаружено, что среди больных с НДР и ПДР больные с уровнем ТГ ≥1,7 ммоль/л (χ^2 =9,50; p=0,009; df=2) и ЛПНП ≥3,5 ммоль/л (χ^2 =6,36; p=0,04; df=2) и ИА>3,0 (соответственно 48,3 и 23,5%; ОШ 3,03; 95%ДИ 1,15-8,04; p=0,04) встречались значительно чаще, чем в группе без ДР. Частота встречаемости больных с ОХС ≥5,2 ммоль/л (χ^2 =1,91; p=0,39; df=2) и ЛПВП < 1,03 ммоль/л (χ^2 =5,95; p=0,05; df=2) не имела достоверных различий, однако в группах с НДР и ПДР их было больше, чем в группе без ДР.

В дальнейшем нами проведен сравнительный анализ между группами без ДР и ПДР с целью выявления наиболее важных факторов для прогнозирования риска ретинопатии.

Проведенный анализ выявил достоверные различия в возрасте (без ДР 31,6% против 55,1% с ПДР: ОР 1,40; 95%ДИ 1,05-1,86; p=0,02) и длительности заболевания (без ДР 10,5% против 44,9% с ПДР: ОР 1,68; 95%ДИ 1,31-2,15; p=0,001) больных сравниваемых групп (рис. 1).

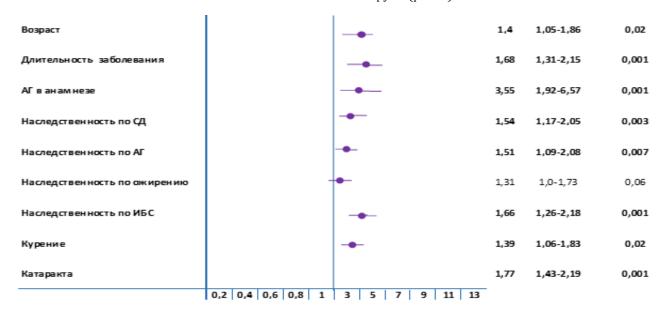


Рис. 1. Частота встречаемости анамнестических показателей в группах больных.

Сравнительный анализ анамнестических показателей обнаружил следующее: группа с ПДР в большинстве была представлены лицами с АГ в анамнезе (без ДР 31,6% против 88,4% с ПДР: ОР 3,55; 95%ДИ 1,92-6,57; p=0,001). Кроме того, в этой группе достоверно чаще встречались больные с наследственной отягощенностью: по сахарному диабету (без ДР 26,3% против 56,5% с ПДР: ОР 1,54; 95%ДИ 1,17-2,05; р=0,003), АГ (без ДР 39,5% против 66,7% с ПДР: ОР 1,51; 95%ДИ 1,09-2,08; р=0,007) и ИБС (без ДР 18,4% против 53,6% с ПДР: ОР 1,66; 95%ДИ 1,26-2,18; p=0,001). Необходимо отметить, что в группе с ПДР недостоверно, но больше оказалось больных с отягощенностью по ожирению (без ДР 28,9% против 47,8% с ПДР: ОР 1,31; 95%ДИ 1,0-1,73; р=0,06). Согласно анамнестическим данным, почти половина больных с ПДР курили (без ДР 26,3% против 49,3% с ПДР: ОР 1,39; 95%ДИ 1,06-1,83; p=0,02), более чем у трети наблюдалась катаракта (без ДР 2,6% против 36,2% с ПДР: ОР 1,77; 95%ДИ 1,43-2,19; p=0,001).

На следующем этапе анализировали клинические показатели. В группе с ПДР достоверно чаще встречались лица с уровнем САД вечером ≥130 мм рт. ст. (без ДР 42,1% против 69,6% с ПДР: ОР 1,54; 95%ДИ 1,10-1,83; р=0,006). Как видно из рис. 2, по остальным показателям группы достоверно не различались.

В дальнейшем нами проанализирована частота встречаемости уровня HbA1c >7,0%, а также параметры липидного спектра: XC ≥5,2 ммоль/л, ТГ ≥1,7 ммоль/л, ЛПВП <1,03 ммоль/л и ЛПНП ≥3,5 ммоль/л в группах без ДР и ПДР (рис. 3).

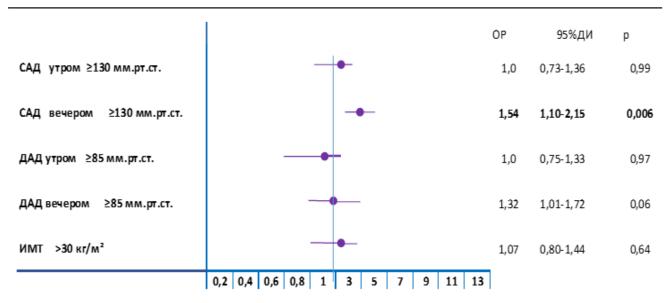


Рис. 2. Частота встречаемости клинических показателей в группах больных.

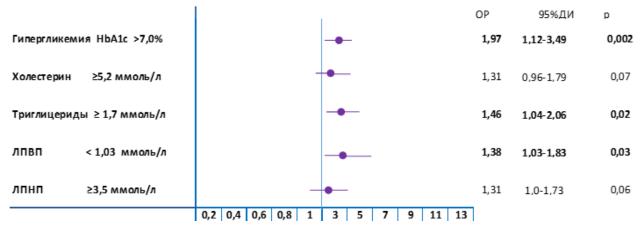


Рис. 3. Частота встречаемости показателей метаболического контроля в исследуемых группах.

Известно, что для профилактики осложнений, ассоциированных с СД необходимо поддержание жесткого гликемического контроля (HbA1c <7,0%). Нами установлено, что HbA1c >7,0% достоверно чаще встречается в группе с ПДР (88,4% против 63,2% без ДР; ОР 1,97; 95%ДИ 1,12-3,49; р=0,002). Таким образом, подавляющее большинство пациентов обеих групп находятся в состоянии декомпенсации, а значит у больных без ДР на фоне хронической гипергликемии возрастает риск развития пролиферативной диабетической ретинопатии.

Кроме того, мы проанализировали частоту встречаемости критических уровней показателей липидного спектра. Согласно полученным данным, содержание XC ≥5,2 ммоль/л (65,2% против 47,4% без ДР; ОР 1,31; 95%ДИ 0,96-1,79; р=0,07) и ЛПНП ≥3,5 ммоль/л (47,8% против 28,9% без ДР; ОР 1,31; 95%ДИ 1,0-1,73; р=0,06) недостоверно, но чаще отмечается в группе с ПДР. Частота нарушений липидного обмена в виде повышенного уровня триглицеридов ≥1,7 ммоль/л (71,0% против 47,4% без ДР; ОР 1,46; 95%ДИ 1,04-2,06; р=0,02) и сниженного ЛПВП <1,03 ммоль/л (56,5% против 34,2% без ДР; ОР 1,38; 95%ДИ 1,03-1,83; р=0,03) достоверно чаще регистрируется в группе с ПДР.

В ходе дальнейшего анализа удалось установить достоверное превышение частоты диабетической нефропатии у больных с ПДР (75,4% против 42,1% без ДР; ОР 1,75; 95%ДИ 1,20-2,57; p=0,0001) (рис. 4).

Встречаемость СДС (без ДР 5,3% против 10,1% с ПДР: ОР 1,23; 95%ДИ 0,84-1,80; p=0,38), инфаркта (без ДР 13,2% против 30,4% с ПДР: ОР 1,36; 95%ДИ 1,05-1,77; p=0,05) и инсульта (без ДР 5,3% против 11,6% с ПДР: ОР 1,27; 95%ДИ 0,90-1,80; p=0,28) в исследуемых группах статистически не различалась, тем не менее среди лиц с ПДР частота была выше в 2 раза, чем среди пациентов без ДР.

Таким образом, в группе с ПДР выявлено достоверное увеличение таких показателей как длительность заболевания, уровень HbA1c, креатинина, ТГ, ЛПНП и снижение СКФ и содержания ЛПВП. Сравнительный анализ групп без ДР и ПДР показал, что наиболее важными факторами для прогнозирования риска ретинопатии являются возраст ≥60 лет, длительность заболевания ≥16 лет, АГ в анамнезе, наследственная отягощенность по СД, АГ и ИБС, курение, уровень САД вечером ≥130 мм рт. ст., уровень HbA1c >7,0%. Из показателей липидного спектра наиболее информативными оказались уровень TГ ≥1,7 ммоль/л и ЛПВП <1,03 ммоль/л.

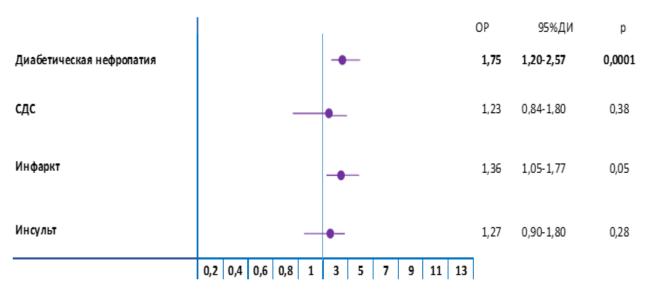


Рис. 4. Анализ частоты встречаемости хронических осложнений диабета в исследуемых группах.

Литература

- 1. Величко П.Б., Османов Э.М., Маньяков Р.Р. Эпидемиология и социальная значимость диабетической ретинопатии // Вестн. Тамбовского ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. 2017. Т. 22, вып. 4. С. 622-626.
- 2. Величко П.Б., Османов Э.М., Маньяков Р.Р. Сравнительный анализ демографических и медико-социальных характеристик лиц с сахарным диабетом без диабетической ретинопатии и с диабетической ретинопатией // Вестн. Тамбовского ун-та. Сер. Естеств. и тех. науки. 2017а. Т. 22, вып. 4. С. 627-631.
- 3. Гигинеишвили Д.Н. Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования диабетической ретинопатии при сахарном диабете второго типа и сопутствующей гипертонической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016.
- 4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, №3. С.5-22.
- 5. Дедов И.И., Мельниченко М.В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: Мед. информ. агентство, 2016. 576 с.
- 6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, №1. С. 13-41.
- 7. Калинкин М.Н., Шпак Л.В., Волкова Ю.А. и др. Актуальные вопросы эндокринологии в терапевтической практике: Руководство для врачей. –Тверь: Фактор и К, 2014. 698 с.
- 8. Кудина Е.В., Барт Б.Я., Михайлусова М.П., Ларин В.Г. Осложнения сахарного диабета: современное состояние проблемы // Справочник поликлинического врача. 2018. №06. С. 49-54.
- 9. Липатов Д.В., Александрова В.К., Атарщиков Д.С. и др. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2014. №1. С. 4-7.
- 10. Репинская И.Н., Огир Т.В., Доля Е.М. и др. Изучение приверженности больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией к достижению целевых уровней артериального давления и пути ее повышения // Лечащий врач. 2018. №3. С. 22-24

- 11. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. http://www.diabetesatlas.org
- 12. Lin J., Shau W., Lai M. Sex- and age-specific prevalence and incidence rates of sight-threatening diabetic retinopathy in Taiwan // J.A.M.A. Ophthalmol. 2014. Vol. 132. P. 922-928.
- 13. Shaw J., Sicree R., Zimmet P. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // Diab. Res. Clin. Pract. 2010. Vol. 87. P. 4-14.
- 14. Song S., Han K., Choi K. et al. Trends in diabetic retinopathy and related medical practices among type 2 diabetes patients: Results from the National Insurance Service Survey 2006-2013 // J. Diab. Invest. − 2017. − Vol. 9, №1. − P. 173-178.
- 15. WHO Expert Consultationwww.who.int/ru/.

ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У МУЖЧИН С СД 2 ТИПА УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Акрамова Г.Г., Акбаров З.С.

Цель: изучение клинико-гемодинамических и лабораторных особенностей и факторов риска пролиферативной диабетической ретинопатии у мужчин с СД 2-го типа узбекской популяции. Материал и методы: из общего числа обследованных были отобраны 136 больных СД 2-го типа, из них без ДР – 38 больных; с НДР – 29, с ПДР – 69. Результаты: в группе с ПДР выявлено достоверное увеличение таких показателей как длительность заболевания, уровень глюкозы натощак и HbA1c, креатинина, СКФ, ТГ, ЛПНП и ЛПВП. Выводы: наиболее важными факторами для прогнозирования риска ретинопатии являются возраст ≥60 лет, длительность заболевания ≥16 лет, АГ в анамнезе, уровень САД вечером ≥130 мм рт. ст., уровень HbA1c >7,0%, уровень TГ ≥1,7 ммоль/л и ЛПВП <1,03 ммоль/л.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, пролиферативная диабетическая ретинопатия, узбекская популяция.



ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Алиева А.В., Исмаилов С.И., Рахимова Г.Н.

ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДА УГЛЕВОД АЛМАШИНУВИ БУЗИЛИШЛАРИНИ РИВОЖЛАНИШ ХАВФ ОМИЛЛАРИ

Алиева А.В., Исмаилов С.И., Рахимова Г.Н.

RISK FACTORS OF CARBOHYDRATES METABOLISM DISORDERS IN UZBEK POPULATION

Alieva A.V., Ismailov S.I., Rakhimova G.N.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкентский институт усовершенствования врачей

Мақсад: ўзбек популяциясида углевод алмашинуви бузилишлари хавф омилларини аниқлаш. Материал ва усуллар: интенсив кўрсаткичларни нормаллаштиришнинг Е.И. Шиган услуби Тошкент, Қашқадарё ва Хоразм шахар ва қишлоқда яшадиган 35 ёшга тулган 2521 соглом ва углевод алмашинуви бузилишларига эга бўлган одамларда (711 эркак ва 1464 хотин) кўлланилган. Натижа: ўзбек миллати учун ГТБ ривожланишида экг кўп аҳамиятга эга бўлган хавф омиллари: 45 дан катта ёш, юрак-қон томир воқеаларини ўтказиш, абдоминал семириш, дислипидемия, кам жисмоний фаоллик, назорат қилмайдиган артериал гипертензия, ҚДнинг оилавий анамнезда бўлиши, урбанизация, аёл жинси. Ўзбек миллати учун ҚД ривожланишида энг кўп аҳамиятга эга бўлган хавф омиллари: 45 дан катта ёш, анамнезда гипергликемия, абдоминал семириш, назорат қилмайдиган артериал гипертензия, юрак-қон томир тизими нуқсонлари ва уларнинг асоратлари таҳлилини баҳолаш, ҚДнинг оилавий анамнезда бўлиши, сабзавотларни етарлича қабул қилмаслик. Хулоса: ишлаб чиқилган ўзбек миллати учун ГТБ ва ҚД хавф калькулятори кенг кўламли скрининг ўтказишда фойдаланишга тавсия қилмоқда.

Калит сўзлар: хавф омиллари, глюкозага тургунлик бузилиши, қандли диабет 2-тур, ўзбек популяцияси.

Objective: To reveal the most significant risk factors for carbohydrates metabolism disorders in Uzbek population. **Materials and methods:** E.I. Shigan's method of intensive variants was used in groups of healthy subjects and patients with carbohydrates metabolism disorders revealed within screening among 2521 people (711 male and 1464 female) aged 35 or older living in urban and rural areas of Tashkent, Kashkadarya and Khoresm regions. **Results:** The most significant factors for impaired glucose tolerance in Uzbek population are age 45 or older, cardiovascular events in anamnesis, abdominal obesity, dyslipidemia, low physical activity, uncontrolled arterial hypertension, family history of diabetes, living in urban area, female gender. The most significant factors for type 2 diabetes in Uzbek population are age 45 or older, hyperglycemia in anamnesis, abdominal obesity, uncontrolled arterial hypertension, cardiovascular events in anamnesis, family history of diabetes, insufficient vegetables consumption. **Conclusions:** The developed IGT and DM risk calculator is recommended to use in wide screening in Uzbek population.

Key words: risk factors, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, Uzbek population.

огласно данным ВОЗ, относительный пока-■затель смертности от сахарного диабета в Республике Узбекистан (процент от суммарного числа смертей вне возраста) составляет 2%, при этом стандартизированная по возрасту распространённость диабета растёт с каждым годом как для мужчин, так и для женщин [6]. Поэтому крайне важно раннее выявление сахарного диабета и промежуточных гипергликемий, а также групп риска нарушений углеводного обмена. Проведение профилактических мероприятий в группах риска снизит вероятность возникновения нарушений углеводного обмена в будущем, а учитывая, что сахарный диабет является и сердечно-сосудистым фактором риска, - предупредит развитие сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [2,7].

Предложено несколько вариантов скрининга СД2, в том числе двухэтапной скрининг, при ко-

тором на первом этапе заполняются вопросники и выявляются группы высокого и очень высокого риска развития СД2 [1,10]. Однако в предыдущей работе мы показали, что при использовании, например, наиболее популярного и хорошо зарекомендовавшего себя при обследовании населения Республики Узбекистан вопросника FINDRISK, до 60% лиц с имеющимися нарушениями углеводного обмена, выявленными при определении гликемии, по результатам вопросника FINDRISK имели низкий или средний риск [8].

Эти результаты послужили основанием для проведения многофакторного анализа риска развития СД 2-го типа среди лиц узбекской национальности и разработки собственной программы оценки риска с учётом новых референсных значений таких антропометрических показателей, как охват талии (ОТ), охват бедер (ОБ) и индекс массы тела (ИМТ) [5,9].

Материал и методы

Нами был обследован 2521 человек (711 мужчин и 1464 женщины), проживающих в городской и сельской местности Ташкентской, Кашкадарьинской и Хорезмской областей в 2015-2016 гг. независимо от национальности. Целевая группа исследования - взрослое население в возрасте старше 35 лет без известных нарушений углеводного обмена. Средний возраст обследованных - 48,1±11,6 (0,01) года. 68% обследованных составили женщины. Исследование включало заполнение вопросника на базе Finnish Diabetes Risk Score с оценкой риска развития СД2 [10]. Оценка физической активности проводилась на основании опроса обследуемых с учётом длительности, интенсивности и частоты физической активности. Всем обследуемым проводилось измерение глюкозы в крови в плазме капиллярной крови с помощью глюкометра iXell (Польша). Уровень гликированного гемоглобина определялся иммунохимическим методом прямой фотометрии с использованием моноклональных антител к HвA1c (Human, HвA1c liquidirect, Германия). Диагноз предиабета и сахарного диабета выставлялся согласно международным рекомендациям [6].

Для выявления наиболее значимых факторов риска развития нарушений углеводного обмена мы использовали методику нормирования интенсивных показателей (НИП) Е.И. Шигана, основанную на вероятностном методе Байеса [3]. В качестве нормирующей величины (М) принят показатель распространённости НТГ – 3,39% и впервые выявленного СД 2 типа – 5,3% среди лиц узбекской национальности, полученные в ходе проведения скрининга [4].

В комплекс оцениваемых факторов риска входили возраст, пол, степень урбанизации (проживание в городской или сельской местности), наличие семейного анамнеза ожирения, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, степень регулярной физической активности (низкая, умеренная или высокая), ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, наличие и степень контроля АГ, наличие гипергликемии в анамнезе, дислипидемия,

наличие таких сопутствующих заболеваний как хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, анемия, пиелонефрит, заболевания щитовидной железы, ИБС, перенесённые сердечно-сосудистые катастрофы – постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ПОНМК), регулярность и достаточное употребление овощей, курение, регион проживания.

НИП рассчитывался для градации каждого фактора, то есть делили частоту НТГ/СД2 типа по данной градации на общую частоту НТГ/СД2 типа в популяции.

Показатель относительного риска (R) также определялся по градации каждого фактора, то есть максимальное значение фактора делилось на минимальное. После этого для комплексной оценки изучаемого явления величина НИП (M) умножается на показатель относительного риска (R), то есть интегральная оценка определяется по формуле X=M*R.

Для того чтобы определить, во сколько раз присутствие того или иного фактора увеличивает риск развития нарушений углеводного обмена, вычислялся показатель относительного риска (ОР). Показатели относительного риска определялись также по градации каждого фактора, которая вычислялась следующим образом: ОР = максимальное значение фактора делилось на минимальное.

После определения нормирующих интенсивных показателей (НИП) и показателей относительного риска для комплексной оценки изучаемого явления (X) соответствующие величины НИП перемножаются на показатели ОР. То есть интегральная оценка определяется по формуле: X=HИП×OP, где: X – интегральная оценка риска.

Результаты исследования

Перечень основных изученных факторов и их различия в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена приведены в таблице 1.

К приведенным в таблице факторам применена методика нормирования интенсивных показателей, результаты которой показаны на рис 1, 2.

Таблица 1 Биохимические, антропометрические факторы риска у больных в зависимости от типа нарушений углеводного обмена и здоровых лиц

Показатель	СД 2-го типа	НТГ	нгн	3доровые
Возраст	55,0±0,8в	55,3±1,2в	58,5±4,6a	47,0±0,24
Гликемия натощак, ммоль/л	9,6±0,3в	5,5±0,1в	6,3±0,04в	4,8±0,014
Гликемия через 2 ч после углеводной нагрузки, ммоль/л	13,7±0,5в	9,6±0,1в	6,8±0,31в	5,6±0,02
НвА1с, %	9,4±0,24в	6,2±0,1в	5,7±0,2в	4,9±0,015
Масса тела, кг	85,2±1,5в	80,1±1,6б	83,7±3,4a	75,2±0,3
ИМТ, кг/м2	32,2±0,5в	31,3±0,6в	31,7±1,2б	28,0±0,1
Частота ожирения, %	63-го	55	50	32
ОТ, см, м/ж	106,9±2,1в 101,0±1,38в	<u>103,7±2,8а</u> 95,6±1,48в	103,5±5,2 96,3±2,76	96,3±0,48 88,7±0,37
ОБ, см, м/ж	<u>106,7±1,76</u> 113,8±1,3в	<u>105,9±2,8</u> 110,2±1,4б	<u>110,3±4,7</u> 113,0±2,5б	101,2±0,3 105,8±0,3

Показатель	СД 2-го типа	НТГ	НГН	3доровые
ОТ/ОБ, м/ж	1,0±0,009в 0,89±0,007в	0,98±0,016 0,87±0,007в	0,94±0,016 0,85±0,015	0,95±0,003 0,84±0,002
Среднее АД, мм рт. ст., сист./диаст.	135,2±2,0в 86,8±1,0в	125,6±1,7в 82,4±1,0в	129,6±3,46 83,3±2,0a	119,7±0,4 78,3±0,3
Частота АГ, %	60	50	47	28
Частота сердечно-сосудистых событий, %	66%	58	50	31
Недостаточное употребление овощей, %	12,2	14,3	42	15
Низкая физическая активность, %	31	28	17	16
Гипергликемия в анамнезе, %	28	5,4	11	2,2
Средний балл по вопроснику FINDRISK	12,8±0,4в	11,4±0,4в	11,0±0,8в	8,0±0,09

Примечание. * – различия относительно данных группы здоровых значимы (a – p<0,05, b – p<0,01, b – b<0,001).

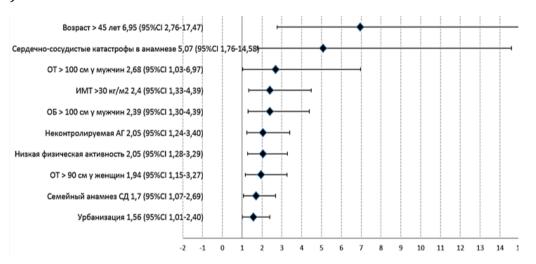


Рис. 1. Наиболее значимые факторы риска НТГ в узбекской популяции.

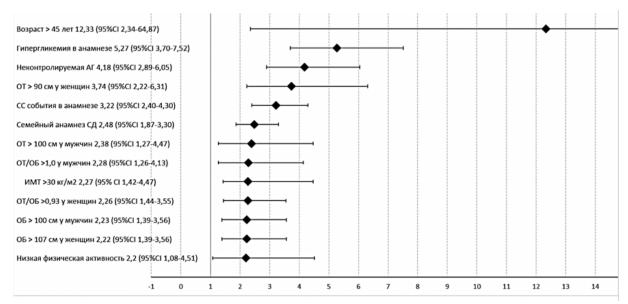


Рис. 2. Наиболее значимые факторы риска СД 2-го типа в узбекской популяции.

Таким образом, наибольшее значение для развития НТГ у лиц узбекской национальности имеют возраст старше 45 лет, перенесённые сердечно-сосудистые катастрофы, абдоминальное ожирение, дислипидемия, низкая физическая активность, наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, семейный анамнез СД, урбанизация, женский пол.

Таким образом, наибольшее значение для развития СД у лиц узбекской национальности имеют возраст старше 45 лет, гипергликемия в анамнезе, абдоминальное ожирение, наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, перенесённые сердечно-сосудистые катастрофы, семейный анамнез СД, недостаточное употребление овощей. В отличие от

предиабета, принадлежность к женскому полу не повышает риск развития СД 2-го типа.

Обсуждение

В проведенном среди лиц узбекской национальности без нарушений углеводного обмена низкий исследовании повышенный и умеренный риск по вопроснику FINDRISK (ниже 15 баллов) имели 94,6% обследованных. Среди лиц с НГН только 25% имели высокий риск развития СД 2-го типа (от 15 до 20 баллов), 21% имели умеренный риск, 33% - повышенный риск (от 7 до 11 баллов) и 21% - низкий риск (ниже 7 баллов). Среди лиц с НТГ только 28,4% имели высокий риск развития СД 2-го типа, 25,9% имели умеренный риск, 28,4% - повышенный риск и 17,3% – низкий риск. Среди лиц с выявленным во время скрининга СД только 33,9% имели высокий (30%) и очень высокий (3,9%) риск развития СД 2-го типа, тогда как 27,6% имели умеренный риск, 30% – повышенный риск, 8,7% - низкий риск развития СД 2-го типа. То есть если бы при активном выявлении СД 2-го типа среди лиц узбекской национальности мы проводили бы ОТТГ только лицам с высоким и очень высоким риском СД 2-го типа согласно вопроснику FINDRISK, мы бы не выявили СД у 66,3% лиц [8]. Эти результаты и послужили основанием для проведения многофакторного анализа риска развития СД 2-го типа среди лиц узбекской национальности и разработки собственной программы оценки риска с учетом новых референсных значений таких антропометрических показателей, как ОТ, ОБ и ИМТ.

В нашем исследовании среди лиц узбекской национальности у 61,4% с впервые выявленным СД и у 54,3% с НТГ, обнаруженной путем проведения ОТТГ, общий балл по вопроснику FINDRISK был равен 12 и выше. При этом всего 19,9% лиц с нормальными результатами ОТТГ имели балл выше 12.

То есть чувствительность при пороговом значении в 9 баллов 87,9%, специфичность – 45,3%, при значении 12 баллов чувствительность – 71,6%, специфичность – 54,8%.

Таблица 2 % лиц с нарушениями углеводного обмена и без в зависимости от суммы баллов по вопроснику FINDRISK в Узбекистане

Сумма баллов по FINDRISK	Норма	НГН	НТГ	Сочетание НТГ и НГН	СД в/в
4 и выше	80,8	91,7	93,8	100	97,6
9 и выше	44,2	70,8	72,8	75	86,6
12 и выше	19,9	45,8	54,3	62,5	61,4

Таким образом, использование в качестве первого этапа скрининга СД 2-го типа среди населения Узбекистана вопросника FINDRISK сопряжено с возможным недообследованием лиц, имеющих менее 12 баллов по результатам вопросника.

Факторы риска развития НТГ (возраст старше 45 лет, перенесённые сердечно-сосудистые катастрофы, абдоминальное ожирение, дислипидемия, низкая физическая активность, наличие неконтролиру-

емой артериальной гипертензии, семейный анамнез СД, урбанизация, женский пол) и СД у лиц узбекской национальности (возраст старше 45 лет, гипергликемия в анамнезе, абдоминальное ожирение, наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, перенесённые сердечно-сосудистые катастрофы, семейный анамнез СД, недостаточное употребление овощей) подчеркивают необходимость кардинального изменения подхода к профилактике абдоминального ожирения, а также активного привлечения кардиологов к раннему выявлению сахарного диабета и предиабета. В связи с этим в настоящее время измерение гликемии является обязательным методом исследования у всех пациентов, поступающих в кардиологические отделения стационаров.

Высокий процент лиц с отягощенным семейным анамнезом сахарного диабета, которые, тем не менее, не обращались к врачу по месту жительства и у которых СД был выявлен только в ходе проведенного нами исследования, свидетельствует о недостаточном функционировании Школ Самоконтроля и об особенностях узбекской популяции, в которой случаи диабета скрываются от родственников до развития инвалидизирующих осложнений.

При анализе возможных факторов риска развития СД 2-го типа мы обратили внимание на высокую частоту диагностики заболеваний щитовидной железы среди лиц с СД, что послужило основой для проведения более углублённых исследований с оценкой гормонального статуса щитовидной железы и поиском рационального объяснения феномена. Однако данная проблема выходит за рамки нашей работы и будет описана в будущем в работах наших коллег.

После проведения расчётов показателей относительного риска развития НТГ и СД 2-го типа был определён возможный диапазон риска по всем вышеуказанным факторам. Для этого суммировали минимальные и максимальные значения для каждого фактора, и полученные отрезки делили на 3 части, соответствующие степени риска возникновения НТГ и СД 2-го типа. Выделено 3 интервала с разной вероятностью риска НТГ у лиц узбекской национальности: низкий риск 28,6-50,4 балла для мужчин и 29,6-50,0 баллов для женщин, средний риск – 50,4-72,1 балла для мужчин и 50,0-70,3 балла для женщин, высокий риск - 72,1-93,9 балла для мужчин и 70,3-90,7 балла для женщин. Также выделено 3 интервала с разной вероятностью риска СД 2-го типа у лиц узбекской национальности: низкий риск - 33,2-62,1 балла для мужчин и 33,5-63,6 балла для женщин, средний риск - 62,1-91,0 баллов для мужчин и 63,6-93,8 балла для женщин, высокий риск - 91,0-119,9 балла для мужчин и 93,8-123,9 балла для женщин.

На основании полученных данных нами составлена компьютерная программа оценки риска развития нарушений углеводного обмена для лиц узбекской национальности (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №DGU 05140 от 14.02.2018). Чувствительность калькулятора риска, разработанного нами для узбекской популяции, – 78%, специфичность – 83%.

Таблица 3

Сравнительный анализ чувствительности и специфичности вопросника FINDRISK и разработанного калькулятора риска развития СД2 типа в узбекской популяции

Показатель	FINDRISK (12 баллов)	Калькулятор риска
Чувствительность	71,6	78
Специфичность	54,8	83

Таким образом, при использовании разработанного калькулятора риска ввиду высокой специфичности будет исключено обследование лиц с низким риском, что предполагает экономическую эффективность масштабного проведения скрининга нарушений углеводного обмена.

Заключение

Раннее выявление нарушений углеводного обмена является необходимым шагом в профилактике развития инвалидизирующих сердечно-сосудистых осложнений. Знание факторов риска СД 2-го типа и предиабета у лиц узбекской популяции практикующими врачами, а также применение разработанного калькулятора риска позволит своевременно выявлять грозные нарушения углеводного обмена и начинать лечение с целью сохранения работоспособности и качества жизни. Проведение простейших профилактических мероприятий, заключающихся в нормализации питания и физической активности, в группах высокого риска развития СД и предиабета способно отсрочить или даже предотвратить развитие явных нарушений углеводного обмена, являющихся эквивалентом сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

- 1. Алиева А.В., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Акбаров З.С. Оценка риска развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа среди лиц узбекской национальности: Метод. рекомендации. Ташкент, 2017. 38 с.
- 2. Исмаилов С.И., Рахимова Г.Н., Джураева А.Ш. Актуальность проведения эпидемиологических исследований по распространенности сахарного диабета 2-го типа и промежуточных гипергликемий в Узбекистане // Журн. теорет. и клин. медицины. 2012. №6.
- 3. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. М.: Медицина, 1986. 207 с.
- 4. Alieva A.V., Ismailov S.I., Rahimova G.N. Epidemiology of diabetes and prediabetes in Uzbekistan: Screening results // Health Sci. J. 2018. Vol. 12, №.6. P. 609.

- 5. Alieva A.V., Ismailov S.I., Rakhimova G.N., Akbarov Z.S. Anthropometric references for men of Uzbek nationality // Norwegian J. Dev. Int. Sci. 2017. №8. C. 41-44.
- 6. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia // Report of a WHO/IDF consultation, 2006. 46 P.
- 7. International Diabetes Federation Atlas, 8th edition, 2017.
- 8. Ismailov S., Alieva A., Rakhimova G. Assessment of 10 years risk of type 2 diabetes among people of Uzbek nationality: screening results. IDF World Diabetes Congress 2017.
- 9. Ismailov S.I., Rakhimova G.N., Alieva A.V. Anthropometric reference data for Uzbek women // Int. J. Biomed. 2017. N^{o} 7 (2).
- 10. Lindstrom J., Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk // Diab. Care. 2003. Vol. 26, №3. P. 725-731.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Алиева А.В., Исмаилов С.И., Рахимова Г.Н.

Цель: выявление наиболее значимых факторов риска развития нарушений углеводного обмена в узбекской популяции. Материал и методы: методика нормирования интенсивных показателей Е.И. Шигана применена в группах здоровых лиц и лиц с нарушениями углеводного обмена, выявленных среди 2521 человек старше 35 лет (711 мужчин и 1464 женщин), проживающих в городской и сельской местности Ташкентской, Кашкадарьинской и Хорезмской областей. Результаты: наибольшее значение для развития НТГ у лиц узбекской национальности имеют возраст старше 45 лет, перенесённые сердечно-сосудистые катастрофы, абдоминальное ожирение, дислипидемия, низкая физическая активность, наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, семейный анамнез СД, урбанизация, женский пол. Наибольшее значение для развития СД у лиц узбекской национальности имеют возраст старше 45 лет, гипергликемия в анамнезе, абдоминальное ожирение, наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, перенесённые сердечно-сосудистые катастрофы, семейный анамнез СД, недостаточное употребление овощей. Выводы: рекомендуется применение разработанного калькулятора риска развития НТГ и СД среди лиц узбекской популяции при проведении масштабного скрининга.

Ключевые слова: факторы риска, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, узбекская популяция.



ЦИСТАТИН С – ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 (ОБЗОР)

Алимов А.В., Бегматова Х.А., Каюмова Д.Т., Айходжаева М.А., Джураева А.Ш.

ЦИСТАТИН С – КД 2 ТУР БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ДИАБЕТИК НЕФРОПАТИЯНИ ЭРТА ТАШ-ХИЗЛАШ ИМКОНИЯТИ (REVIEW)

Алимов А.В., Бегматова Х.А., Каюмова Д.Т., Айходжаева М.А., Джураева А.Ш.

CYSTATIN C-THE POSSIBILITY OF AERLY DIAGNOSIS OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Alimov A.V., Begmatova Kh. A., Kayumova D.T., Aykhodjaeva M. A., Djuraeva A.Sh.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз, Ташкентский институт усовершенствования врачей

Цистатин С-креатининга кўра камроқ молекуляр оғирлиги билан эндоген оқсил, тананинг барча ядро хужайралари томонидан ишлаб чиқарилади, тўсиқларсиз буйрак коптокчаларида фильтрланади, бутунлай буйраклар орқали чиқарилади ва проксимал каналларда сақланиб қолмайди. Бу эса цистатин С КФТ аниқлашга имкон беради. Бундан ташқари унинг концентрацияси деярли ёшга, жинсга ва мушак массасига боғлиқ эмас. Шунинг учун KDIGO экспертлари КФТ ни цистатин С билан аниқлашни тавсия этишади. Қонда цистатин С даражасига қўра, креатинин даражасига қараганда (энг кенг тарқалган Хоук (Ноек) формуласи)) КФТ ни аниқроқ бахолаш учун формулалар мавжуд.

Калит сўзлар: цистатин С, диабетик нефропатия, қандли диабет, сурункали буйрак касаллиги.

Cystatin C is an endogenous protein with a lower molecular weight than creatinine, produced by all nuclear cells of the body, freely filtered by the glomeruli, completely excreted by the kidneys and not secreted by the proximal tubules. All of this suggested that cystatin C levels could be used to determine GFR. In addition, its concentration is almost independent of age, sex and muscle mass. There fore, KDIGO experts recommend the determination of GFR by cystatin C. There are formulas that allow a more accurate assessment of GFR by the level of cystatin C in the blood than by the level of creatinine (the most common was the Hoek formula).

Key words: cystatin C, diabetic nephropathy, diabetes mellitus, chronic kidney disease.

ахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) - две серьезные медицинские и социально-экономические проблемы последних лет, с которыми столкнулось мировое сообщество в рамках пандемий хронических болезней. ХБП - наднозологическое понятие, обобщающее повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², персистирующие в течение более трех месяцев независимо от первичного диагноза. Термин ХБП особенно актуален для больных СД, учитывая важность и необходимость унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике почечной патологии, особенно в случаях минимальной выраженности и трудно устанавливаемой природы заболевания. Варианты почечной патологии при СД (собственно диабетический гломерулосклероз, инфекция мочевых путей, хронический гломерулонефрит, лекарственный нефрит, атеросклеротический стеноз почечных артерий, тубулоинтерстициальный фиброз и др.), имея различные механизмы развития, динамику прогрессирования, методы лечения, представляют особую проблему для больных диабетом, поскольку их частое сочетание носит взаимно отягощающий характер.

Диабетическая болезнь почек (ДБП) – специфическое прогрессирующее поражение почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза,

приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН) и необходимости применения методов заместительной почечной терапии (ЗПТ): гемодиализа (ГД), перитонеального диализа, трансплантации почки.

Эпидемиология. Частота развития ДН тесно связана с длительностью заболевания, с максимальным пиком в сроки от 15 до 20 лет течения СД. Согласно данным Российского Государственного регистра СД, распространенность ДН в среднем около 30% при СД 1-го типа (СД1) и СД 2-го типа (СД2). В России, по данным регистра Российского диализного общества на 2011 год, больные СД обеспечены диализными местами лишь на 12,2% хотя реальная потребность такая же, как в развитых странах (30-40%) [3]. Менее учтенной и исследованной остается когорта больных СД с начальной и умеренной почечной недостаточностью, что затрудняет прогнозирование динамики распространенности ТПН и потребности в ЗПТ. Пятилетняя выживаемость больных СД, начавших лечение программным гемодиализом, наиболее низкая по сравнению с другими нозологическими группами. Это свидетельствует о центральной роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических сдвигов, характерных для почечной недостаточности. Более высокие показатели выживаемости пациентам с СД обеспечивает

трансплантация почки (особенно живой родственной), что позволяет рассматривать этот метод ЗПТ как оптимальный для данной категории больных. Наличие ДН – важный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. Популяционное исследование в штате Альберта (Канада), включавшее 1,3 млн госпитализированных пациентов и в дальнейшем наблюдаемых в течение 48 месяцев, продемонстрировало значимость ХБП в сочетании с СД для развития инфаркта миокарда (ИМ), сопоставимую с предшествующим ИМ. Риск общей смертности, включая в первые 30 дней после ИМ, оказался наиболее высоким в группе пациентов, имевших СД и ХБП [18]. По данным USRDS, имеются значимые различия в частоте сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП и без ХБП независимо от возраста [19].

Экономические аспекты. Диабетология и нефрология являются весьма затратными отраслями здравоохранения. Бремя экономических расходов, направляемых на обеспечение ЗПТ больным СД, продолжает нарастать. Объем средств, затрачиваемых на оказание помощи этим пациентам, влияет на общий бюджет здравоохранения развитых стран. В США затраты на лечение больных с СД2 с ТПН оцениваются в 39 млрд долларов ежегодно [15]. В странах Европейского Союза, согласно экономическому анализу в рамках исследования REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy), было показано, что стоимость лечения 1 больного на гемодиализе варьирует от 20 до 80 тыс. евро в год (в среднем 48170 евро как в Германии) [11]. В связи с этим все более очевидной становится целесообразность программы ренопротекции на ранних стадиях ДН, которая может предотвратить или замедлить развитие ТПН. Усилия по определению времени и стоимости лечения пациентов с относительно низким риском развития ТПН (прежде всего с ДН на стадии микроальбуминурии – МАУ) представляются, на первый взгляд, дорогостоящими ввиду многочисленности когорты. Однако анализ ранних активных вмешательств демонстрирует повышение продолжительности жизни и снижение общих расходов по сравнению с поздним началом лечения – на стадии выраженной ДН [14].

Диагностические критерии и классификация. Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэкскреторных функций (табл. 1).

Таблица 1 Стадии ХБП по уровню СКФ

Стадия	Определение	СКФ, мл/ мин/1,73 м2
I	Высокая и оптимальная	>90
II	Незначительно сниженная	60-89
IIIa	Умеренно сниженная	45-59
Шб	Существенно сниженная	30-44
IV	Резко сниженная	15-29
V	Терминальная почечная	<15
	недостаточность	

СКФ как метод оценки почечной функции. В рутинной практике, руководствуясь клиническими рекомендациями «Хроническая болезнь почек у больных сахарным диабетом», для диагностики и успешной профилактики развития ХБП используются определение СКФ по креатинину и уровня альбуминурии [9]. К сожалению, эти методы, несмотря на свою информативность, имеют ряд ограничений. Так, преходящее повышение экскреции альбумина возможно при декомпенсации углеводного обмена, высокобелковой диете, после тяжелых физических нагрузок, на фоне лихорадки, при мочевой инфекции и т.д. По данным Н.Н. Otu и соавт. (2007), микроальбуминурия не является самым ранним маркером повреждения базальной мембраны клубочка, а снижение СКФ происходит на поздних стадиях нефропатии [13]. Кроме того, у клиницистов часто возникает ситуация, когда выявляется снижение СКФ при нормоальбуминурии [1]. Так, по данным И.И. Трофименко и соавт. (2008), при снижении СКФ 8,3% больных СД 1-го типа и более 40% больных СД2 не имеют других проявлений поражений почек (альбуминурии, протеинурии, повышения уровня креатинина в крови). В таком случае врач-эндокринолог не может выставить диагноз диабетической нефропатии (ДН) и назначить лечение. Однако таких пациентов необходимо тщательно наблюдать и контролировать не только показатели гликемии, но и другие факторы риска ХБП: артериальную гипертонию, ожирение, гиперурикемию, дислипидемию, инфекционно-воспалительные процессы в почках и прием нефротоксичных препаратов (табл. 2)[8].

Таблица 2 Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Кате-	А/Кр	мочи	СЭА,	0=	
гория	мг/ ммоль	мг/г	мг/24 ч	Описание	
A1	<3	<30	<30	норма или незначитель- но повышена	
A2	3-30	30-300	30-300	умеренно повышена	
A3	>30	>300	>300	значительно повышена	

В настоящий момент не существует лишенного погрешностей способа расчета СКФ, который мог бы предельно точно оценить фильтрационную способность почек. К наиболее объективным методам оценки СКФ относят расчет клиренса экзогенно вводимых веществ: инулина, этилендиаминтетрауксусной кислоты (51Сг-ЭДТА), диэтилентриаминпентауксусной кислоты (99mTcDTPA), 125І-йоталамата или йодгексола. Эти методы являются «золотым стандартом» диагностики нарушений клубочковой фильтрации, но в связи с высокой стоимостью, трудностью проведения и возможными побочными эффектами использование расчета СКФ экзогенных веществ существенно ограничено.

В настоящее время с учетом безопасности и практичности ведущими научными медицински-

ми сообществами предложено использовать оценку клиренса эндогенных веществ, в частности креатинина, с применением преимущественно расчетных формул. Наиболее точные результаты уровня СКФ в случае правильного сбора материала для исследования получают при проведении пробы Реберга – Тареева, которая предполагает оценку 24-часового клиренса креатинина. Однако возможные ошибки при сборе суточной мочи существенно ограничивают использование данного метода. Несмотря на внедрение современных, легко выполнимых расчетных способов вычисления СКФ по креатинину, существуют показания для проведения пробы Реберга – Тареева:

- у лиц с необычным питанием (вегетарианская диета, употребление пищевых добавок с повышенным содержанием креатина),
 - беременность,
 - крайние значения возраста и размеров тела,
 - тяжелая белково-энергетическая недостаточность,
 - заболевания скелетных мышц,
 - параплегия и тетраплегия,
 - быстроменяющаяся функция почек,
 - прием нефротоксичных препаратов [7].

В течение длительного времени предпринимались попытки создать формулу, учитывающую уровень сывороточного креатинина, а также особенности его метаболизма в организме, гендерные и возрастные различия, не требующую трудоемкого сбора данных. Одной из первых стала формула Кокрофта - Голта (Cockcroft - Gault), для использования которой, кроме креатинина, требуются только возраст, масса тела и стандартизация на площадь поверхности тела. Однако данная формула была разработана еще до внедрения единых стандартов определения креатинина, а после их введения не была оценена повторно, что делает сомнительной ее валидизацию [12]. Тем не менее, простота использования формулы Кокрофта - Голта, возможность расчета без дополнительных приспособлений в виде нефрологических линеек, калькуляторов и прочего обусловливает свое место данного метода в клинической практике. Дальнейшие исследования привели к созданию формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Доказано, что данная формула более точная, чем формула Кокрофта - Голта и не требует стандартизации на поверхность тела пациента. Для расчета СКФ с помощью формулы MDRD достаточно показателей уровня креатинина сыворотки крови, пола, возраста и расы пациента, что сделало ее очень практичной для скрининга больных с почечной патологией в амбулаторной практике. Однако проведенная в Англии программа National Kidney Disease Education Program (NKDEP) показала довольно ограниченные возможности в применении данной формулы. Ее использование приемлемо только при СКФ не менее 60 мл/мин/1,73 м² в связи с завышением показателей; а при СКФ более 90 мл/мин/1,73 м² данная формула не может быть использована из-за отсутствия необходимой доказательной базы [2].

В современной практике наиболее валидизированной является формула СКД-ЕРІ, рекомендованная Научным обществом нефрологов России, результаты которой наиболее приближены к реальной СКФ и практически сопоставимы с «золотым стандартом» измерения СКФ [10]. Последний, 8-й выпуск клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» в разделе «Диабетическая нефропатия» предлагает к использованию все перечисленные формулы, однако имеется поправка на лучшее соотношение с референтными методами результатов расчета по формуле СКД-ЕРІ [5]. В рекомендациях KDIGO (Kidney Disease: Improving Globa lOutcomes, 2012) представлены основные причины ошибок в оценке СКФ (см. табл. 1), рассчитанной по креатинину [12]. Таким образом, наиболее используемые методы расчета СКФ по креатинину не во всех случаях отражают истинную фильтрационную способность почек и степень их повреждения.

В Узбекистане также с 2013 года внедрена классификация диабетической нефропатии по ХБП, основанная на вычислении по формуле СКD-EPI.

В связи с этим в настоящий момент ведутся поиски более ранних и надежных биомаркеров ХБП при СД. Еще в 2006 году М.G. Shlipak и соавт. был предложен новый термин - преклиническое заболевание почек. Его стали применять для лиц с сохранной (согласно уровню креатинина) скоростью клубочковой фильтрации, но с повышенным уровнем сывороточного цистатина С. Авторами предложено использовать определение цистатина С для выявления пациентов с высоким риском развития ХБП [4,16]. Цистатин С – эндогенный белок, обладающий меньшей молекулярной массой, чем креатинин, вырабатывается всеми ядерными клетками организма, беспрепятственно фильтруется клубочками, полностью выводится почками и не секретируется проксимальными канальцами. Все это позволило предположить, что уровень цистатина С может использоваться для определения СКФ. Кроме того, его концентрация практически не зависит от возраста, пола и мышечной массы. Поэтому эксперты KDIGO рекомендуют определение СКФ по цистатину С в случаях, описанных в таблице, а также в случаях ХБП IIIa, но при отсутствии других маркеров почечной патологии и в дополнение к другим методам диагностики ХБП.

Существуют формулы, позволяющие более точно оценивать СКФ по уровню цистатина С в крови, чем по уровню креатинина (наибольшее распространение получила формула Хоука (Hoek) [3]. Наблюдение почти за 4500 пациентов с СД показало, что цистатин С дает более точное приближение к реальным значениям СКФ, чем креатинин. Авторы полагают, что «цистатин С выявляет важный преклинический период снижения ренальной функции до того момента, когда он сможет быть диагностирован с помощью только креатинина, длительность такого преклинического периода может составлять 10-20 лет» [4,17].

Мета-анализ исследований, включавших наблюдение более чем за 90 тыс. пациентов, показал, что повышенный уровень цистатина С в моче является маркером нарушения реабсорбции в проксимальных почечных канальцах. Таким образом, измерение цистатина С в моче отражает тубулярную дисфункцию, которая часто предшествует развитию микроальбуминурии [4,20]. Однако при исследовании содержания цистатина С в крови и расчете СКФ по его уровню следует принимать во внимание, что на данный показатель оказывают влияние ожирение (избыточное количество жировой ткани повышает уровень цистатина С в крови), дисфункция щитовидной железы, применение глюкокортикостероидов, наличие антител к цистатину С [6]. Кроме того, в настоящее время доступны биохимические панели для определения цистатина С в крови и моче, но их высокая цена, отсутствие единой методики определения и интерпретации результатов пока ограничивают широкое использование данного метода.

Заключение

В заключение можно сказать, что вопрос ранней диагностики и профилактики прогрессирования почечной недостаточности является важной и актуальной проблемой современной диабетологии. Поиск и внедрение новых лабораторных методов и маркеров сердечно-сосудистого риска и почек обеспечит уменьшение числа пациентов, нуждающихся в программном гемодиализе, это не только улучшит качество жизни пациентов с сахарным диабетом, но и существенно снизит стоимость лечения данного заболевания.

Литература

- 1. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Байрамов А.А. и др. Перспективы нефропротекции при сахарном диабете 2-го типа с использованием ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина // Мед. совет. 2017. №3. С. 8-16.
- 2. Батюшин М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике // Вестн. урол. 2017. Т. 5, №1. С. 42-51.
- 3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. // Нефрол. и диализ. 2014. Т. 16, №1. С. 11-17.
- 4. Вельков В.В. Цистатин с и NGAL-маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек // Лаб. служба. 2015. Т. 4, №2. С. 38-43.
- 5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 8 // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, №1S. С. 1-121.
- 6. Климонтов В.В., Еременко Н.В., Мякина Н.Е., Фазуллина О.Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, №1. С. 87-93.
- 7. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции // Рос. кардиол. журн. 2014. №8. С. 7-37.
- 8. Трофименко И.И., Добронравов В.А., Быстрова Н.Н., и др. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом // Тер. арх. 2008. Т. 80, №6. С. 48-52.
- 9. Хроническая болезнь почек у больных сахарным диабетом: Рос. клин. рекомендации; Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
 - 10. Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др.

- Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению: Нац. рекомендации. СПб: Издательство Левша, 2012.
- 11. Costa-Scharplatz M., van Asselt A.D., Bachmann L.M. et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing to predict treatment response to angiotensin-converting enzyme inhibitor // Pharmacogen. Genom. 2007. $N^{\circ}17$. P. 359-368.
- 12. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney Int. Suppl. 2013. Vol. 3, Nº1. P. 1-150.
- 13. Otu H.H., Can H., Spentzos D. et al. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic profiling 10 years prior to development of nephropathy // Diab. Care. 2007. Vol. 30, N^2 3. P. 638-643.
- Palmer A.J., Annemans L., Roze S. et al. Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertensive medictions excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2-receptor antagonist, and hlockdihydropyridine calcium channel ers) late irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease // Diab. Care. - 2004. - Vol. 27. - P. 1897-1903.
- 15. Postma M.J., de Zeeuw D. The economic benefits of preventing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus // Nephrol. Dial. Transpl. 2009. Vol. 24. P. 2975-298.
- 16. Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J. et al. Cystatin C and prognosis s for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease // Ann. Int. Med. 2006. Vol. 145, №4. P. 237-246.
- 17. Shlipak M.G., Matsushita K., Ärnlöv J. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function // New Engl. J. Med. − 2013. − Vol. 369, №10. Vol. − P. 932-943.
- 18. Tonelli M., Muntner P., Lliod A. et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study // Lancet. 2012. Vol. 380. P. 807-814.
- $19. \hspace{0.5cm} \textbf{United States Renal Data System, USRDS 2015 Annual Data Report.} \\$
- 20. Zhang Z., Lu B., Sheng X., Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis // Amer. J. Kidney Dis. 2011. Vol. 58, N93. P. 356-65.

ЦИСТАТИН С – ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 (ОБЗОР)

Алимов А.В., Бегматова Х.А., Каюмова Д.Т., Айходжаева М.А., Джураева А.Ш.

Цистатин С – эндогенный белок, обладающий меньшей молекулярной массой, чем креатинин, вырабатывается всеми ядерными клетками организма, беспрепятственно фильтруется клубочками, полностью выводится почками и не секретируется проксимальными канальцами. Все это позволило предположить, что уровень цистатина С может использоваться для определения СКФ. Кроме того, его концентрация практически не зависит от возраста, пола и мышечной массы. Поэтому эксперты КDIGO рекомендуют определение СКФ по цистатину С Существуют формулы, позволяющие более точно оценивать СКФ по уровню цистатина С в крови, чем по уровню креатинина (наибольшее распространение получила формула Хоука (Hoek).

Ключевые слова: цистатин С, диабетическая нефропатия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА (ОБЗОР)

Алимова К.Б., Айходжаева М.А., Тешабекова М.К.

2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ. АДАБИЁТ ШАРХИ

Алимова К.Б., Айходжаева М.А., Тешабекова М.К.

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES (REVIEW)

Alimova K.B., Aykhodjaeva M.A., Teshabekova M.K.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Нефропротекция – қандли диабет билан сурункали буйрак касаллиги билан хасталанган беморларда асосий тамойиллардан биридир. Мақолада сурункали буйрак касаллигини эрта ташхислаш туғрисида охирги тадқиқотлар натижалари келтирилган, шу билан бирга генотипик текширувларга алохида эътибор курсатилган. Бу қандли диабет билан беморлар орасида хавф гурухини ажратиб олиш ва уларда превентив персоналлаштирилган ва нефропротекцияга йулналтирилган даво олиш мақсадида келтирилмоқда.

Калит сўзлар: қандли диабет 2-тури, сурункали буйрак касаллиги, диабетик нефропатия, генотип, протеом тахлил, полиморф генетик хавф омиллари.

Nephroprotection is the main goal in patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes. The article provides an overview of the latest research results concerning the early diagnosis of chronic kidney disease and prognosis of its course, including genotypic studies, which is necessary in order to timely identify among patients with diabetes high risk of CKD in order to choose the most effective preventive personalized treatment, including the choice of a hypoglycemic drug with potential nephroprotective properties.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, genotype, proteomic analysis, polymorphic genetic risk factors.

ахарный диабет (СД) и хроническая болезнь ■ почек (ХБП) – два хронических неинфекционных заболевания, которые по темпам прироста распространенности превысили эпидемические пороги во всех странах мира, что позволило отнести эти заболевания к неинфекционным эпидемиям XXI века. Согласно данным Международной федерации диабета от 2015 г. распространенность СД на планете колеблется от 4 до 11,5%, в среднем составляя 8,8% [7]. Распространенность ХБП (по совокупности всех стадий) сопоставима или даже несколько превышает таковую для СД и составляет от 8 до 16%, в среднем 10% [8]. СД является лидирующей причиной ХБП в мире [8]. Доля СД среди всех случаев ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) колеблется от 20-30% в странах Европы до 45 и 60% в США и странах Азии соответственно [8]. В Российской Федерации по данным Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества по состоянию на 2011 год, доля больных СД, получающих терапию, замещающую функцию почек, составляла лишь 12,2%, хотя реальная потребность не уступает таковой в экономически развитых странах мира [1].

В настоящее время специфическое поражение почек при СД – диабетическая нефропатия (ДН) не относится к фатальным осложнениям СД, поскольку ее развитие можно предупредить [2,3]. Однако еще около 50 лет назад это осложнение было неизбежным у каждого второго больного СД. Развитие протеинурии – самого первого лабораторного маркера

ДН - свидетельствовало о необратимости патологического процесса в почках. Отсутствовали методы ранней диагностики ДН. Впервые возможность диагностировать «допротеинурическую» стадию ДН появилась после публикации статьи английского диабетолога Н. Кееп в 1969 г., который ввел термины «микроальбуминурия» (МАУ), то есть увеличение экскреции альбумина с мочой в отсутствие явной протеинурии в клинических анализах мочи, и «макроальбуминурия», что соответствует явной протеинурии [13]. Он же предложил этот метод в качестве золотого стандарта ранней диагностики ДН. Однако широко применяться этот метод начал в начале 80-х годов прошлого века. До этого времени четкие представления о роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в развитии диабетического поражения почек отсутствовали, не было лекарственных препаратов, способных эффективно блокировать эту систему (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента) и доказательной базы, свидетельствующей о нефропротективной активности этих препаратов. Поэтому продолжительность жизни больных СД с момента появления протеинурии до развития ТСПН не превышала 10 лет. Выживаемость пациентов при использовании диализных методов лечения была крайне низкой.

В настоящее время возможности ранней доклинической диагностики ДН существенно расширились. МАУ по-прежнему остается важнейшим маркером развивающейся нефропатии при СД 1-го типа, но при СД 2-го типа трактовка этого показателя пре-

терпела изменения. Установлено, что МАУ не является специфичным предиктором ДН при СД 2-го типа, а в большей степени отражает дисфункцию эндотелиальной выстилки сосудистого русла и является доказанным маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. МАУ может появляться при состояниях, не связанных с ДН, - при больших физических нагрузках, высокобелковой диете, лихорадке, мочевой инфекции, длительной артериальной гипертонии, застойной сердечной недостаточности. Экскреция альбумина с мочой имеет высокую вариабельность, доходящую до 40% при последовательно выполненных измерениях. Наконец, установлено, что значения экскреции альбумина с мочой при СД 2-го типа не всегда синхронизированы с изменением фильтрационной функции почек; в частности у 50% больных скорость клубочковой фильтрации (СКФ) может быть снижена даже при нормальном уровне альбумина в моче [12]. В связи с указанными ограничениями в интерпретации показателей, соответствующих терминам микроальбуминурия» и «макроальбуминурия», эксперты по разработке Глобальных рекомендаций в области заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) в 2013 г. предложили больше не использовать эти термины, а оценивать соотношение экскреции альбумина и креатинина мочи в утренней порции мочи (табл.) [9].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что повышенная АУ (на уровне А2) не является самым ранним маркером патологии почек при СД. Внедрение протеомного анализа мочи с использованием капиллярного электрофореза в сочетании с масс-спектрометрией позволило обнаружить в моче новые биомаркеры, которые прогнозируют развитие ДН в среднем на 1,5-2 года, а у ряда больных на 5 лет раньше, чем АУ уровня А2 [14]. В настоящее время получен набор из 65 биомаркеров мочи, который позволяет прогнозировать развитие ДН с высокой чувствительностью и специфичностью. Эти биомаркеры характеризуют повреждение почечных клубочков, канальцев или свидетельствуют о развитии окислительного стресса и воспаления в интерстициальной ткани почек [5].

Среди маркеров повреждения клубочкового аппарата почек несомненный интерес вызывает экскреция с мочой специфических подоцитарных белков – нефрина и подоцина, выделение которых в мочу происходит при повреждении подоцитов метаболическими, гемодинамическими или иммунологическими факторами. Нефрологи уже давно ведут споры о том, что более точно описывает функцию почек: экскреция альбумина с мочой, характеризующая проницаемость почечного фильтра, или СКФ, указывающая на состояние фильтрационной функции почек.

В этом отношении вызывает интерес работа американского диабетолога-нефролога А. Krolewski [11], который в течение 25 лет проспективно наблюдал состояние функции почек у больных СД 1-го типа, исходно имеющих сохранную СКФ (в диапа-

зоне от 110 до 150 мл/мин/1,73 м²) и нормальную экскрецию альбумина с мочой. По мере наблюдения больные были разделены на 2 группы: 1-я - со стабильной или незначительно снижающейся СКФ в течение всего периода наблюдения; 2-я - с прогрессирующим снижением СКФ в среднем на 3,5 мл/ мин/год. Столь быстрое снижение СКФ во 2-й группе предшествовало появлению МАУ приблизительно на 2 года. В дальнейшем прогрессирующее снижение СКФ в этой группе сохранялось на уровне от 3,3 до 21% в год, приводя к развитию ТСПН через 5-15 лет (при сверхбыстром прогрессировании) или через 25-30 лет (при умеренной скорости прогрессирования). При сопоставлении динамики СКФ и уровня АУ показано, что СКФ прогрессирующе снижалась у каждого десятого больного с НАУ (10%), каждого третьего - с МАУ (32%) и каждого второго - с протеинурией (50%).

Таким образом, быстрый темп снижения СКФ (более 3,5 мл/мин/год) позволяет прогнозировать развитие терминального поражения почек у больных СД даже на стадии НАУ при исходно нормальной СКФ [11]. Пока трудно определить, что является первопричиной столь раннего прогрессирования патологии почек при СД (повреждения клубочков, канальцев или интерстициальной ткани). Большие надежды возлагаются на протеомные, пептидомные и метаболомные исследования мочи у больных СД на стадии НАУ, которые позволят не только рано диагностировать диабетическое поражение почек, но и помогут выявить те самые биомаркеры, которые будут адресно указывать на источник первичного нарушения ткани почек [10].

Диабетическое поражение почек возникает лишь приблизительно у 40% больных СД. Развитие этого осложнения не всегда можно объяснить только неудовлетворительным контролем гликемии или артериального давления (АД). Эти данные свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности к развитию ДН. Поиски генетических предикторов в развитии ДН ведутся активно [4], для чего используются различные технологии, в том числе изучение полиморфных маркеров генов-кандидатов, то есть генов, продукты экспрессии которых участвуют в патогенезе данного заболевания.

Нашими российскими коллегами из ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в течение последних 5 лет велась работа по поиску ассоциации риска развития патологии почек при СД 2-го типа с генами, кодирующими факторы эндотелия (NOS3), липидного обмена (APOB) и секреции инсулина (KCNJ11, TCF7L2), продукты экспрессии которых участвуют в основных патогенетических звеньях поражения почек при СД [4]. При комплексном анализе изученных маркеров у 435 больных СД 2-го типа определяющее значение имело накопление генотипов риска: в отсутствие генотипов риска патология почек развивалась редко; при накоплении предрасполагающих генотипов, особенно их комбинаций, риск развития ХБП многократно увеличивался (рисунок). Эти данные позволяют использовать

набор полиморфных маркеров в качестве генетического диагностикума с целью прогнозирования ХБП у больных СД 2-го типа и формирования групп риска развития патологии на доклиническом этапе.

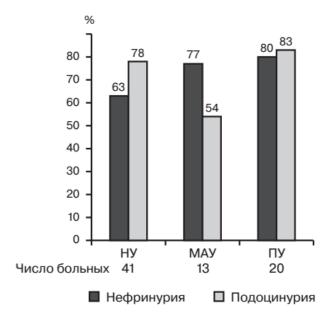


Рисунок. Частота выявления нейроцинурии и подоцинурии у больных с сахарным диабетом 2-го типа.

Основным принципом профилактики и лечения ДН является коррекция метаболических и гемодинамических нарушений, в частности поддержание хорошего гликемического контроля (гликированный гемоглобин - HbA1c <7%), нормализация системного АД (<130/80 мм рт. ст.), снижение внутриклубочковой гипертензии, устранение дислипидемии. Стандартными средствами, утвержденными всеми международными алгоритмами для лечения ДН, остаются блокаторы РАС: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Одновременно разрабатываются новые классы нефропротективных препаратов, прерывающих цепочку патологических изменений в почках, вызванных гипергликемией или другими факторами: блокаторы гликирования белков, ингибиторы протеинкиназы С, блокаторы ростовых факторов (анти-VEGF, анти-TGF-β, анти-CTGF), антагонисты эндотелина-1 и др.

Большой интерес ученых вызывает идея синтезировать препараты, которые обладая сахароснижающим эффектом, одновременно оказывали бы и нефропротективное действие, не опосредованное контролем гликемии. Практически ни один из сахароснижающих препаратов, используемых до настоящего времени (метформин, препараты сульфонилмочевины, глиниды, глитазоны, инсулин), не оказывает защитного действия на почки. Более того, все перечисленные препараты (кроме инсулина) имеют ограничения по их применению при ХБП III-IV стадии вследствие опасности их кумуляции и развития негативных эффектов.

В последние 7-8 лет для лечения больных СД стали применять инновационные группы гипогликемизирующих препаратов, которые могут оказы-

вать потенциальное защитное действие на почки. Это препараты инкретинового ряда (ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа). Механизм их защитного действия на почки связан со снижением процессов воспаления в почечной ткани, усилением натрийуреза, подавлением активности РАС, умеренным снижением АД [6]. Клинические исследования показали, что лечение этими препаратами приводит к достоверному уменьшению МАУ, а также снижению экскреции с мочой других биомаркеров (коллагена IV типа, ТGF-а), свидетельствующих о патологии ткани почек. Причем этот эффект не зависел от их сахароснижающего действия.

В настоящее время продолжаются крупные рандомизированные клинические исследования по изучению почечных эффектов этих препаратов: исследования CARMELINA и MARLINA оценивают эффективность линаглиптина, исследование LIRA-RENAL - эффективность лираглутида. Совсем недавно (3-4 года назад) в арсенале диабетологов появилась еще одна новая группа сахароснижающих препаратов - глифлозины (дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин). Механизм их действия опосредован блокадой натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) в почечных канальцах, что вызывает выраженную глюкозурию и тем самым приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Предварительные данные исследований свидетельствуют о том, что эти препараты оказывают прямое нефропротективное действие, снижая внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию, а также опосредованное защитное действие на ткань почки в связи с их способностью снижать массу тела, АД и уровень мочевой кислоты [6]. Более убедительные данные о почечных эффектах глифлозинов ожидается получить в 2019 года после окончания 5-летнего рандомизированного исследования CREDENCE, спланированного специально для изучения влияния канаглифлозина на почечные исходы у больных СД с выраженной ДН.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что возможности диагностики и прогнозирования развития диабетического поражения почек в настоящее время существенно расширились и сместились в зону максимально ранней диагностики – на стадии НАУ. Теперь даже до появления МАУ (признанного эталонного маркера ДН) можно прогнозировать риск развития нефропатии, используя специфические биомаркеры мочи с помощью протеомного анализа. Анализ набора генетических полиморфных маркеров риска дополняет возможности раннего прогнозирования ДН. Все эти усилия по ранней диагностике диабетического поражения почек необходимы для того, чтобы своевременно выделить среди пациентов с СД группы высокого риска развития ХБП с целью выбора максимально эффективного превентивного персонализированного лечения, в том числе выбора сахароснижающего препарата с потенциальными нефропротективными свойствами.

Литература

- 1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Ч. 1 // Нефрология и диализ. 2014. Т. 16, №1. С. 11-127.
- 2. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? // Рос. мед. журн. 2001. №9 (24). C. 1095-1097.
- 3. Шилов Е.М., Мухин Н.А., Фомин В.В. и др. Диабетическая и почечная недостаточность фатальная ли неизбежность? // Врач. 2006. №11. С. 19-22.
- 4. Brennan E., McEvoy C., Sadlier D et al. The Genetics of Diabetic Nephropathy// Genes. 2013. Vol. 4. P. 596-619.
- 5. Currie G., McKay G., Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future // Wld J. Diab. 2014. Vol. 5, №6. P. 763-776.
- 6. Górriz J.L., Nieto J., Navarro-González J.F. et al. Nephroprotection by Hypoglycemic Agents: Do We Have Supporting Data? // J. Clin. Med. 2015. Vol. 4. P.1866-1889.
- 7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
- 8. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // Lancet. 2013. Vol. 382 (9888). P. 260-272.
- 9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. 2013. Vol. 3. P. 150.
- 10. Klein J., Bascands J.-L., Mischak H., Schanstra J.P. The role of urinary peptidomics in kidney disease research. Kidney International (2016) in press.
 - 11. Krolewski A.S. Progressive renal decline: the new para-

- digm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes // Diab. Care. 2015. Vol. 38, N06. P054-962.
- 12. Tuttle K.R., Bakris G.L., Bilous R.W. et al. Diabetic Kidney Disease: A Report from an ADA Consensus Conference // Diab. Care. 2014. Vol. 37. P. 2864-2883.
- 13. Viberti G., Karalliedde J. Commentary: The birth of microalbuminuria: a milestone in the history of medicine // Int. J. Epidemiol. 2014. Vol. 43, N^0 1. C. 18-20.
- 14. Zürbig P., Jerums G., Hovind P. et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy // Diabetes. 2012. Vol. 61, N212. P. 3304-3313.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА (ОБЗОР)

Алимова К.Б., Айходжаева М.А., Тешабекова М.К.

Нефропротекция — основная цель у пациентов с хронической болезнью почек при сахарном диабете 2-го типа. Проанализированы результаты последних исследований, касающихся ранней диагностики хронической болезни почек и прогнозирования ее течения, включая генотипические исследования, что необходимо для своевременного выделения среди пациентов с диабетом группы высокого риска развития ХБП с целью выбора максимально эффективного превентивного персонализированного лечения, в том числе выбора сахароснижающего препарата с потенциальными нефропротективными свойствами.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, генотип, протеомный анализ, полиморфные генетические факторы риска.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОЙ ЛИПАЗЫ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПРОФИЛЬ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА

Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Тахирова Ф.А., Аббосходжаева Л.С., Акрамова Г.Г., Шакирова М.М.

СЕМИЗЛИКНИ ДАВОЛАШДА КАРДИОМЕТАБОЛИК ХАВФ ОМИЛЛАРИ ПРОФИЛИ ОРҚАЛИ ОШҚОЗОН-ИЧАК ЛИПАЗА ИНГИБИТОРИ САМАРАДОРЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Тахирова Ф.А., Аббосходжаева Л.С., Акрамова Г.Г., Шакирова М.М.

STUDYING THE EFFICIENCY OF THE GASTRIC AND INTESTINAL INHIBITOR LIPASE IN TREAT-MENT OF OBESITY THROUGH THE PROFILE OF RISK CARDIOMETABOLIC FACTORS

Alikhanova N.M., Akbarov Z.S., Takhirova F.A., Abboskhudzhaeva L.S., Akramova G.G., Shakirova M.M. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Мақсад: семизликни даволашда орлистат 120 мг фойдаланиш самарадорлигини урганиш. **Материал ва усуллар:** 79 нафар бемор ТВИ ≥25 кг/м² булган. **Натижа:** орлистатни 120 мг препаратини қўллаш кардиометаболик хавф омилларини яхшилайдиган ва бу билан бирга қандли диабет 2 тури ва юрак-қон томир ривожланиш хавфини камайтиради.

Калит сўзлар: қандли диабет, олдини олиш, орлистат, юрак-қон томир касалликлари.

Objective: To study the effectiveness of the use of orlistat 120 mg in the treatment of obesity. Materials and methods: Received by employees of 79 individuals with a BMI of \geq 25 kg/m². Results: The use of orlistat 120 mg improves the profile of cardiometabolic risk factors, contributing to the lowest risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. Key words: diabetes mellitus, prevention, orlistat, cardiovascular disease.

Вопроснике Американской Диабетической Ассоциации (ADA), включающем в себя 7 факторов риска развития СД 2-го типа, только 2 являются модифицируемыми факторами. Это ИМТ выше 25 кг/м² и малоподвижный образ жизни. Каждый из этих факторов в случае положительного ответа оценивается в 5 баллов. Сумма баллов выше 9 классифицируется как высокий риск развития СД2. Таким образом, наличие только двух указанных факторов риска могут быть причиной развития нарушений углеводного обмена в виде НГН, НТГ или СД2 [5-9]. Вместе с тем, такие факторы как наличие больных сахарным диабетом 2-го типа одного из родителей оценивается в 1 балл, в равной степени оценивается и наличие больного брата или сестры. Если интервьюируемый женщина, и она родила ребенка выше 4 кг, то этот фактор риска также оценивается в 1 балл. Снижение массы тела, как правило, приводит к позитивным изменениям показателей всех метаболических факторов и маркеров риска, причем на любой стадии развития процесса [1-3]. Учитывая, что ожирение это хроническое, склонное к частым рецидивам заболевание, которое требует систематического пожизненного лечения, необходимо признать, что лечение ожирения довольно сложная задача. На практике длительное соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни трудно осуществимо, так как требует устойчивой мотивации и значительных усилий со стороны пациентов. Статистика свидетельствует: не более 10% больных ожирением на фоне традиционной терапии могут достичь желаемых результатов лечения [2-4].

Реального повышения эффективности терапии ожирения и приверженности больных к лечению можно добиться с помощью фармпрепаратов, которые могут назначаться больным с ИМТ >30, а при наличии факторов риска и/или ассоциированных

заболеваний при ИМТ >27. Причем важно отметить, что фармакотерапия эффективна лишь в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни.

Цель исследования

Изучение эффективности ингибитора желудочно-кишечной липазы в терапии ожирения через профиль кардиометаболических факторов риска.

Материал и методы

Под наблюдением были 79 лица с ИМТ ≥25 кг/м². ИМТ определяли по формуле ИМТ = масса тела в кг/массы (M^2).

Результаты

Из 103 пациентов, у которых наблюдался предиабет, в последующем были отобраны 79 пациентов с ИМТ ≥25 кг/м². 17,7% имели избыточную массу тела, 22,8% – ожирение I степени, 40,5% – ожирение II степени и 19,0% – ожирение III ст. Среднее значение массы тела составило 109,6±3,23 кг. При этом 72% обследованных составляли женщины и 28% мужчины, средний возраст которых был равен соответственно 42,5±9,5 и 44,6±11,2 года.

Объем талии у женщин в среднем составил 109,4±2,2 см, у мужчин 122,6±3,8 см. Средние показатели АД соответствовали 145/96 мм рт. ст., САД 145,0±8,2 и ДАД 99,0±4,3 мм рт. ст. Анализ показателей липидного спектра выявил следующее: ср. значения ОХ – 6,8±0,24 ммоль/л, триглицеридов – 2,9±0,16 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,74±0,24 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,84±0,048 ммоль/л. Нарушения углеводного обмен в виде НГН были выявлены у 7,59% лиц, НТГ – у 22,78%, у 2,53% диагностировали в/в СД 2-го типа. Всем за исключением больных СД 2-го типа назначили терапию: орлистат 120 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев с основным приемом пищи в комплексе с гипокалорийной диетой (снижение общей калорийности на 600-800 ккал/день, ограничение насыщенных

жиров) и физическими нагрузками в виде ходьбы, плавание по 30-40 минут в день, минимум 5 раз в неделю. Спустя 6 месяцев была проведена оценка влияния терапии орлистатом не только на массу тела, но и на различные клинические параметры. Отмечалось как улучшение клинических показателей (динамика ИМТ, окружности талии и массы тела), так и улучшение показателей гликемии, липидного спектра и АД.

Так, масса тела более чем на 5% снизилась у 81% пациентов, у 18,8% более чем на 10%. В среднем снижение массы тела составило 8,8%. Лечение орлистатом приводило также к клинически значимому уменьшению объема талии: у женщин в среднем уменьшился на $11,6\pm0,54$ см, у мужчин на $14,7\pm1,06$ см, а значит к существенному уменьшению массы атерогенной висцеральной жировой ткани. В среднем уровень ОХ достоверно (p<0,01) снизился на 21,5%, к концу исследования 27,5% пациентов, получавших гиполипидемическую терапию, смогли отменить эти препараты. Уровень ХС ЛПНП снизился на 37%, ТГ на 26%. Показатели САД снизились на $12\pm0,06$ мм рт. ст. ,ДАД – на $10,6\pm0,82$ мм рт. ст.

Показатели тощаковой гликемии и через 2 часа после ОГТТ также улучшились соответственно на 7,1 и 10,2% от исходных значений (p<0,001). У всех 6 пациентов с НГН через 6 месяцев отмечалась нормализация углеводного обмена, у 18 (82%) из 22 пациентов с НТГ показатели гликемии как натощак, так и через 2 часа соответствовали показателям нормы.

Группу контроля составили лица с высоким риском развития СД 2-го типа (n=20), которые придерживались полученных рекомендаций по изменению образа жизни без терапии орлистатом (табл.). У пациентов контрольной группы после 6 месяцев наблюдения отмечалась тенденция к улучшению клинико-биохимических показателей без достоверных изменений.

Таблица Клинико-биохимические показатели лиц с высоким риском развития СД 2-го типа до (числитель) и после (знаменатель) лечения

Показатель	Орлистат+ изменение обра- за жизни, n=79	Изменение образа жиз- ни, n=22
ОТ муж., см	122,6±3,8 107,9±2,2*	119,6±3,2 114,9±2,8
ОТ жен., см	109,4±2,2 97,8±1,61*	111,8±4,2 106,8±2,42
Масса тела, кг	109,6±3,23 91,85±1,69*	114,7±5,44 111,8±2,66
ИМТ, кг/м²	35,65±0,63 28,05±0,19*	37,24±2,47 35,14±2,1
САД мм рт. ст.	145,0±8,2 133,0±5,72	149,0±10,1 139,0±6,31
ДАД мм рт. ст.	99,0±4,3 87,4±2,34*	$\frac{100,8\pm4,2}{94,6\pm2,2}$
ОХ, ммоль/л	6,8±0,24 5,34±0,18*	6,6±0,21 5,94±0,22
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,84±0,04 0,88±0,03	$\frac{0.88\pm0.04}{0.9\pm0.6}$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,74±0,24 2,99±0,12*	4,56±0,4 4,00±0,32
Триглицери- ды, ммоль/л	2,9±0,16 2,15±0,1*	2,8±0,2 2,4±0,2

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с данными до лечения.

Наблюдения за пациентами были продолжены еще в течение 6 месяцев с целью оценки доли лиц, удерживающих результаты по снижению массы тела. Полученные результаты свидетельствуют о том, что достигнутые в ходе исследования показатели сохранились у 87% пациентов.

Выводы

- 1. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности в терапии ожирения препарата орлистат 120 мг, который улучшает профиль кардиометаболических факторов риска, способствуя снижению риска развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.
- 2. Считаем правомерным включение этого лекарственного средства в рекомендации по изменению образа жизни пациентам с НТГ, НГН и лицам с ИМТ \geq 30 кг/м².

Литература

- 1. Алиханова Н.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика сахарного диабета в Узбекистане: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, 2018. 22 с.
- 2. Бутрова С.А., Плохая А.А. Ожирение и сахарный диабет: общность этиологии и профилактики // Сахарный диабет. 2005. №1. С. 45.
- 3. Мисникова И.В., Древаль А.В., Дзебисашвили Т.Г. Выявление группы риска развития сахарного диабета 2-го типа на основе заполнения опросника FINDRISC // Альманах клин. медицины. 2015. Спец. вып. 1. С. 46-50.
- 4. Alikhanova N., Akbarov Z., Kayumova D. Clinical-laboratory peculiarities of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in patients with different body mass // Prediabetes" and the Metabolic Syndrome: 1st International congress. Berlin, 2005. P. 71-72.
- Diabetes Prevention Study Group // New Engl. J. Med. -2002. – P. 393-403.
- Rajala M.W., Scherer P.E. // Endocrinology. 2003. Vol. 144.
 P. 3765-73.
- 7. Ravussin E., Smith S.R. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. Vol. 967. P. 363-378.
 - 8. Wang Y. // Int. J. Epidemiol. 2001. Vol. 30. P. 1129-1136. 9. Zimmet P. // Diab. Metab. – 2003. – Vol. 29. – P. 6S9-6S18.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОЙ ЛИПАЗЫ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПРОФИЛЬ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА

Алиханова Н.М., Акбаров З.С., Тахирова Ф.А., Аббосходжаева Л.С., Акрамова Г.Г., Шакирова М.М.

Цель: оценка эффективности препарата орлистат 120 мг в терапии ожирения. **Материал и методы:** под наблюдением были 79 пациентов с ИМТ ≥25 кг/м². **Результаты:** препарат орлистат 120 мг улучшает профиль кардиометаболических факторов риска, способствуя снижению риска развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет, профилактика, орлистат, сердечно-сосудистые заболевания.

АДИПОНЕКТИН: РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ И ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Анваржонов Д., Шамансурова З.М., Исмаилов С.И., Акбаров З.С., Саатов Т.С.

АДИПОНЕКТИН: СЕМИЗЛИК ВА 2 ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТ РИВОЖЛАНИШИДАГИ РОЛИ

Анваржонов Д., Шамансурова З.М., Исмаилов С.И., Акбаров З.С., Саатов Т.С.

ADIPONECTIN: ROLE IN THE DEVELOPMENT OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Anvarjonov D., Shamansurova Z.M., Ismailov S.I., Akbarov Z.S., Saatov T.S.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Институт биофизики и биохимии при УзНУ, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Ушбу адабиётлар шархида адипонектиннинг семизликва 2 тур қандли диабет ривожланишидаги ўрниад абиётлардан олинган маълумотлар, клиник ва экспериментал натижалар асосида мухокама қилинган. Гормоннинг қон циркуляциясида турли изоформаларда учрашини кўргазмали таърифлаш мақсадида расмда келтирилган. Адипонектинни оқ ёғ хужайралари гормони сифатида замонавий қарашларунинг миқдорий бузилишлари адипоцитлар дисфункциясида келиб чиқиб, кейинчалик метаболик ва тўқимавий бузилишларга олиб келишини кўрсатади. Адипонектин ўрнини босиш йўли билан семизлик ва 2 тур қандли диабетни олдини олиш имконияти схемада келтирилган.

Калит сўзлар: адипонектин, адипоцитлар, семизлик, қандли диабет.

In survey discussed the role of adiponectin in the development of obesity and type 2 diabetes mellitus in the light of data from literature, data from clinical and experimental observations. For more visual explanation of the different forms of hormone in the circulation structure of molecule and isoforms shown in figure. Modern views on adiponectin as a hormone of the white adipose tissue shows abnormalities at the dysfunction of adipocytes with further metabolic and tissue impairments. The possibility of prevention of both obesity and type 2 Diabetes mellitus by adiponectin replacement shown in the scheme.

Key words: adiponectin, adipocytes, obesity, diabetes mellitus.

Ожирение и сахарный диабет – две признанные ВОЗ пандемии [1,2]. Количество заболеваний и их осложнений увеличиваются по всему миру и требуют все больше затрат на лечение и профилактику [7,9,19]. Ожирение и сахарный диабет входят в кластер схожих по симптомам и патогенезу заболеваний, объединенных единым термином метаболический синдром [10]. Более ранним симптомом и обязательным критерием метаболического синдрома является абдоминальное ожирение [10]. Ожирение – это увеличение объема жировой ткани с нарушением ее клеточной структуры и секреторной функции [19,22]. Некоторые авторы называют ожирение воспалением жировой ткани [6,12].

Физиологические функции жировой ткани в организме сегодня выходят за рамки ранее традиционно считающихся защитным барьером подлежащих тканей и теплоизоляции. Жировая ткань признана эндокринным органом, вырабатывающим и секретирующим ряд гормонов и цитокинов – адипоцитокинов [6,12].

Два основных гормона жировой ткани – лептин и адипонектин – вырабатываются в адипоцитах и играют ключевую роль в развитии ожирения [6]. Лептин – пептидный гормон с молекулярной массой 16 кДа, вырабатывается исключительно белой жировой тканью, действует через рецептор лептина в гипоталамусе, способствует поддержке массы тела и жировой ткани, нормализации жирового обмена, регулирует деятельность центра насыщения и аппе-

тита, стимулирует симпатическую нервную систему, угнетает синтез инсулина (рис. 1) [6].

Эффекты лептина хорошо показаны многими исследователями в эксперименте с изменением в гене как самого гена лептина (ob/ob), так и его рецепторов (db/db), где наглядно и доказательно показана роль недостаточности и избытка самого гормона и его рецепторов в развитии как ожирения, так и диабета [3,5,6,12,18].

Адипонектин - полипептидный гормон с молекулярной массой 30 кДа, вырабатывается адипоцитами и в плаценте [8,9,14]. Впервые адипонектин был описан в 1995 году Scherer и соавторами как новый белок плазмы, продуцируемый адипоцитами [18]. Было показано, что секреция белка увеличивается инсулином, высказано предположение, что белок участвует в регуляции аппетита, обмене углеводов и белков, в эксперименте была продемонстрирована регуляция инсулином секреторной функции адипоцитов [18]. В другом исследовании авторы определяли уровень адипонектина и соотношение лептин/адипонектин у беременных женщин. Результаты показали, что у женщин с гестационным диабетом снижался уровень адипонектина крови и увеличивалось соотношение лептин/адипонектин, что ассоциировалось с высоким сердечно-сосудистым риском [15].

Адипонектин – один из распространенных белков плазмы крови и его концентрация довольно высока и составляет около 2-20 мкг/мл. Несмотря на



единый кодирующий ген, адипонектин циркулирует в крови в различных формах, как результат посттрансляционной модификации [4,6,18]. Выделяют адипонектин легкой, средней и высокой молекулярной массы, то есть в форме олигомеров, тримера массой 90 кДа, гексамеров массой до 180 кДа и мультимеров, высокомолекулярные изоформы более 400 кДа (рис. 2). Считают [8], что именно мультимолекулярные формы гормона имеют корреляцию с показателями инсулинорезистентности, индексом массы тела, гликемией, уровнем липидов [8,9,12]. С олигомерными формами существенной взаимосвязи этих показателей не обнаружено. В связи с этим

для лабораторного исследования определение уровня общего адипонектина, а в некоторых случаях и мультимерных форм считается достаточно информативным [8].

Известно, что белковые молекулы после синтеза на рибосомах подвергаются последующим изменениям, что помогает образованию их различных форм. На посттрансляционную модификацию адипонектина могут влиять рецептор активатора пролиферации пероксисом у-РРАК-у, кадхерин Т, инсулин, препараты из группы тиазолидинедионов [6,8,13,18].



Адипонектин оказывает свое действие в тканях путем связывания со специфическими рецепторами на клеточной поверхности [6,17,21]. Показано, что нарушение в генах рецепторов адипонектина также могут вызывать патологические состояния даже при нормальном уровне самого гормона [9,13,17,21]. Выявлено 2 основных типа рецепторов адипонектина – AdipoQR 1-го и AdipoQR 2-го типа [13,17], которые посредством AMP-киназы оказывают широкий спектр метаболических эффектов [12,13]. Рецепторы 1-го типа в основном расположены в скелетной мускулатуре. Результатом их стимуляции является активирование AMP киназы. Рецепторы 2-го типа встречаются во внутренних органах, результатом их стимульногом в скерультатом их стимуляции является активирование АМР киназы. Рецепторы 2-го типа встречаются во внутренних органах, резуль-

тат их стимулирования вызывает активацию PPAR- γ [11,12,15].

Существует и неспецифический, 3-й тип рецептора адипонектина. По некоторым данным, белок клеточной адгезии Т-кадгерин, связываясь с молекулой адипонектина, выполняет функцию рецептора в передаче сигнала внутрь клетки [3]. Т-кадгерин встречается в нервной ткани, интиме кровеносных сосудов, сердце, макрофагов, других клеток крови и в основном связывается с высокомолекулярной формой адипонектина [8,12,18]. Т-кадгерин был обнаружен также в β-клетках поджелудочной железы, где было показано его участие в секреции инсулина [3,13]. Интересно, что Т-кадгерин одинаково связывает и адипонектин, и ЛПНП.

Кардиопротективный и антиатерогенный эффекты гормона частично могут быть объяснены конкурентным связыванием [3,8]. Эффекты Т-кадгерина включают стимуляцию ядерного фактора каппа бета, стимулирующий транскрипцию генов, выживание клеток, а также увеличивает уровень интерлейкина-6, противовоспалительный цитокин стимулирует иммунный ответ макрофагах [8]. Хроническое воспаление тканей при ожирении и сахарном диабете связывают со снижением уровня адипонектина [3,8,13].

Изучение эффектов адипонектина показали широкий спектр вовлечения его в процессы не только чувствительности инсулина, обмена углеводов и липидов, но и выявлены его эффекты против фиброза, апоптоза, атеросклероза, тканевого воспаления и антиканцерогенный эффекты [3,9,12].

Связь адипонектина с сердечно-сосудистыми заболеваниями показана в ряде исследований [6,9,13,21]. Известен кардиопротективный эффект адипонектина, в результате которого происходит даже обратное развитие атеросклеротических бляшек [8,11,12]. Адипонектин ингибирует активность макрофагов, снижает уровень тканевого фактора некроза альфа (TNF-α), молекулы сосудистого фактора клеточной адгезии типа 1 (VCAM1), молекулы межклеточного фактора клеточной адгезии типа 1 (ICAM1) способствует снижению активности тканевого воспаления [8,9,11,12]. Показано, что адипонектин путем увеличения активности эндотелиальной нитрооксидсинтазы (eNOS) повышает уровень оксида азота и способствует предотвращению эндотелиальной дисфункции [8,9,12]. Более того, адипонектин противостоит пролиферации гладкоклеточных мышц (VSMC) и, таким образом, оказывает антипролиферативный и антифибротический эффекты [12]. Положительная динамика при сердечно-сосудистых заболеваниях проявляется и в снижении участка инфаркта в миокарде [8,14]. Содержание адипонектина у женщин выше, чем у мужчин, что, по мнению авторов, может быть служить протектором развития сердечно-сосудистых заболеваний [9,13].

Более наглядно показана связь уровня адипонектина крови и сахарного диабета 2-го типа [5,12,17,20]. Интересные результаты получили авторы, показавшие, что снижение уровня адипонектина в крови имеет прямую зависимость от массы тела, гликемии, уровня НвА1с, индекса НОМА [5]. Снижение уровня адипонектина при ожирении и инсулинорезистентности было обнаружено ранее и в экспериментальном исследовании [19]. Не вызывает сомнений тот факт, что уровень адипонектина негативно коррелирует с резистентностью к инсулину, развитием ожирения и сахарного диабета 2-го типа [6,9,20]. В то же время, адипонектин не влияет на секрецию инсулина у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [20]. При аллоксановом диабете наблюдается снижение уровня адипонектина у крыс с аллоксановым диабетом [7].

Ряд препаратов, таких как тиазолидинедионы, ингибиторы ангиотензин превращающего фер-

мента способствуют повышению уровня адипонектина в крови [9,10,13,21]. Мышечная работа в виде физической активности увеличивала экспрессию генов как самого адипонектина, так и его рецепторов [16]. При этом эксперименты на адипоцитах с усилением липолиза или изменением концентрации свободных жирных кислот не показали существенного изменения в экспрессии генов, что свидетельствует о взаимосвязи между физической активностью и уровнем адипонектина [16]. Возможно, одна из причин улучшения течения сахарного диабета и ожирения на фоне физических нагрузок связана именно с повышением уровня адипонектина [16].

Благодаря тому, что адипонектин усиливает чувствительность к инсулину, оказывает благоприятное действие при сахарном диабете, ожирении, атеросклерозе, артериальной гипертензии [9,12,13], ряд авторов предлагают при этих заболеваниях заместительную терапию адипонектином [9,12,17,21]. Однако лекарственные формы гормона до сих пор не разработаны [9].

На наш взгляд, разработка эффективных методов заместительной терапии адипонектином может способствовать профилактике метаболических заболеваний, в том числе ожирения и сахарного диабета 2-го типа, что явится выгодным в экономическом аспекте. Мы попытались объяснить наши представления в виде следующей схемы (рис. 3).

Схема Возможности профилактики ожирения и сахарного диабета 2 типа Адипонектином

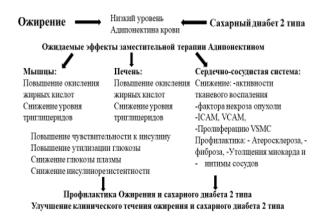


Рис. 3. Возможности профилактики ожирения и сахарного диабета 2-го типа адипонектином.

Таким образом, обзор литературы показывает, что адипонектин путем противовоспалительного, антифибротического, антипролиферативного действия вовлечен в патогенез и развитие как ожирения, так и сахарного диабета 2-го типа и является мишенью для терапии и профилактики этих заболеваний. Однако имеющиеся в настоящее время данные недостаточны для разработки и включения адипонектина в клинические, диагностические или терапевтические критерии и рекомендации по ожирению и сахарного диабета 2-го типа. Поэтому не-

обходимо продолжение клинических и экспериментальных работ в этом направлении.

Литература

- 1. Акбаров З.С., Шамансурова З.М., Алиханова Н.М. и др. Метаболический синдром как ранний этап развития сахарного диабета // Пробл. биол. и медицины. 2005. №2. С. 30-33.
- 2. Аметов А.С., Прудникова М.А. Ожирение и сахарный диабет типа 2: современные аспекты фармакотерапии // Эндокринология: новости, мнение, обучение. 2016. N^216 . C. 15-18.
- 3. Балацкая М.Н., Балацкий А.В., Шаронов Г.В., Ткачук В.А. Т-кадгерин как новый рецептор, регулирующий метаболические процессы в клетках кровеносных сосудов и сердце: от структуры к функции // Журн. эвол. биохим. и физиол. 2016. Т. 52, №2. С. 93-105.
- 4. Всемирная организация здравоохранения. Руководство для стран по мониторингу и оценке осуществления Глобальной стратегии ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью. М., 2009. 50 с.
- 5. Гончарова О.А., Парцхаладзе В.И., Ильина И.М. Адипонектин у больных с сахарным диабетом 2-го типа при нормальной массе тела // Междунар. эндокринол. журн. 2015. №1 (65). С. 23-26.
- 6. Парфенова Н.С., Танянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 19, №1. С. 86-96.
- 7. Сабирова Р.А., Турсунов Д.Х., Курбанова Л.Ж. Изменение содержания адипонектина при экспериментальном аллоксановом диабете и его коррекция // Узбекистон тиббиёт журнали. 2017. №2. С. 80-82.
- 8. Танянский Д.А., Денисенко А.Д. Молекулярные формы адипонектина: сравнительная оценка взаимосвязи с параметрами углеводного и липидного обмена // Биомед. химия. 2012. Т. 58, вып. 4. С. 457-466.
- 9. Achari A.E., Jain S.K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18. P. 1321.
- 10. Fontana V., Cabral de Faria A.F., Oliveira-Paula G.H. et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Leptin and Adiponectin Levels in Essential Hypertension // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2014. Vol. 114. P. 472-475.
- 11. Forny-Germano L., De Felice F.G., do Nascimento Vieira M.N. The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease // Frontiers in Neurosc. 2019. Vol. 12, Article 1027.
- 12. Geagea A.G., Mallat S., Matar C.F. et al. Adiponectin and Inflammation in Health and Disease // Open Med. J. 2018. Vol. 5. P. 20-32.
- 13. Kojima S., Funahashi T., Otsuka F. et al. Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction // Atherosclerosis. 2007. Vol. 194. P. 204-213.
- 14. Krasnodębski P., Opolski G., Karnafel W. Plasma adiponectin levels in acute myocardial infarction and during

- the postinfarction recovery period in patients with type 2 diabetes mellitus // Kardiol. Pol. 2011. Vol. 69, N^{2} 9. P. 924-930
- 15. Lekva T., Michelsen A.E., Aukrust P. et al. Leptin and adiponectin as predictors of cardiovascular risk after gestational diabetes mellitus // Cardiovasc. Diab. 2017. Vol. 16. P. 5.
- 16. Punyadeera C., Zorenc A.H.G., Koopman R. et al. The effects of exercise and adipose tissue lipolysis on plasma adiponectin concentration and adiponectin receptor expression in human skeletal muscle // Europ. J. Endocrinol. 2005. Vol. 152. P. 427-436.
- 17. Ruderman N.B., Carling D., Prentki M., Cacicedo J.M. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome // J. Clin. Invest. 2013. Vol.123, №7. P. 2764-2772.
- 18. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270 (45). P. 26746-26749.
- 19. Shamansurova Z., Tan P., Ahmed B.M. Adipose tissue (P) RR regulates insulin sensitivity, fat mass and body weight // Mol. Metab. 2016. Vol. №5. P. 959-969.
- 20. Stefan N., Sun Q., Fritsche A. Et al. Impact of the Adipokine Adiponectin and the Hepatokine Fetuin-A on the Development of Type 2 Diabetes: Prospective Cohort and Cross-Sectional Phenotyping Studies // PLOS One. 2014. Vol. 9, N^2 3. P. e92238.
- 21. Woodward L., Akoumianakis I., Antoniades C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease // Brit. J. Pharmacol. 2017. Vol. 174. P. 4007-4020.
- 22. Zhang D., Wang X., Wang B. Et al. Adiponectin regulates contextual fear extinction and intrinsic excitability of dentate gyrus granule neurons through AdipoR2 receptors // Mol. Psychiatry. 2017. Vol. 22. P. 1044-1055.

АДИПОНЕКТИН: РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ И ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Анваржонов Д., Шамансурова З.М., Исмаилов С.И., Акбаров З.С., Саатов Т.С.

Обсуждается роль адипонектина в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа в свете данных клинических и экспериментальных наблюдений. Для более наглядного объяснения различных форм гормона в циркуляции приведены рисунки самой молекулы гормона так и ее изоформ. Современные взгляды на адипонектин как на гормон белой жировой ткани показал его нарушение при дисфункции адипоцитов с последующими метаболическими и тканевыми изменениями. Возможность профилактики ожирения и сахарного диабета 2-го типа с помощью заместительной терапии гормоном приведена схематически.

Ключевые слова: адипонектин, адипоциты, ожирение, сахарный диабет.



ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ Атаджанова М.М., Акбаров З.С.

ГЕСТАЦИОН ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ТИРЕОИД СТАТУСИ Атаджанова М.М., Акбаров З.С.

THYROID STATUS IN PATIENTS WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Atadjanova M.M., Akbarov Z.S.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Мақсад: гестацион қандли диабетга (ГКД) чалинган аёлларда қалқонсимон без фаолияти бузилишининг учраши. Материал ва усуллар: 18-40 ёшгача бўлган 583 нафар аёл хомиладорликнинг 22-32 хафтасида текширувдан ўтказилди. Текширилган барча аёлларга ГКД хавф омиллари бўйича анкета очилди, улар клиник кўрикдан ўтказилиб, қалқонсимон безлари пайпаслаб қўрилди. Барча аёллар оч қоринга текширилганда уларнинг қонида қанд миқдори меъёридан юқорилиги аниқланди. Оч қоринга гликемия даражаси 5,1ммоль/л миқдордан кам бўлган аёллар 75 г глюкоза билан юклама бериб текширилди (бу тест 2013 йилда БЖССЖ томонидан тавсия этилган). Углевод алмашинуви оч қоринга ва постпрандиал гликемияни ўлчаш билан амалга оширилди. Гестацион қандли диабетли аёлларда қалқонсимон без гармонларининг даражаси аниқланди (ТТГ, эркин Т4), тиреопероксидазага антитела, қалқонсимон без ултратовуш текшируви ўтказилди, зарур холатларда қалқонсимон бездан биопсия намунаси олинди. **Натижа:** ушбу аёлларнинг 48 (8,2%) нафарида гестацион диабет борлиги аникланди (8,2%). Гестацион диабетга чалинган хомиладор аёлларнинг 17 нафарида (35,4%) 1 даражали бўқоқ, 6 нафарида (12%) 2 даражали бўқоқ, 6 нафарида (12%) аутоиммун тиреоидит, 2 нафарида (4,1%) аралаш бўқоқ, 1 нафарида (2,1%) тиреоидэктомиядан кейинги холат аниқланди. Қалқонсимон без фаолиятига тегишли холатлар:13 нафар (27,1%) беморларда гипотиреоз, 35 нафарида (72,9%) эса эутиреоз кузатилган. Беморларнинг 6 (12%) нафарида АТ-ТПО юксалган оралиқларнинг мавжудлиги аниқланди. Хулоса: АТ-ТПО ва гипотиреоз мавжуд бўлган барча аёлларни иложи борича эртароқ (24-28 ҳафтани кутмасдан) гестацион қандли диабет текширувидан ўтказиш лозим. Гестацион қандли диабет бўлган аёлларда қалқонсимон без фаолияти ва АТ-ТПО мавжуд ёки йўқлиги текширувдан ўтказилиши зарур.

Калит сўзлар: гестацион қандли диабет, қалқонсимон без фаолияти, тиреопероксидазага антитела.

Objective: To study the frequency of thyroid dysfunction in patients with GDM. **Materials and methods:** 583 pregnant women 18-40 years old were examined at 22-32 weeks of pregnancy. All subjects were questioned by risk factors, a clinical examination and thyroid palpation were performed. Fasting glucose was determined in all pregnant women. Women with fasting glycemia less than 5.1 mmol/L underwent an OGTT with 75 g of glucose (according to WHO recommendations 2013). The control of carbohydrate metabolism was carried out by measuring fasting and postprandial glycemia. In patients with GDM levels of thyroid hormones (TSH, free T4), antibodies to thyroperoxidase (TPOAb) were determined, an ultrasound of the thyroid gland and, if necessary, a thyroid biopsy was performed. **Results:** Gestational diabetes was detected in 48 (8.2%) pregnant women. The following thyroid pathology was found in these patients: diffuse goiter of 1 degree in 17 patients (35.4%), diffuse goiter of 2 degrees in 6 (12%), autoimmune thyroiditis in 6 (12%), mixed goiter in 2 (4.1%), the state after thyroidectomy – in 1 (2.1%). Regarding thyroid function: in 13 patients hypothyroidism was detected (27.1%), in 35 patients euthyroidism (72.9%). The presence of elevated ranges of TPOAb was detected in 6 (12%) patients. **Conclusions:** all pregnant women with positive TPOAb and hypothyroidism should be checked for the presence of GDM at the 1st visit (without waiting 24-28 weeks). It is necessary to examine the function of the thyroid gland and the presence of TPOAb in patients with GDM.

Key words: gestational diabetes mellitus, thyroid function, antibodies to thyroid peroxidase.

Беременность оказывает значительное физиологическое влияние на щитовидную железу и ее функцию. Чтобы удовлетворить повышенные потребности во время беременности, щитовидная железа увеличивается в размерах до 40%, что сопровождается повышением выработки гормонов щитовидной железы. Нарушения функции щитовидной железы часто встречаются у беременных женщин и связаны с определенными акушерскими осложнениями, а также с неблагоприятными последствиями для потомства.

Учитывая важную роль гормонов щитовидной железы в метаболизме и гомеостазе глюкозы, было

высказано предположение, что дисфункция щитовидной железы может повлиять на развитие гестационного сахарного диабета (ГСД) [14]. Однако имеющиеся данные противоречивы и недостаточны. В то время как в нескольких проспективных исследованиях [15,20] сообщалось о повышении частоты ГСД у женщин с явным или субклиническим гипотиреозом, другие авторы [3] не подтвердили данный факт. Аналогичным образом, в нескольких [12,18], но не во всех [2,10] проспективных исследованиях было обнаружено, что изолированная гипотироксинемия (нормальный уровень ТТГ, низкий – свобод-

ного Т4 (fT4) при беременности связана с повышенным риском развития ГСД.

Из двух гормонов щитовидной железы тироксин (Т4) считается прогормоном, служащим субстратом для биологически активной формы трийодтиронина (Т3). Т3 также является основным активным гормоном, участвующим в метаболизме глюкозы, однако большинство предшествующих исследований рассматривали только связи между уровнями свободного Т4 и ГСД. Недавно два крупных проспективных когортных исследования [7,18] обнаружили обратную связь между уровнями свободного Т4 и ГСД, но предположили, что низкие уровни fT4 у женщин с ГСД могут указывать на повышенную конверсию fT4 в свободный Т3 (fT3) или на повышенную активность дейодиназы, ответственной за данное преобразование.

Мета-анализ шести когортных исследований показал, что частота ГСД у пациентов с субклиническим гипотиреозом была в 1,35 раза выше, чем в контрольной группе [15]. Риск гестационного диабета повышался даже у женщин с высоким уровнем ТТГ в пределах нормального референтного диапазона [15]. Другой мета-анализ показал, что присутствие аутоантител щитовидной железы не увеличивало риск ГСД у беременных женщин с эутиреозом, и их позитивность в первом триместре не имела прогностического значения для риска ГСД [19]. Напротив, сочетание высокого уровня ТТГ в сыворотке и аутоиммунитета щитовидной железы в ранних сроках беременности было связано с четырехкратным повышением риска ГСД (ОР 4,3; 95% ДИ от 2,1 до 8,9).

Таким образом, на данный момент существуют противоречивые взгляды по взаимосвязи патологии щитовидной железы с гестационным диабетом.

Цель исследования

Изучение частоты дисфункции щитовидной железы у пациенток с ГСД.

Материал и методы

Нами обследованы 583 беременных женщины в возрасте 18-40 лет на 22-32 неделях беременности. Все обследованные были опрошены по факторам риска, у них проведен клинический осмотр и пальпация щитовидной железы. У всех женщин определялся сахар крови натощак. Женщинам с уровнем тощаковой гликемии менее 5,1ммоль/л выполнен нагрузочный тест с 75 г глюкозы (по рекомендациям ВОЗ, 2013). Набор и обследование беременных проводилось на базе Республиканского скрининг центра и Республиканского специализированного научно-практического центра эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова.

Контроль углеводного обмена осуществлялся измерением тощаковой и постпрандиальной гликемии. Всем пациенткам с ГСД определялись уровни гормонов щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), проводилось УЗИ щитовидной железы, при необходимости биопсия щитовидной железы.

Результаты

Диффузный зоб I степени обнаружен у 262 (44,9%) пациенток, диффузный зоб II степени – у 114 (19,5%),

аутоиммунный тиреоидит – у 96(16,4%), смешанный зоб – у 13(2,3%), многоузловой зоб – у 4 пациенток (0,7%), аутоиммунный тиреоидит с узлом – у 8(1,3%), тиреоидэктомия в анамнезе – у 4(0,7%).

У 48 (8,2%) пациенток выявлен гестационный диабетет. У одной из них беременность наступила после процедуры ЭКО. У пациенток с ГСД выявлены следующие факторы риска данной патологии: отягощенная наследственность по сахарному диабету имела место у 18 (37,5%), отягощенный акушерский анамнез (внутриутробная гибель плода, выкидыши) – у 15 (31,2%), возраст старше 30 лет – у 12 (25%), избыточная масса тела – у 10 (20,8%), избыточная прибавка массы тела в предыдущие беременности (более 15-20 кг) – у 9 (18,7%), гестационный сахарный диабет в предыдущие беременности – у 3 (6,2%).

Исходы беременностей: у 28 (58,3%) пациенток плановое кесарево сечение (КС) на 34-39-й неделях беременности, у 4 (8,3%) – экстренное КС на 35-36-й неделях, у 15 (31,2%) – самостоятельное родоразрешение на 33-39-й неделях, у 1 (2,1%) – внутриутробная гибель плода на 38-й неделе.

У беременных с ГСД выявлены следующие патологии щитовидной железы: диффузный зоб I степени – у 17 (35,4%), диффузный зоб II степени – у 6 (12%), аутоиммунный тиреоидит – у 6 (12%), смешанный зоб – у 2 (4,1%), состояние после тиреоидэктомии – у 1 (2,1%). Что касается функции щитовидной железы, то у 13 (27,1%) женщин выявлен гипотиреоз, у 35 – эутиреоз (72,9%). Повышенные титры АТ-ТПО зарегистрированы у 6 обследованных.

Пациенткам с гипотиреозом проводилась коррекция препаратами левотироксина до достижения эутиреоза. Кроме того, всем пациенткам назначались препараты йода в количестве 200 мкг на протяжении всего периода наблюдения.

После родов у 46 пациенток уровень гликемии пришел в норму, у 2-х женщин содержание сахара снизилось, но не до нормы. У 32 пациенток с ГСД в течение 6-12 недель после родов был выполнен тест толерантности к глюкозе. Результаты теста были в пределах нормы. Однако в течение 4-х лет у 14 из 46 (30,4%) женщин был диагносттрован СД 2-го типа. Следует отметить, что у 6 из них отмечался гипотиреоз, причем у 4 он сочетался с повышенными титрами АТ-ТПО.

Обсуждение

АТ-ТПО – важный показатель воспаления щитовидной железы. АТ-ТПО обнаруживается у 10-20% женщин репродуктивного возраста [13]. В нашем исследовании положительные АТ-ТПО выявлены у 12% обследованных.

Аутоиммунитет щитовидной железы является потенциальным фактором риска сахарного диабета. ГСД вызывается дисфункцией β-клеток у большинства пациентов. Известно, что присутствие АТ-ТПО, но не антител к тиреоглобулину (TgAb), было связано с более высоким риском развития ГСД [8]. Н. Ying и соавт. обнаружили, что изолированные положительные АТ-ТПО на ранних сроках беременности повышают риск ГСД [20], кроме того уровень положи-

тельных АТ-ТПО у беременных с ГСД был выше, чем у женщин без ГСД [9,21].

Связью между аутоиммунной дисфункцией щитовидной железы и резистентностью к инсулину могут служить воспалительные процессы. Например, уровни сывороточных цитокинов повышены у пациентов как с аутоиммунитетом щитовидной железы, так и с инсулинорезистентностью [17]. Наличие АТ-ТПО может служить маркером воспалительного процесса, который связывает аутоиммунитет щитовидной железы с инсулинорезистентностью и способствует развитию ГСД. Другие исследователи, однако пришли к противоречивым выводам. Р.Е. Corrales и соавт. [6] обнаружили ассоциацию высоких титров АТ-ТПО с большей частотой ГСД, но статистически незначимую из-за малой выборки. Некоторые другие исследователи не нашли связи между аутоиммунитетом щитовидной железы во время беременности и ГСД [4,5,16].

Многие авторы не обнаружили существенной разницы в уровнях ТТГ, свободного Т4 или АТ-ТПО у женщин с ГСД и без ГСД [1,12] и наблюдали отсутствие корреляции между субклиническим гипотиреозом и ГСД [3,5,15]. Между тем К.А. Toulis [14] сообщил, что субклинический гипотиреоз был связан с возникновением ГСД. Н. Ying и соавт. [20] доказали, что субклинический гипотиреоз (независимо от наличия АТ-ТПО) на ранних сроках беременности связан с повышенным риском ГСД. В нашем исследовании у женщин с ГСД наблюдалась высокая частота гипотиреоза (27%). Небольшое число наблюдений позволяет сделать предварительный вывод о важности определения функции щитовидной железы и наличия АТ-ТПО у данной категории пациенток. В нашем исследовании определялись лишь АТ ТПО, возможно, изучение АТ-ТГ и их корреляции позволит установить более четкую взаимосвязь с развитием ГСД.

Таким образом, всех женщин с наличием АТ-ТПО и гипотиреозом необходимо проверять на наличие ГСД как можно раньше (не дожидаясь 24-28 нед.). У пациенток с ГСД необходимо исследовать функцию щитовидной железы и определять АТ-ТПО.

Литература

- 1. Agarwal M.M., Dhatt G.S., Punnose J. et al. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus // Gynecol. Endocrinol. 2006. Vol. 22, №5. P. 261-266.
- 2. Casey B.M., Dashe J.S., Spong C.Y. et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 109, N° 5. P. 1129-1135.
- 3. Chen L.M., Du W.J., Dai J. et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population // PLoS One. − 2014. − Vol. 9, №10. − P. e109364.
- 4. Chen L.M., Zhang Q., Si G.X. et al. Associations between thyroid autoantibody status and abnormal pregnancy outcomes in euthyroid women // Endocrine. 2015. Vol. 48. P. 924-928.
- 5. Cleary-Goldman J., Malone F.D., Lambert-Messerlian G. et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 112, №1. P. 85-92.
- 6. Corrales P.E., Andrada P., Aubá M. et al. Is autoimmune thyroid dysfunction a risk factor for gestational diabetes? // Endocrinol. Nutr. 2014. Vol. 61. P. 377-381.

- 7. Haddow J.E., Craig W.Y., Neveux L.M. First and Second Trimester Risk of Aneuploidy (FaSTER) Research Consortium. Free thyroxine during early pregnancy and risk for gestational diabetes // PLoS One. 2016. Vol. 11, №2. P. e0149065.
- 8. Karakosta P., Alegakis D., Georgiou V. et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 4464-4472.
- 9. Lin N., Liu H. Analysis of relationship between gestational diabetes mellitus and thyroid autoimmunity // China Prac. Med. 2016. Vol. №11. P. 41-42.
- 10. Männistö T., Vääräsmäki M., Pouta A. et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life // J. Clin. Endocrinol. Metab. − 2010. − Vol. 95, №3. − P. 1084-1094.
- 11. Oguz A., Tuzun D., Sahin M. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-deficient area // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 31, №10. P. 792-795.
- 12. Ortega-González C., Liao-Lo A., Ramírez-Peredo J. et al. Thyroid peroxidase antibodies in Mexican-born healthy pregnant women, in women with type 2 or gestational diabetes mellitus, and in their offspring // Endocrinol. Pract. − 2000. − Vol. №6. − P. 244-248
- 13. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005 Vol. (№19): P. 1–15.
- 14. Toulis K.A., Stagnaro-Green A., Negro R. Maternal subclinical hypothyroidsm and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis // Endocrinol. Pract. 2014. Vol. 20, №7. P. 703-714.
- 15. Tudela C.M., Casey B.M., McIntire D.D., Cunningham F.G. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 119, №5. P. 983-988.
- 16. Vitacolonna E., Lapolla A., Di Nenno B. et al. Gestational diabetes and thyroid autoimmunity // Int. J. Endocrinol. -2012.- Vol. 86.-P.7415.
- 17. Winer D.A., Winer S., Chng M.H. et al. B lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation and insulin resistance // Cell Mol. Life Sci. -2014. Vol. 71. P. 1033-1043.
- 18. Yang S., Shi F.T., Leung P.C. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Metab. -2016. Vol. 101, Netable 11. P. 4237-4243.
- 19. Yang Y., Li Q., Wang Q. et al. Thyroid antibodies and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis // Fertil. Steril. 2015. Vol. 104, №3. P. 665-671.
- 20. Ying H., Tang Y.P., Bao Y.R. Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus // Endocrine. 2016. Vol. 54, №3. P. 742-750.
- 21. Zhou J., Gao W., Zhang W. et al. Association between thyroid antibody and glycated hemoglobin in GDM patients with normal thyroid function // Hebei Med. 2016. Vol. 22. P. 2038-2040.2

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Атаджанова М.М., Акбаров З.С.

Цель: изучение частоты дисфункции щитовидной железы у пациенток с ГСД. **Материал и методы:** обследованы 583 беременных 18-40 лет на 22-32-й неделях беременности. Все обследованные проанкетированы по факторам риска, у них проведен клинический осмотр и пальпация щитовидной железы. У всех женщин определялся уровень сахара крови натощак. Женщинам с уровнем тощаковой гликемии менее 5,1 ммоль/л выполнен нагрузочный тест с 75 г глюкозы.

Контроль углеводного обмена осуществлялся измерением тощаковой и постпрандиальной гликемии. Определяли уровни гормонов щитовидной железы (ТТГ, свободного Т4), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), проводилось УЗИ щитовидной железы и по необходимости биопсия щитовидной железы. Результаты: у 48 (8,2%) пациенток выявлен гестационный диабет. Диффузный зоб I степени диагностирован у 17 (35,4%) женщин, диффузный зоб II степени – у 6 (12%), аутоиммунный тиреоидит – у 6 (12%), смешанный зоб у – 2 (4,1%), состояние после тиреоидэктомии – у 1 (2,1%). Что касается функции щи-

товидной железы, то у 13 (27,1%) беременных имел место гипотиреоз, у 35 – эутиреоз (72,9%). Повышенные титры АТ-ТПО имели место у 6 (12%) обследованных. Выводы: всех женщин с наличием АТ-ТПО и гипотиреозом необходимо проверять на наличие ГСД как можно раньше (не дожидаясь 24-28 нед.). У пациенток с ГСД необходимо исследовать функцию щитовидной железы и наличие АТ-ТПО.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, функция щитовидной железы, антитела к тиреопероксидазе.



ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ОСТЕОАРТРОПАТИЯ ШАРКО: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И КРИТЕРИИ НЕОБХОДИМОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР)

Досова З.Х., Камалов Т.Т., Иноятходжаева И.Х., Тожибоев С.С., Алимханов О.О.

ШАРКО ДИАБЕТ ОСТЕОАРТРОПАТИЯСИ: ТАРҚАЛИШИ ВА ЎЗ ВАҚТИДА ТАШХИС ҚЎЙИШ МЕЗОНЛАРИНИНГ ЗАРУРИЯТИ (АДАБИЁТЛАР ТАХЛИЛИ)

ДОСОВА З.Х., КАМАЛОВ Т.Т., ИНОЯТХОДЖАЕВА И.Х., ТОЖИБОЕВ С.С., АЛИМХАНОВ О.О.

DIABETIC CHARCOT'S OSTEOARTHROPATHY: PREVALENCE AND CRITERIA FOR NECESSITY OF TIMELY DIAGNOSIS (REVIEW)

Dosova Z.Kh., Kamalov T.T., Inoyatkhodjaeva I.Kh., Tojiboev S.S., Alimkhanov O.O.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Шарко нейропатик остеоартропатияси – бу сурункали равишда асосан оёқ панжаси суяклари, тўпиқ ва бўғимлар сохасида нейропатия сабабли содир бўладиган ривожланиб борувчи жараёндир. Қандли диабет хозирги кунда Шарко нейропатиясининг асосий сабабчиси сифатида қаралмоқда. Шарко нейропатияси оёқ панжасида структур ва фаолият бузилишларга сабаб бўлади ва натижада оёқ панжасида яра пайдо бўлади. Яралар пайдо бўлиши билан ампутация хавфи ортиб боради. Шарко нейропатик остеоартропатияси мустақил равишда ўлимга олиб келувчи омил сифатида бахоланиши мумкин. Бу касалликга ташхис қўйишнинг кечикишининг асосий сабаби 95% холатларда беморлар бошқа мутахассис шифокорларга мурожаат қиладилар. Айниқса бу касалликни эрта босқичларда ташхис қўйиш қийинчилик туғдиради. Холбуки айнан шу босқичда даво чораларини қўллаш самараси юқори бўлади ва барча ўзгаришларни орқага қайтишига олиб келади. Шунинг учун бу босқич деформациялар ва келажакдаги асоратларни олдини олишда энг мухим босқич бўлиб саналади.

Калит сўзлар: қандли диабет, диабет периферик нейропатияси, вегетатив нейропатия, нейропатик Шарко остеоартропатияси, Шарко оёқ панжаси.

Charcot's neuropathic osteoarthrtropathy is a chronic progressing condition of bones, joints and soft tissues, preferably developing in the foot and ankle as a result of peripheral neuropathy. Today, diabetes mellitus (DM) is considered as the main cause of Charcot's osteoarthropathy. Charcot's neuropathic osteoarthropathy of the foot can result in structural and functional disorders, and ultimately in ulceration. The ulcers appear, the amputation risk increases. Charcot's neuropathic osteoarthropathy may be an independent factor of mortality. Diagnosis of the disease was demonstrated to delay due to the fact that in 95% of cases the patients are referred to other specialists. On the early stages, the disease can hardly be diagnosed. These stages, however, are the most appropriate for interventions to be performed and to result in the regression of all changes. The Stage 0 is the key in prevention of deformations and long-term complications.

Key words: diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, Charcot's neuropathic osteoarthropathy, Charcot's foot.

Нейропатическая остеоартропатия Шарко – хроническое прогрессирующее состояние костей, суставов и мягких тканей, развивающееся преимущественно в области стопы и лодыжки в результате периферической нейропатии. Характеризуется локальным воспалением мягких тканей и суставов на ранних стадиях и постепенной утратой костной массы в дальнейшем, смещением суставов и выраженными деформациями стопы. Эти деформации могут вторично приводить к развитию инфицированных язв и в конечном итоге к остеомиелиту. При этом может поражаться любая часть скелета.

В настоящее время в качестве основной причины нейропатической остеоартропатии Шарко рассматривается сахарный диабет (СД). Распространённость нейропатической остеоартропатии Шарко, встречается у 0,1-14% пациентов с СД [2,3]. Однако связан-

ные с нейропатической остеоартропатией Шарко изменения, выявляемые посредством рентгенографии, обнаруживаются у 29% больных сахарным диабетом [3,12]. Это наводит на мысль, что заболевание часто не диагностируется (табл. 1).

Двустороннее поражение наблюдается у 9-39% больных. При использовании МРТ в качестве диагностического метода частота выявления повышается до 75% зарегистрированных случаев [2,3,12]. По заявлению Sohn и соавт. [4,12], смертность в течение 5 лет у больных с нейропатической остеоартропатией Шарко составляет 28,3%.

Показано, что диагноз этого заболевания может запаздывать в связи с тем, что на 95% обращение к врачам других специальностей опережает обращения к специалистам по стопе [4]. При нейропатической остеоартропатии Шарко, которую диагности-

ровали позже 8 недель, частота осложнений, в число которых входит деформация, составляет 67%. При ранней диагностике в течение 4-х недель после начала, частота осложнений составляет всего 14% [4]. Поэтому те клиницисты, кто ставит диагноз нейропатической остеоартропатии Шарко рано, выигрывают в таких показателях как осложнения и смертность.

Таблица 1 Частота нейропатической остеоартропатии Шарко у больных сахарным диабетом

Ссылка	Кол-во случаев (кол-во стоп)	Частота, %
Sinha et al., 1971 Cofield et al., 1983 Sella et al., 1999	101 (неизвестно) 96 (116) 40 (51)	0,1 75-29 5
Fabrin and Holstein., 2000 Sanders et al., 2001	114 (140) Неизвестно	0,3 в год 0,1-7,5
Rajbhandan, 2002 Hartemann-Heurtier	Неизвестно Неизвестно Неизвестно	0,1-0,4 0,2-3
et al., 2002 Lavery et al., 2003	Неизвестно	0,0085 в год

Одной из проблем является ранняя диагностика и соответствующее раннее лечение, особенно при острой форме остеоартропатии Шарко, которую иногда трудно отличить от острого остеомиелита. Притом, что лечение нейропатической остеоартропатии Шарко в основном консервативное, эффективным может быть хирургическое вмешательство.

Историческая справка. Впервые нейропатическую остеоартропатию как артралгию, вызываемую венерическим заболеванием, описал в 1703 году Musgrave [6]. Позднее в 1831 году Mitchell [7] предположил о существовании связи между повреждением спины и ревматизмом нижних конечностей. Шарко детально описал нейропатический аспект состояния в 1868 году, а в качестве причины назвал повреждение позвоночника в связи с сухоткой спинного мозга [11], а в своей блестящей работе «Показ артропатических поражений локомоторной атаксии» на 7-м Международном медицинском конгрессе (1888) доказал, что это состояние является патологическим. Намного позже в 1936 году Jordan обнаружил, что возможной причиной нейропатической остеоартропатии является сахарный диабет. Тем не менее, вопросы этиологии, диагностики и лечения этого состояния ещё требуют своего изучения.

Патогенез. Развитию диабетической остеоартропатии (ДОАП) Шарко способствует множество факторов. Ранее обсуждались две возможные теории её происхождения. Нейротравматическая теория основана на нарушении сенсорного обратного ответа, являющегося следствием прогрессирующего разрушения костей и суставов в связи с повторяющимися травмами. Нейроваскулярная теория выделяет вызываемые нейропатией изменения в кровоснабжении, при этом поражаются в основном симпатические нервы, оказывающие отрицатель-

ное влияние на резорбцию кости [5,7,12]. В соответствии с теорией развития ДОАП, принятой в настоящее время, у лиц с периферической нейропатией запускается нерегулируемый воспалительный процесс, приводящий к усиленной экспрессии лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа (RANKL). RANKL запускает синтез фактора ядерной транскрипции (NF-kβ), что в свою очередь стимулирует созревание остеокластов из клеток предшественников остеокластов. В то же самое время фактор ядерной транскрипции стимулирует продукцию гликопептида остеопротегерин из остеобластов. Повторяющиеся травмы конечности совместно с утерей болевого восприятия становятся причиной непрерывного продуцирования провоспалительных цитокинов, RANKL и фактора ядерной транскрипции и остеокластов, что в свою очередь ведёт к непрерывному локальному остеолизису.

Другой возможной причиной является сниженная секреция ген-кальцитонин связанного пептида (СGRP) повреждёнными нервными окончаниями. В физиологических условиях этот пептид работает как антагонист синтеза RANKL и в то же время отвечает за целостность суставной капсулы [3,9,12,13]. Сигнальный путь сильного костного анаболика Wnt/β-катенина играет основную роль в ремоделировании, а также в сохранении скелета стопы на острой и хронической стадиях заболевания [11,13].

Таким образом, диабет может предрасполагать к ДОАП несколькими механизмами. Кроме нейропатии и, возможно, остеопении, это и конечные продукты усиленного гликозилирования, активные формы кислорода и окисленные липиды, которые могут усиливать экспрессию RANKL при диабете [3,13].

Диагностика. Диагноз устанавливается на основании данных истории болезни, результатах клинического обследования и визуализации. Больные часто даже не представляют себе, что повреждения, которые они имеют, являются результатом сниженного восприятия боли. Другим фактором, на который стоит обратить внимание, является предыдущее хирургическое вмешательство на стопе [14]. С высокой частотой нейропатической остеоартропатии Шарко связана диабетическая нейропатия [5]. К другим провоцирующим факторам развития ДОАП относятся инфекции (остеомиелит предшествует нейропатической остеоартропатии Шарко) [6] и реваскуляризация [3,13].

Нейропатия мелких волокон сенсорных нервов периферической нервной системы является одним из ранних проявлений диабетической нейропатии и может прогрессировать до дистальной симметричной полинейропатии. Диагноз бывает трудно установить, потому что результаты обследования (сниженные рефлексы, нарушенное восприятие вибрации и слабость) и электродиагностических тестов могут быть в норме. Часто наблюдается вегетативная нейропатия (нейропатия мелких волокон сенсорных нервов периферической нервной системы), которая играет ключевую роль в развитии нейропатической остеоартропатии Шарко. К симптомам

относятся гастропарез, запоры, задержка мочеиспускания, эректильная дисфункция и сердечные аритмии [3,12].

Важным знаком являются признаки воспаления, поскольку последнее играет одну из ключевых ролей в патофизиологии нейропатической остеоартропатии Шарко. Отёки, эритема, повышение температуры и составляющая 2°С разница температур с измеренными на контралатеральной конечности являются типичными симптомами активной стадии нейропатической остеоартропатии Шарко и бывает трудно отличить их от таковых при флегмоне с остеомиелитом или от острого приступа подагры [2]. При этом боль присутствует лишь в 50% случаев нейропатии [2,11]. На этой стадии кровоснабжение к стопе сохраняется, хотя артериальный пульс трудно поддаётся пальпации в связи со значительным её отёком.

Внутрисуставные переломы и смещение суставов (пролапс) могут приводить к деформациям, обычно к развитию стопы-качалки с возможным её изъязвлением. В это время может наблюдаться критическая ишемия нижних конечностей. Измерение температуры кожного покрова стопы является наиболее широко используемым методом оценки активности остеоартропатии Шарко. Посредством прибора для измерения температуры на поверхности кожи (инфракрасного термометра) температура измеряется в наиболее поражённых областях стопы и сравнивается с температурой в аналогичных областях контралатеральной стопы [2,6].

Методы визуализации. В первую очередь необходимо подчеркнуть, что изменения, выявляемые на рентгенограммах, обычно бывают выявленными запоздало и визуализация таким методом имеет низкую чувствительность [2,4]. Прежде всего, делается рентгенография таранной кости и опорного сустава стопы в переднезадней и дорсоплантарной проекции. На начальной стадии заболевания рентгенограммы могут ничего не показывать или показывать лишь небольшие повреждения костей и неконгруэнтность суставных поверхностей. На более продвинутой стадии ясно видны трещины и выпоты или вывихи. Результат рентгенографии зависит от специфического типа нейропатической остеоартропатии Шарко. При типичной деформации по типу стопы-качалки видно плантарное смещение ладьевидной и кубовидной костей. По виду сбоку определяют отклонение пятки. При нейропатической остеоартропатии Шарко часто наблюдается неблагоприятное отклонение с угловым плантарным смещением пятки. Такой тип деформации стопы возникает в связи с деформацией плюсневых костей и укорочением ахиллова сухожилия, которое теряет свою эластичность при гликозилировании [2,5,7]. Вследствие деформации средней части плюсны между осью таранной кости и плюсневой костью образуется отрицательный угол. Дорсоплантарная проекция показывает изменения в положении суставов Лисфранка и Шопара, приводящие к абдукции или аддукции стопы.

В то время как на рентгеновских снимках отклонения на ранней стадии заболевания могут быть не видны, МРТ всегда их покажет. Важно выявить отёк костного мозга двух и более костей, отёки соседних мягких тканей и наличие жидкости в нескольких суставах или трещинах кортикального слоя. Если консервативное лечение начато на этой стадии, то это состояние может быть обратимым.

Некоторые методы медицинской радиологии могут применяться не только в качестве альтернативных диагностических методов, например, для выявления наличия остеомиелита, но и для отслеживания прогресса лечения. Однако применение этих методов сопряжено с определёнными трудностями. Трёх- или четырёхфазная остеосцинтриграфия (99 технеций-метил дифосфонат) является высоко чувствительным методом, но имеет низкую специфичность. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами (99mTc-WBC nebo 111In-WBC) обладает высокой чувствительностью и очень специфична в диагностике инфекции, но с их помощью дифференцировать мягкую ткань и кость трудно. Поэтому рекомендуется комбинировать эти методы или применять позитронно-эмиссионную томографию с использованием фтордеоксиглюкозы/КТ [2,7,12].

Диагноз остеомиелита при нейропатической артропатии Шарко. Диагностика нейропатической остеоартропатии Шарко в активной фазе, когда клинические симптомы стопы Шарко и остеомиелита практически одинаковы, затруднена. На хронической же стадии симптомы остеомиелита в связи с ишемией и иммунодефицитом могут маскироваться. Только на основании обследования диагностировать остеомиелит невозможно. В общем в дифференциальной диагностике остеомиелита и нейропатической остеоартропатии Шарко важную роль играет комплексный обзор маркеров и клинических проявлений инфекции. В большинстве случаев остеомиелит начинается с инфекции мягких тканей. При подозрении на остеомиелит следует искать данные об изъязвлении и/или предыдущей ампутации в области стопы в истории болезни. Остеомиелит при нейропатической остеоартропатии Шарко без язв маловероятен. Язвы же размером более 2 см² и глубиной более 3 мм имеют высокую прогностическую цену [2,9]. Дополнительно можно исследовать язвы, проникая в них до кости с помощью тонкого пуговчатого зонда. Чувствительность этого теста составляет от 38 до 94%, а специфичность – от 85 до 98% [9,12].

Лабораторные показатели при нейропатической остеоартропатии Шарко не демонстрируют повышения уровней маркеров воспаления (практически нормальные уровни лейкоцитов, С-реактивного белка и прокальцитонина). Основным методом визуализации является рентгенография. В отличие от нейропатической остеоартропатии Шарко при остеомиелите видны крупные остеолитические поражения и периостальная реакция. Эти изменения прослеживаются в течение 2-3-х недель от начала инфекции. Вышеназванные методы медицинской

радиологии (четырехфазная остеосцинтиграфия с мечеными лейкоцитами, позитронно-эмиссионная томография с использованием ¹⁸фтордеоксиглюкозы или гибридная томография ⁶⁷галлий SPECT/KT) также могут использоваться для диагностики остеомиелита и остеоартропатии Шарко, при этом связанные с остеомиелитом изменения также хорошо видны на сканах МРТ [3,7,8]. Вдобавок к МРТ можно использовать гибридную томография ^{99m}Tc-WBC SPECT/KT [8].

Наиболее надёжным методом является биопсия кости, либо дооперационная подкожная, либо периоперационная с помощью иглы для биопсии после дезинфицирования изъязвления. Образец ткани отправляется на микробиологическое и гистологическое исследование. В своих клиниках авторы статьи не пользуются тампонами на стержне для выявления патогенов, а посылают на исследование именно образцы ткани. При использовании тампонов на

стержне часто происходит их загрязнение нормальной флорой кожи или инвазивными микробами, а это чревато неверной идентификацией патогенов глубоких тканей [7]. Для идентификации патогенов Международная Рабочая Группа по Диабетической Стопе предлагает использовать культуры, выделенные из образцов ткани, а не получаемые с помощью тампонов на стержне [3,7,8]. Однако культуры на тампонах менее инвазивны чем ткани, полученные для биопсии или посредством кюретажа, а получение культур посредством тампонов на стержне (с применением вакуумного контейнера для транспортировки) может быть достаточно надёжным для идентификации патогенов в ранах на поверхности диабетической стопы [2,3].

Классификация. Наиболее широко используется классификация, предложенная в 1966 году Eichenholtz (табл. 2).

Таблица 2

Классификация по Eichenholtz

Стадия	Результаты рентгенографии	Клинические результаты
I развитие	Остеопения, костная фрагментация, суставной выпот или смещение	Припухлость, эритема, повышенная температура, слабость связок
II срастание	Абсорбция отломков, фиброзное уплотнение, слияние более крупных фрагментов	Снижение температуры, уменьшение припухлости, уменьшение эритемы
III реконструкция	Консолидация деформации, фиброзный анкилоз, округление и сглаживание костных фрагментов	Отсутствие повышенной температуры, отсутствие припухлости, отсутствие эритемы, стабильная деформация

На стадии I наблюдаются костные осколки, фрагментация кости, разрушение и смещение суставов. На стадии II, которая также носит название стадии сращения, наблюдаются фиброзное уплотнение, резорбция мелких осколков и слияние крупных костных фрагментов. На последней стадии III, или стадии реконструкции и восстановления фиброзное уплотнение уменьшается, крупные фрагменты округляются, а архитектура сустава стремится к реформированию [5]. К сожалению, при такой системе продромальная фаза не описывается, а самую раннюю фазу воспаления можно пропустить.

Поиск по базам PubMed/NCBI, Google Scholar и Cochrane информации о симптомах Стадии 0 нейропатической остеоартропатии Шарко выявил очень небольшое количество исследований по этому вопросу. Shibata [5], а позднее Sella [6] были одними из первых, кто описал изменения, связанные со стадией 0 нейропатической остеоартропатии Шарко у больных проказой и диабетом. Насколько известно, ни в одной другой публикации не описана методика надёжной диагностики стадии 0 нейропатической остеоартропатии Шарко и направления больного с таким диагнозом к специалисту по стопе. Такое отсутствие обсуждения проблемы даёт основание для необходимости предоставления информации о нейропатической остеоартропатии Шарко тем специалистам, кому приходится сталкиваться со стадией 0 нейропатической остеоартропатии Шарко.

Сегодня, несмотря на достаточно широкое использование этой классификации, необходимо рассмотреть необходимость новых альтернативных методов визуализации и заняться их поиском. Eichenholtz занимался оценкой рентгеновских снимков 94 суставов от 68 больных, из которых диабетом страдали лишь 12 [6]. Изучение эффективности методов медицинской радиологии и МРТ показала, что когда на рентгеновских снимках изменений типичных для нейропатической остеоартропатии Шарко ещё не видно, заметные изменения уже видны с помощью этих методов, а начав лечение на такой ранней стадии, можно предотвратить деформацию. Эту стадию назвали стадией 0 и добавили к первоначальной классификации. Или же стадию I делят на стадии Іа и Іб [6].

На основании того, что самым первым изменением при нейропатической остеоартропатии Шарко является воспаление, что совпадает с отёком костного мозга, предлагается классификация нейропатической остеоартропатии Шарко на основании результатов МРТ-визуализации. Здесь рассматриваются две стадии заболевания: активная и неактивная в связи с наличием или отсутствием отёка костного мозга, и две степени: 0 и I в связи с наличием или отсутствием трещин в кортикальном слое. Эти трещины представляют собой наихудший прогноз с точки зрения развивающихся деформаций (табл. 3) [6].

таолиц Классификация нейропатической остеоартропатии Шарко на основании результатов МРТ [6]

Стадия	Степень тяжести Низкая степень тяжести: Высокая степень тяжести: степень 0 (без трещин в степень 1 (с трещинами в кортикальном слое)		
Активная артропа- тия (острая стадия)	Лёгкое воспаление/отёк мягких тканей Отсутствие деформации костей скелета Изображение на рентгенограмме: в норме На МРТ: отклонения (отёк костного мозга, микротрещины, ушибы кости)	Сильное воспаление/отёк мягких тканей Сильная деформация костей скелета Отклонения на рентгенограмме На МРТ: отклонения (отёк костного мозга, ма- кротрещины, ушибы кости)	
Неактивная артропатия (стадия покоя)	Отсутствие воспаления Отсутствие деформации костей скелета Изображение на рентгенограмме в норме На МРТ: отсутствие значительного отёка костного мозга	Отсутствие воспаления Сильная деформация костей скелета Отклонения на рентгенограмме (ранее имевшие место макротрещины) На МРТ: отсутствие значительного отёка костного мозга	

Факторы риска. Можно начать рисовать картину нейропатической остеоартропатии Шарко у больного со знакомства с факторами риска её развития. К числу таких факторов относятся преклонный возраст, принадлежность к мужскому полу и белой расе, низкий уровень образования, ИМТ, продолжительное течение сахарного диабета, наличие периферической нейропатии, сниженная минеральная плотность кости и данные в истории болезни о трансплантации поджелудочной железы и/или почки [3,12]. К другим факторам риска относятся выявленные в базе данных ветеранов армии повышенный уровень гликированного гемоглобина, почечная недостаточность, ревматоидный артрит, железодефицитная анемия и ожирение [5]. Petrova и соавт. в 2005 году также отмечали связь остеопении и нейропатической остеоартропатии Шарко. Выявлена также корреляция этого заболевания с болезнью почек и их трансплантацией [5,6,12].

Риск ампутации. ДОАП повышает риск изъязвления стопы в 30 раз, при этом язва стопы развивается у 63% больных с нейропатической остеоартропатией Шарко [2,11,13]. Используя данные страховки Medicare, Wrobel and Mayfield показали, что диабет повышает риск большой ампутации в 10 раз [2]. По данным Sohn и соавт. (2010), риск ампутации у больных с нейропатической остеоартропатией Шарко составляет 6,6% (по месту жительства) и 14,7% по данным общества ветеранов армии. Однако когда на поражённой нейропатической остеоартропатией Шарко стопе развивается язва, риск ампутации у больного в 12 раз выше, чем больного только с нейропатической остеоартропатией Шарко [2]. Стопа Шарко всегда описывалась как независимый фактор риска смертности после корректировки таких факторов как язва и другие сопутствующие состояния [2,9].

Rogers and Bevilacqua дают схему классификации риска ампутации, из которой видно, как деформация стопы, её изъязвление и остеомиелит поражают стопу и лодыжку, повышая риск ампутации (табл. 4).

Таблица 4 Схема классификации риска ампутации no Rogers and Bevilacqua

,	0		
Расположе- ние и стадия	Передний отдел стопы	Средний отдел стопы	Задний от- дел стопы/ лодыжка
А. острая стопа Шар- ко без деформации	Низкий риск ампутации стопы		гопы
Б. стопа Шарко с де- формацией			
В. стопа Шарко с де- формацией и изъяз- влением			
Г. стопа Шарко с осте- омиелитом	Высокий риск	ампутации (стопы

Лечение ДОАП в основном консервативное. Этот метод основан на обездвиживании и полном снятии нагрузки с поражённой конечности на активной стадии. Существуют различные мнения, касающиеся типа обездвиживания и продолжительности снятия нагрузки со стопы. Наиболее часто для обездвиживания используется иммобилизирующая разгрузочная повязка, заменяемая через три дня после первого наложения, а затем раз в неделю. Продолжительность фиксации зависит от степени уменьшения отёка и снижения температуры кожи ниже 2°C по сравнению с температурой контралатеральной конечности. Рекомендуемая продолжительность фиксации колеблется от 6 недель до 3-х месяцев, после чего производится замена ортопедического приспособления. Аналогично этому, меняется рекомендуемая продолжительность снятия любой нагрузки, то есть периода, начинающегося со снятия нагрузки во время наложения гипсовой повязки и продолжающегося до применения кресла-каталки в качестве профилактической меры от перегрузки другой конечности. Koller и соавт. рекомендуют продолжительность ношения гипсовой повязки и применения кресла-каталки в течение 6-8 недель, с последующей заменой на индивидуальное ортопедическое приспособление, фиксирующее поражённый сегмент и одновременно с этим предотвращающее вращение большеберцовой кости, то есть позволяющее нагрузку, направленную по оси (так называемый шиновый ортез).

В хронической стадии заболевания деформированная стопа, способная нести нагрузку в вертикальном положении в обуви или ортопедическом приспособлении, лечится консервативно для предотвращения усиления деформации. Тип протеза зависит от степени тяжести деформации и от наличия изъязвления. Можно использовать различные типы ходунков, ортезы щиколотка-стопа, ортопедическую обувь или скорректированную соответствующим образом обычную обувь [1,2,7,12]. В общем на обеих стадиях предпочтительны консервативные методы лечения, осуществляемые командой специалистов. Только после того, как консервативное лечение оказывается бесполезным, больной становится кандидатом на операцию. Этот метод применяется для лечения нейропатической остеоартропатии Шарко, не реагирующей на снятие нагрузки и обездвиживание, или при трудно поддающихся лечению язвах.

Отдельно рассматривается проблема нагрузки на конечность при подвергавшейся консервативному лечению или прооперированной нейропатической остеоартропатии Шарко. Известно, что у больных диабетом искажается походка. Большинство больных, страдавших от периферической нейропатии, были неспособны уменьшить нагрузку на стопу с помощью костылей, при этом был высок риск перегрузки контралатеральной конечности и падения. Поэтому авторы статьи рекомендовали полную нагрузку в ортопедической обуви при постепенном удлинении периода и увеличения скорости ходьбы [3,7,12].

В настоящее время лекарственная терапия является вспомогательной. Например, показаны бисфосфонаты, ингибирующие остеоплатическую резорбцию кости и интраназальное введение кальцитонина с малым числом побочных эффектов [4,8]. Тем не менее, благоприятный эффект фармакологического лечения (улучшение маркеров резорбции при отсутствии клинических признаков заживления и побочных эффектов), а также физическое стимулирование роста костей ещё предстоит показать.

Перспективы. Патогенез ДОАП имеет многофакторный характер и до сих пор полностью не определён. Нейропатия, воспаление, ожирение и гипергликемия играют основные роли в развитии и прогрессировании нейропатической остеоартропатии Шарко [10]. Периферическая нейропатия включает сенсорную, моторную, вегетативную и нейрогенную пептидную дисрегуляцию. В результате больной перестаёт ощущать должным образом травмы, которые могут приводить к повышению давления и появлению потенциальных областей повреждения. Это приводит к циклу воспаления, который запускает порочный круг ущербного костного метаболизма [2,3,11].

Костный метаболизм также регулируется гипергликемией, которая повышает уровни конечных продуктов усиленного гликозилирования. Это ведёт к усилению активности рецептора конечных продуктов усиленного гликозилирования. Это ведёт к усилению активности лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа, который способствует остеокластогенезу [2,3,9]. И, наконец, недавние свидетельства показывают, что у поражённого нейропатической остеоартропатией Шарко сустава отсутствует симпатический контроль, что может способствовать увеличению притока крови к этой области [6,7,12]. Это может способствовать нарушению коэффициента костного метаболизма, приводя к ослаблению деминерализованной кости.

Заключение

Анализ литературы показал, что каждый клиницист, проводящий оценку состояния больного с нейропатической остеоартропатией Шарко, имеет возможность значительным образом изменить исход. Следует начинать с подозрения высокой степени, которое невозможно без внесения нейропатической остеоартропатии Шарко в список состояний, подлежащих дифференциальной диагностике, при оценке состояния пациента с нейропатией, диабетом и другими факторами риска, о которых ранее шла речь. Способность клинициста распознать стадию 0 является ключевой в отношении предотвращения деформации и отдалённых осложнений. Для предотвращения структурных повреждений следует разгрузить стопу. Для этого подходят кресло-коляска, костыли или разгрузочный сапог. Большую роль также играет обращение к специалистам по стопе и своевременное применение таких диагностических методов как измерение температуры кожи в областях суставов, рентгенография, МРТ, остеосканирование и другие методы как можно скорее. Многие авторы указывают, что в будущем диагностика нейропатической остеоартропатии Шарко будет простой, но до этого основными условиями сохранения конечности являются своевременный контроль и стратегия ранней диагностики.

Литература

- 1. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа // Практ. медицина. 2010.
- 2. Armstrong D.G., Lavery L.A., Wu S., Boulton A.J. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial // Diab. Care. 2005. Vol. 28:551–554
- 3. Boulton A.J.M., Cavanagh P.R., Rayman G. The Foot in Diabetes. Fourth edition.
- 4. Durgia H., Sahoo J., Kamalathan S. et al. Role of bisphosphonates in management of acute Charcot foot // Wld J. Diab. 2018. Vol. 15.
- 5. Ertgrul B.M., Lypsky B.A., Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuroosteoartrophathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem // Diab. Foot and Ankle. 2013. Vol. 4.
- 6. Holmes C., Schmidt B., Munson M. et al. Charcot stage 0: A review and considerations for making the correct diagnosis early // Clin. Diab. Endocrinol. 2015. Vol. 1. P. 18.
- 7. Jeffcoate W.J., Game F.L. New theories on the causes of the Charcot foot in diabetes. In The Diabetic Charcot Foot: Principles and Management // R.G. Frykberg; Ed. Brooklandville, MD, Data Trace Publishing Company, 2010. P. 29-44.
- 8. Jude E.B., Selby P.L., Burgess J. et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial // Diabetologia. 2001. Vol. 44. P. 2032-2037.

- 9. Konarzewska A., Korzon-Buracowska A., Rzepecka-Wejs L. et al. Diabetic Foot Syndrome: Charcot arthropathy or osteomyelitis? // J. Ultrason. 2018. Vol. 18.
- 10. Kucera T., Sponer P. et al. Charcot neuropathic Arthropathy of the foot: A Literature Review and Single Center Experience // J. Diab. Res. 2016.
- 11. Rogers L.C., Frykberg R.G., Armstrong D.G. et al. The Charcot foot in diabetes // Diab. Care. 2011. Vol. 34. P. 2123-2129.
- 12. Vopat M.L., Nentwig M.J. et al. Initial diagnosis and Management for Acute Charcot neuroartrophathy // Kansas J. Med. 2018. Vol.11, Issue 4.
- 13. Young M.J., Marshall A., Adams J.E. et al. Osteopenia, neurological dysfunction, and the development of Charcot neuroarthropathy // Diab. Care. 1995. Vol. 18. P. 34-38.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ОСТЕОАРТРОПАТИЯ ШАРКО: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И КРИТЕРИИ НЕОБХО-ДИМОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Досова З.Х., Камалов Т.Т., Иноятходжаева И.Х., Тожибоев С.С., Алимханов О.О.

Нейропатическая остеоартропатия Шарко – это хроническое прогрессирующее состояние костей, суставов и мягких тканей, развивающееся преимущественно в области стопы и лодыжки в результате

периферической нейропатии. Сахарный диабет (СД) в настоящее время рассматривается в качестве основной причины нейропатической остеоартропатии Шарко. Развитие нейропатической остеоартропатии Шарко в стопе может приводить к структурным и функциональным нарушениям, результатом которых является изъязвление. Как только появляются язвы, повышается риск ампутации. Нейропатическая остеоартропатия Шарко также может быть независимым фактором смертности. Показано, что диагностика этого заболевания может запаздывать в связи с тем, что в 95% случаях пациенты обращаются к врачам других специальностей. Особенно трудно выявить его на ранних стадиях. При этом лечебные мероприятия на этой стадии являются наиболее эффективными и приводят к регрессу всех изменений. Поэтому стадия 0 является ключевой в отношении предотвращения деформации и отдалённых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая периферическая нейропатия, вегетативная нейропатия, нейропатическая остеоартропатия Шарко, стопа Шарко.



КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Жаббаров О.О., Даминов Б.Т.

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2-ТИП ДИАБЕТИК НЕФРОПАТИЯЛИ БЕМОРЛАРДА КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМ

Жаббаров О.О., Даминов Б.Т.

CARDIORENAL SYNDROME OF DIABETIC NEPHROPATHIA IN PATIENTS WITH DIABETES MEL-LITUS TYPE 2

Jabbarov O.O., Daminov B.T.

Ташкентская медицинская академия

Ушбу мақолада ДН билан касалланган 2-тип қандли диабет касаллиги бўлган беморларда юрак ремоделлашувининг ҳар хил турларининг тарқалиши хақидаги маълумотлар келтирилган. Юракдаги тизимли ва функционал ўзгаришлар диабетик нефропатия босқичига боғлиқ бўлади. ДН бор 2-тип ҚД касаллиги бўлган беморларда юрак ва буйракларнинг структуравий ва функционал холатини тавсифловчи кўрсаткичлар билан алоқадорлигини ўрганиш учун янги маълумотлар тақдим этилди. 2-тип ҚД га чалинган беморларда қон рентабеллигига учраган беморларнинг қон томир эндотелиал функцияси бузилганлигини кўрсатувчи янги далиллар олинган.

Калит сўзлар: қандли диабет, диабетик нефропатия, микроалбуминурия, коптокчалар фильтрация тезлиги, юрак ремоделланиши, эндотелиал дисфункция, кардиоренал синдром.

This article presents data on the prevalence of various types of heart remodeling in patients with type 2 diabetes with DN. It was found that the severity of structural and functional changes in the heart depends on the stage of diabetic nephropathy. New data are presented that establish a clear relationship between the indicators characterizing the structural and functional state of the heart and kidneys in patients with type 2 diabetes with DN. New facts have been obtained indicating that the basis of combined renocardial disorders in patients with type 2 diabetes is impaired vascular endothelial function.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, microalbuminuria, glomerular filtration rate, heart remodeling, endothelial dysfunction, cardiorenal syndrome.

ахарный диабет (СД) - широко распростраиненное заболевание. Число больных СД в мире достигает 140 млн, причем, по данным Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году указанная популяция возрастет до 300 млн [1]. Хроническая болезнь почек (ХБП) отмечается у 10-16% взрослого населения Азии, США, Австралии и Европы, что делает ее глобальной проблемой здравоохранения [3,5]. Она повышает риск общей смертности и кардиоваскулярных заболеваний, а также возможность прогрессирования до терминальной почечной недостаточности [2]. Согласно рекомендациям KDO-QI протоколов 2002 года, ХБП определяется как поражение почек, оцениваемое потерей альбумина и снижением уровня скорости клубочковой фильтрации (СК Φ), что лежит в основе ее подразделения на стадии [6].

Самым ранним маркером поражения почек при СД является микроальбуминурия (МАУ), наличие которой тесно ассоциируется с дальнейшим прогрессированием диабетической нефропатии. При развитии протеинурии диабетическая нефропатия (ДН) прогрессирует до хронической почечной недостаточности. В 5-10% случаев ДН заканчивается терминальной стадией почечной недостаточности [4,10], которая в структуре смертности больных СД 2-го типа состав-

ляет 1,5-3% [9]. Все стадии ДН ассоциируются с сердечно-сосудистой патологией [7,12,14]. Появление ДН приводит к 5-8-кратному увеличению смертности этих больных по сравнению с общей популяцией [13]. Заболевания сердечно-сосудистой системы до настоящего времени продолжают оставаться ведущей причиной, приводящей к летальному исходу больных СД 2-го типа, не доживших до терминальной стации почечной недостаточности [8,11].

В исследованиях последних лет описывается связь СКФ и альбуминурии с клиническим исходом в общей популяции, что дает возможность представить пороговые величины СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) и МАУ, являющиеся факторами риска, повышающими смертность [15]. Данные эпидемиологических исследований, включающих более 65 тыс. больных, подтверждают точку зрения о МАУ как о «биомаркере" неблагоприятного исхода даже у пациентов с нормальной функцией почек [7,13]. Это позволяет заключить, что понятие МАУ должно включаться в перечень биомаркеров, обозначающих как риск развития, так и прогрессирования ренальной дисфункции.

Ремоделирование миокарда при ХБП развивается в связи с влиянием ряда факторов: перегрузка давлением и объемом, анемия, воздействие ряда прессорных гормонов [6,9,16]. Ряд показателей,

определяющих степень почечной дисфункции (СКФ, креатинин), может играть определенную роль в нарушении гемодинамики и прогрессировании сердечной недостаточности. Исходя из вышесказанного, нами изучена взаимосвязь между ЭхоКГ-параметрами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), уровнем МАУ и степенью почечной дисфункции у больных с КРС 2-го и 4-го типов. Глубинные механизмы, обусловливающие факт сочетанного повреждения сердца и почек при СД 2-го типа, до конца не изучены.

Цель исследования

Изучение особенностей кардиоренального синдрома при диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы

Обследованы 60 больных (32 мужчины и 28 женщин) СД 2-го типа с ДН, находившихся на стационарном лечении в Республиканском научно-практическом центре нефрологии на базе 3-й клиники ТМА. Средний возраст пациентов – 58,0±0,4 года, продолжительность СД 2-го типа – 10,6±0,3 года.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от продолжительности СД и уровня МАУ: у 25 пациентов 1-й группы уровень МАУ был в пределах 12,8±4,65 мкг/мл, у 35 обследованных 2-й группы – 22,4±4,64 мкг/мл. У всех больных выполнялись общеклинические и биохимические анализы, эхокардиография в В-режимах. Эхокардиографическое исследование осуществляли на ультразвуковом аппарате Sono Scape S20 с использованием кардиального датчика 3,5 мГц в режимах по общепринятой методике Симсона.

Скорость клубочковой фильтрации определяли по формуле CKD-EPI (мл/мин/1,73 м 2).

Результаты и обсуждение

У больных 1-й группы уровень креатинина и СКФ составили соответственно 76,4 \pm 10,8 мкмоль/л и 79,2 \pm 15,8 мл/мин/1,73 м², 2-й – 78,2 \pm 11,6 мкмоль/л и 73,4 \pm 17,5 мл/мин/1,73 м². Следовательно, чем выше уровень МАУ, тем больше показатель креатинина и меньше СКФ, то есть отмечаются начальные проявления нарушения функции почек (табл. 1).

Таблица 1 Характеристика и параклинические данные больных с КРС

Показатель	1-я группа, n=25	2-я группа, n=35
Возраст, лет	58,0 ±0,4	58,6±0,9
ИМТ, кг/м2	29,9±4,6*	26,8±3,5*
Ср. АД, мм рт.ст.	160/100	150/90
Мочевина, мкмоль/л	6,8±1,4	5,6±1,9
Креатинина, мкмоль/л	92,3±11,8*	94,2±12,6*
СКФ, мл/мин/1,73 м2	74,3±17,5	77,8±16,8

Примечание. * - p<0,05.

У больных 1-й группы КДР, ТЗС, ОТС, ФВ и ИММ ЛЖ были в пределах соответственно 5.18 ± 0.33 см, 1.16 ± 0.08 см, 0.47 ± 0.03 М, $9.5\pm2.9\%$, 135.9 ± 24.1 г/м², во 2-й группе – 5.29 ± 0.48 см, 1.21 ± 0.09 см, 0.48 ± 0.04 М, $46.2\pm4.2\%$, 156.7 ± 29.1 г/м² (табл. 2).

Таблица 2 Структурно-функциональные показатели миокарда у больных с КРС

Показатель	1-я группа, n=25	2-я груп- па, n=35
КДР ЛЖ (N=3,8-56 см)	5,18±0,33	5,29±0,48
ТМЖП (N=0,7-1,1 см)	1,29±0,11	1,21±0,11
ТЗС ЛЖ (N=0,8-1,1 см)	1,16±0,08	1,21±0,09
OTC (N <0,45)	0,47±0,03	0,48±0,04
ИММ, г/м2	135,9±24,1	156,7±29,1
ФВ ЛЖ (N 53%>)	56,2±3,7	46,2±4,2

Изучение основных структурно-функциональных показателей миокарда показало, что по данным ЭхоКГ у больных с хроническим КРС 2-й группы (МАУ 24,8±5,03 мкг/мл) имеет место больший КДР ЛЖ (5,29±0,48 см) и более выраженное снижение ФВ ЛЖ (52,2±4,2%). У пациентов 2-й группы также выявлялась более значительная степень ГЛЖ (ТЗС ЛЖ 1,21±0,09 см), чем у пациентов 1-й (1,16±0,08 см) (табл. 3). Корреляционный анализ выявил прямую пропорциональную зависимость между уровнем МАУ и ОТС ЛЖ, КДР ЛЖ и ИММ ЛЖ соответственно r=0,2,r=0,3, r=0,3 (p<0,05) и обратную – между ФВ ЛЖ и МАУ (r=(-0,44) умеренная корреляция p<0,05).

Таблица З Функция почек и показатели структурно-функциональной перестройки ЛЖ у больных с КРС

Показатель	1-я группа, n=25	2-я группа, n=35
Возраст, лет	58,0±0,4	58,6±0,9
МАУ, мкг/мл	14,7±4,45	24,8±5,03 ^a
КДР ЛЖ (3,8-5,6 см)	5,18±0,33ª	5,29±0,48ª
ОТС ЛЖ	0,47±0,03	0,48±0,04
ТЗС ЛЖ (0,8-1,1 см)	1,16±0,08б	1,21±0,096
ТМЖП (0,7-1,1 см)	1,26±0,10ª	1,31±0,11 ^a
ФВ ЛЖ (53% >)	49,5±2,9б	46,2±4,2б
ИММ ЛЖ	135,9±24,1	156,7±29,1ª
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,4±17,3	83,7±19,3
Креатинин	96,1±18,8	98,3±17,3

Примечание. а - p<0,05, б - p<0,01.

Более высокий или пороговый уровень МАУ сопровождается повышением уровня креатинина и уменьшением СКФ, ассоциируется с увеличением массы миокарда ЛЖ и связан с преклиническим нарушением систолической функции ЛЖ.

Выявленное нами взаимодействие повышенного артериального давления, увеличенной массы миокарда ЛЖ, изменения его геометрии и нарушения функции увеличивает роль МАУ как раннего и надежного маркера кардиальных, преклинических, структурных и функциональных изменений миокарда.

Данные ряда исследований указывают на уровни СКФ и альбуминурии, используемые для определения и разделения ХБП на стадии, учитывая осложнения, степень риска и оценку эффективности ведения

этих больных. Полученные нами результаты позволяют отметить уровень МАУ (22,4±4,64 мкг/мл), при котором определяется большая вероятность нарушения сократительной функции ЛЖ, что даст возможность более раннего предсказания и предотвращения прогрессирования ХБП, а следовательно и КРС.

Выводы

- 1. Имеются единые этиологические факторы и патогенетические механизмы повреждения сердца и почек при СД 2-го типа, а также параллелизм в стадийности поражения указанных органов-мишеней.
- 2. Выявленные механизмы ремоделирования миокарда при хроническом КРС могут явиться основой для ранней диагностики недостаточности кровообращения, а также направленной и патогенетически оправданной фармакотерапии у этих больных.

Литература

- 1. Березин А.Е. Кардиоренальный синдром // Новости медицины и фармации. 2011. Т. 359. С. 24-31.
- 2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М: Универсум Паблишинг, 2000. 239 с.
- 3. Минасян А.М., Гарегинян Н.А. Микроальбуминурия как ранний диагностический маркер кардиоренального синдрома // Кровь: Науч.-практ. журн (Ереван). 2014. №1 (17). С. 56-59.
- 4. Минасян А.М., Гарегинян Н.А., Маркосян К.В., Абраамян А.Г. Микроальбуминурия, как ранний фактор риска развития кардиоренального синдрома // Кровь: Науч.-практ. журн. (Ереван). 2013. №1 (15). С. 12-15.
- 5. Мухин НА, Моисеев ВС. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. РАМН. 2003. №1. С. 50-56.
- 6. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М., Сторожаков Г.И. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12, №1. С. 13-24.
- 7. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Рябинина М.И. Современные аспекты кардиоренального синдрома // Сердечная недостаточность. 2008. Т. 9, №5. С. 226-230.
- 8. Glassock R.J., Pecoits-Filho R., Barberato S.H. Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and ESRD // Clin. J. Amer. Soc. Nephrol. 2009.
- 9. Nobakhthaghighi N., Kamgar M., Bekheirnia M.R. et al. Relationship between Urinary Albumin Excretion and

- Left Ventricular Mass with Mortality in Patients with Type 2 Diabetes // Clin. J. Amer. Soc. Nephrol. 2006.
- 10. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal Syndrome // J. Amer. Coll. Cardiol. 2008.
- 11. Ruggenenti P., Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? // Kidney Int. 2006.
- 12. Saito A., Kaseda R., Hosojima M., Sato H. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes // Int. J. Nephrol. 2010. Vol. 2011.
- 13. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System // Circulation.
- 14. Thomas M.C., Burns W.C., Cooper M.E. Tubular changes in early diabetic nephropathy // Adv. Chron. Kidney Dis. 2005.
- 15. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. 2005.
- 16. Wright J., Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease // Vasc. Health Risk. Manag. -2009

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Жаббаров О.О., Даминов Б.Т.

Представлены данные о распространенности разных вариантов ремоделирования сердца у больных СД 2-го типа с диабетической нефропатией. Выявлено, что выраженность структурно-функциональных изменений сердца зависит от стадии диабетической нефропатии. Представлены новые данные, указывающие на отчетливую взаимосвязь между показателями, характеризующими структурно-функциональное состояние сердца и почек у больных СД 2-го типа с диабетической нефропатией. Получены новые факты, свидетельствующие о том, что в основе сочетанных ренокардиальных нарушений у больных СД 2-го типа лежит нарушенная функция эндотелия сосудов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, ремоделирования сердца, эндотелиальная дисфункция, кардиоренальный синдром.



ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДИАБЕТИЧЕСКИХ ЯЗВ СТОПЫ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД (ОБЗОР)

Иноятходжаева И.Х., Камалов Т.Т., Досова З.Х.

DIABET TO'PIQ YARALARI DAVOLANISH VA OLDINI OLISH: KO'P TARMOQLI YONDASHUV (ADABIYOT TAHLILI)

Inoyatxojaeva I.H., Kamalov T.T., Dosova Z.H., Алимханов О.О.

TREATMENT AND PREVENTION OF DIABETIC FOOT ULCERS: MULTIDISCIPLINARY APPROACH (REVIEW)

Inoyatkhodjaeva I.H., Kamalov T.T., Dosova Z.H., Alimkhanov O.O.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Qandli diabetning tarqalishi milliy sogʻliqni saqlash xizmatiga katta ijtimoiy-iqtisodiy yukni anglatadi. Qandli diabet va unga bogʻliq asoratlar tobora koʻproq tashvishga solmoqda. Qandli diabet bilan bogʻliq oyoq asoratlari diabetga chalingan bemorlarning kasallanishining eng keng tarqalgan sababi sifatida aniqlandi. Asosiy periferik qon tomir kasalligining murakkablashtiruvchi omili diabetga chalingan oyoq yaralarining aksariyatini asemptomatik qilib qoʻyadi, bunda davolamaydigan yaralar isbotlanmaguncha. Shu sababli, diabetik oyoqlarning asoratlanish xavfi yuqori boʻlgan diabetli bemorlarni erta aniqlashga imkon beradigan profilaktika strategiyalari, jumladan, diabetik oyoq tekshiruvi va oyoqlarni parvarish qilish boʻyicha tadbirlar koʻp tarmoqli guruh orqali amalga oshirildi. Ushbu maqola diabetik topiq yarasi rivojlanishiga hissa qoʻshadigan asosiy xavf omillarini umumlashtirishga qaratilgan. Shuningdek, u diabetga chalingan oyoq yarasini oldini olishga qaratilgan asosiy dalillarga asoslangan strategiyalarni koʻrib chiqadi.

Kalit so'zlar: diabetik oyoq yarasi, oyoq parvarishi, jarrohlik davolash, glikemik nazorat.

The rising prevalence of diabetes represents a major public health and socioeconomic burden to our National Health Service. Diabetes and its associated complications are of a growing concern. Diabetes-related foot complications have been identified as the single most common cause of morbidity among diabetic patients. The complicating factor of underlying peripheral vascular disease renders the majority of diabetic foot ulcers asymptomatic until latter evidence of non-healing ulcers become evident. Therefore, preventative strategies including annual diabetic foot screening and diabetic foot care interventions facilitated through a multidisciplinary team have been implemented to enable early identification of diabetic patients at high risk of diabetic foot complication. This review article aims to summarise major risk factors contributing to the development of diabetic foot ulcers. It also considers the key evidence-based strategies towards preventing diabetic foot ulcer.

Key words: diabetic foot ulcer, offloading, wound debridement, glycemic control.

ахарный диабет вызывает все большее беспоикойство общественного здравоохранения. Если распространенность СД, а соответственно и синдрома диабетической стопы (СДС), будет увеличиваться с той же скоростью, что и сейчас, то к 2025 г. экономический ущерб составит от 213 до 396 млрд долл. в год. 75% прироста заболевания придется на развивающиеся страны [9]. По данным немецких исследователей, общая стоимость лечения больных СД в Германии составляет приблизительно 5 млрд евро, а средняя стоимость лечения одного пациента – 5000 евро в год. Ежегодные общие затраты в России на лечение нейроишемической формы СДС составляют 56,2 млн долл., при этом затраты на ампутации достигают 14,4 млн долл [1]. В Великобритании в ближайшие 10 лет ожидается дальнейшее повышение расходов до 5 млн (Diabetes UK 2015).

В Узбекистане синдром диабетической стопы становится основным бременем для здоровья и может быть единственной самой большой причиной госпитализации больных сахарным диабетом. До 2-3% пациентов с сахарным диабетом имеют актив-

ную язву стопы, при этом риск развития язва стопы в дальнейшем достигает 25% [2,4,8].

Очевидно, что последние стадии осложнений язвы стопы связаны с серьезной заболеваемостью и общим снижением качества жизни. Подсчитано, что более чем двум третям нетравматических ампутаций нижних конечностей предшествует язва (84%), являющаяся основной причиной раннего вмешательства [4,6]. Тем не менее, большинство диабетических язв на ранних этапах бессимптомны в связи с периферическим поражением сосудов, лежащим в их основе, что затрудняет диагностику на начальных этапах. В более поздних стадиях признаки поражения ткани, часто в форме хронических незаживающих язв на ногах, становятся более очевидными. Целью статьи является обобщение основных факторов риска, способствующих развитию диабетической язвы стопы. Рассмотрены также более свежие доказательства значения мониторинга хронических заболеваний, профилактики и, самое главное, лечения диабетической язвы стопы [15,16].

Патогенез / Патофизиология

Сахарный диабет ассоциируется с рядом микрои макрососудистых изменений, которые проявляются широким спектром осложнений. Диабетические язвы стопы являются разрушительным компонентом прогрессирования диабета, примерно у 15% пациентов с диабетом в течение их болезни развиваются язвы на ногах [3,12]. Обычно факторы риска, предрасполагающие к развитию язвы стопы, включают в себя плохой гликемический контроль, периферическую нейропатию, заболевания периферических сосудов и иммуносупрессию. Bulton [10] пришел к выводу, что в основе 85% диабетических язв стопы лежит периферическая нейропатия, изменяющая давление стопы. Биохимическая основа изъязвления является результатом сочетания компонентов, которые вместе приводят к разрушению тканей. Стойкие гипергликемические состояния вызывают комплексное образование конечных продуктов гликирования и цитокинов, которые в свою очередь запускают окислительный стресс в нервных клетках, приводящий к моторной и сенсорной нейропатии и, следовательно, к нейропатическим язвам стопы [10,11]. Кроме того, снижение чувствительности кожи увеличивается в результате вегетативных изменений функции потовых желез, что приводит к дальнейшему образованию каллуса. Поврежденные сенсомоторные нейроны приводят к снижению или изменению ощущения, которое в дальнейшем влияет на механику походки и распределения тяжести.

Оценка и диагностика

Ежегодная оценка диабетической стопы в Руководстве Национального института клинических исследований [13] требует, чтобы всем пациентам с диабетом проводилось:

- 1) неврологический тест стопы: 10 г монофиламент в четыре участка на каждой ноге и один из следующих: вибрация при использовании камертона 128 Гц сатурация, расслабление лодыжки и восприятие вибрации;
- 2) форма стопы: выдающиеся плюсневые головки / ногти, вальгусная деформация, мышечные потери или деформации Шарко;
- 3) дерматологические: каллус, эритема и потоотделение;
- 4) сосудистые: пульсация на стопе, лодыжечно-плечевой индекс, допплерография сосудов ног.

Турецкое проспективное перекрестное исследование предлагает использовать показатели острой фазы (С-реактивный белок, количество белых клеток и СОЭ), наряду с классификацией Вагнера, для прогнозирования продолжительности пребывания в стационаре [19]. Таbur и соавт. продемонстрировали рост показателей острой фазы, наряду с повышенной оценкой Вагнера (табл. 1), и положительно предсказали большую продолжительность пребывания в больнице.

Таблица 1 Классификация язв по Вагнеру

Степень I	– поверхностная диабетическая язва/		
Степень II	- в язвенный процесс вовлечены связ- ки. Сухожилия, капсула сустава или фас- ция без абсцесса и остеомиелита/		

Степень III	- глубокая язва с нагноением или осте- омиелитом/	
Степень IV — гангрена стопы/		

Скрининг и профилактика изъязвления стопы. Основополагающая терапия для лечения осложнения нижних конечностей у диабетиков - это профилактика. Появляется все больше доказательств, указывающих на уменьшение количества госпитализаций и уменьшение количества ампутаций при использовании консультации и услуг подиатриста в комплексном уходе за диабетической стопой. Гибсон и соавт. [10], используя многомерные пропорциональные модели риска Кокса, оценили риск ампутации и госпитализации у тех, кто получил подиатрическую помощь за год до развития их диабетической язвы стопы. Исследование продемонстрировало, что лечение подиатриста была связано с меньшим риском ампутации нижних конечностей и уменьшением частоты госпитализации. Национальный институт клинических исследований в своем последнем руководстве «О проблемах диабетической стопы: профилактика и лечение», опубликованном в августе 2015 года, разработали полезную стратификацию риска, которая может быть использована для оценки риска развития проблемы диабетической стопы, или у тех, кто нуждается в ампутации (табл.

Таблица 2 Классификация риска для оценки развития проблем диабетической стопы или риска возможных ампутаций

2) [13,20].

0000 10010110111 010 1119 11119 11119			
Низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск	
Нет факторов риска	Деформация	Предшествующее язво- образование или	
Наличие лишь каллуса	Нейропатия	Предшествующая ампу- тация или	
	Некритиче- ская ишемия конечности	Программный гемодиа- лиз или	
		Нейропатия и некритиче- ская ишемия конечности или	
		Нейропатия с образова- нием каллуса/или дефор- мации	
		Некритическая ишемия конечности с образованием каллуса и/или деформация	

Кроме того, было показано, что обучение пациентов должно быть важным элементом в предотвращении и рецидива диабетической язвы стопы. Это включает в себя информирование о базовых рекомендациях по уходу за ногами, включая советы по подбору подходящей обуви и уходу за раной. Следует также подчеркнуть важность ухода за ногами. Опрос, проведенный для оценки эффективности обучения пациентов по уходу за диабетической сто-

пой, показал положительное влияние на представления о здоровье пациентов. Также очевидны статистически значимые положительные изменения в контроле массы тела, индекса массы тела и артериального давления [5,17]. Тем не менее, есть данные, позволяющие предположить, что самостоятельная оценка пациентами связанных с диабетом проблем с ногами ненадежна [18].

Ежегодная оценка диабетической стопы в первичном звене или в подиатрической клинике была рекомендована Национальным институтом клинических исследований для раннего определение осложнений синдрома диабетической стопы. Соответствующее клиническое исследование диабетической стопы может диагностировать диабетическую периферическую нейропатию и выявить снижение чувствительности на стопах и дистальной части нижней конечности. Клиническое обследование также полезно для классификация и стратификации риска заболевания с целью соответствующего мониторинга клиники диабетической стопы (табл. 3).

Таблица З Клинический осмотр диабетической стопы и классификация риска

Осмотр стоп пациента должен включать:

- определение чувствительности стопы с использованием монофиламента 10г или вибратона;
- проверка пульсации на стопе;
- осмотр на наличие какой-либо деформации стопы и обуви.

На основании этих данных стопа должна быть классифицирована как:

- низкий риск,
- повышенный риск,
- высокий риск,
- острая фаза/язва на стопе/стопа Шарко.

Лечение диабетических язв стопы

Гликемический контроль. Все больше доказательств, показывающих, что интенсивный гликемический контроль задерживает начало и замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом [19,21]. Тем не менее, интенсивный гликемический контроль также должен сопровождаться осторожным и более жестким контролем гликемического состояния, чтобы предотвратить глубокую гипогликемию. B.C. Callaghan и соавт. [8] провели мета-анализ влияния интенсивного гликемического контроля на диабетическую нейропатию и выявили значительное снижение риска развития клинической нейропатии с улучшением гликемического контроля, особенно при сахарном диабете 1-го типа.

Несмотря на трудности измерения дистальной сенсомоторной нейропатии объективно, Анг сопоставил доказательства того, что жесткий гликеми-

ческий контроль на сегодняшний день является единственным значимым инструментом в профилактике или задержке развития нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и более медленном прогрессировании нейропатии у некоторых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [22].

Фармакологическая терапия. В исследовании случай - контроль было выявлено, что индивидуальное обучение пациентов, углубление знаний о диабете и самоконтроле делают их более приверженными лечению диабета пероральными препаратами [8,22]. Диабетическая нейропатия, вызванная хронической сенсомоторной дистальной симметричной нейропатией, вызывает нейропатическую боль. Национальный институт клинических исследований в качестве препарата первой линии рекомендует использовать дулоксетин и прегабалин для контроля боли [12]. Значимые факторы атеросклеротического риска следует держать под контролем для уменьшения риска развития сопутствующих периферических сосудистых заболеваний или критической ишемии конечностей. Главный ключ стратегии включают в себя прекращение курения и использование фармакологических средств, таких как статины, независимо от уровня холестерина, и антитромбоцитарных препаратов.

Кроме того, диабетическая язва стопы, осложненная инфекцией, должна целенаправленно лечиться антибиотиками с учетом высеянных из раны микроорганизмов. Продолжительность лечения варьировала от 2-х недель до 2-х месяцев в зависимости от тяжести основной инфекции.

Улучшение васкуляризации. Реваскуляризация критически ишемизированной конечности способствует улучшению перфузии после процедуры, что в свою очередь связано с уменьшением риска ампутации.

Хирургическая обработка раны. Повторное явное давление на диабетическую стопу приводит к образованию костной мозоли Удаление некротической и гиперкератотической ткани либо в виде поверхностной санация язвы или более глубокой санации способствует лучшему заживлению ран. Глубокие раны, особенно с вовлечением кости и мягких тканей, требуют более агрессивной обработки с некоторыми с участием хирургов. 10-летний обзор стандартизированных протоколов ухода за раной и комплексной междисциплинарной команда обнаружил снижение частоты ампутаций у пациентов с диабетом при помощи своевременной обработки [2,14].

Разгрузка конечности. Дальнейшее снижение давления и перераспределение нагрузки на увеличенную площадь стопы могут быть достигнуты с помощью стратегий «разгрузка». Рандомизированное контролируемое испытание гипсовых повязок для диабетической стопа показало преимущества, тотал контакт каст стал наиболее эффективным устройством разгрузки [6,13]. Другие устройства, способствующие разгрузку, включали съемные и несъемные гипсовые повязки, ортопедические устройства

(коленный-сухожильный весовой ортез) и индивидуально изготовленные обувь и стельки.

Междисциплинарный командный подход. Лечение осложнений диабетической стопы требует интеграции членов в составе команды специалистов, чтобы обеспечить комплексное управление несколькими аспектами лечения диабета. Очевидно, что оптимизация клинических исходов и снижение риска прогрессирования ампутаций наблюдалась у пациентов с диабетической язвой стопы, о которых заботилась команда специалистов по лечению диабета. Эта команда специалистов довольно часто, но не всегда включает диабетолога, подиатриста, микробиолога, перевязочную медсестру, хирурга-ортопеда и сосудистого хирурга, с глубоким пониманием функции стопы. Это из-за того, что факторы, включающие в себя гликемический контроль, контроль артериального давления, базовой функции почек и диабетической ретинопатии, освещены как факторы, значительно влияющие на прогноз заболевания. Кроме того, проведение междисциплинарной командой своевременного лечения спопобствовало значительному уменьшению количества как малых, так и больших ампутаций [3,14].

Заключение

Диабетические язвы на ногах являются разрушительным компонентом прогрессирования диабета, затрагивающим около 15% пациентов с диабетом. Основная патофизиология диабетической язва стопы представляет собой сложное взаимодействие между стойким гипергликемическим состоянием организма и компонентами нейропатической, сосудистой и иммунной системы. Профилактические стратегии в форме обучения пациентов и регулярной оценки стопы для определения заболевания периферических сосудов и нейропатии, наряду с классификацией риска, лежат в основе контроля диабетической стопы. Тем не менее, сочетание количества методов лечения также может быть облегчено междисциплинарной командой для тех, кто имеет более сложные осложнения диабетической стопы.

Литература

- 1. Кисляков В.А., Оболенский В.Н., Юсупов И.А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению // Мед. обозрение. 2016. N2. С. 768-770.
- 2. Костов О.Х., Божкова М.К. Синдром «диабетическая стопа» профилактика. Алгоритм обеспечения качественной медицинской помощи // Мед. вестн. Сибири. 2017. №1. С. 36-43.
- 3. Abbott C.A., Carrington A.L., Ashe H. et al. The NorthWest Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for new diabetic foot ulceration in a community-based cohort // Diab. Med. 2002. Vol. 19. P. 377-384.
- 4. Ang L. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from Recent Large Clinical Trials // Curr. Diab. Rep. 2014. Vol. 14. P. 528.
- 5. Boulton A.J. The pathway to foot ulceration in diabetes // Med. Clin. North Amer. 2013. Vol. 97. P. 775-790.
- 6. Boulton A. The pathogenesis of diabetic foot problems:an overview // Diab. Med. 1996. Vol. 13. P. S12-S16.

- 7. Bowling F., Rashid S., Boulton A. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus // Nat. Rev. Endocrinol. 2015. Vol. 11. P. 606-616.
- 8. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // Cochrane Datab. Syst. Rev. 2012. Vol. 6. P. CD007543
- 9. Department of Health. Quality Innovation Productivity and Prevention (QIPP): Report for the Department of Health, England, 2010.
- 10. Gibson T.B., Driver V.R., Wrobel J.S. et al. Podiatrist care and outcomes for patients with diabetes and foot ulcer // Int. Wound. J. 2014. Vol. 11. P. 641-648.
- 11. Hsu C.R., Chang C.C., Chen Y.T. et al. Organization of wound healing services: the impact on lowering the diabetes foot amputation rate in a ten-year review and the importance of early debridement. Division of Plastic Surgery, Chang Gung memorial hospital, Taiwan // Diab. Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 109. P. 77-84.
- 12. Krishnan S., Nash F., Baker N. et al. Reduction in diabetic amputations over eleven years in a defined UK population: benefits of multi-disciplinary team work and continuous prospective audit // Diab. Care. 2008. Vol. 31. P. 99-101.
 - 13. National Institute for Clinical Excellence (NICE) NG.
- 14. Nemcova J., Hlinkova E. The efficacy of diabetic foot care education // J. Clin. Nurs. 2014. Vol. 23. P. 877-882.
- 15. Pecoraro R.E., Reiver G.E., Burgess E.M. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention // Diab. Care. 1990. Vol. 13. P. 513-521.
- 16. Pop-Busui R., Lu J., Brooks M.M., et al. Impact of glycaemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort // Diab. Care. 2013. Vol. 36. P. 3208-3215.
- 17. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes // J.A.M.A. 2005. Vol. 293. P. 217-228.
- 18. Singh V.P., Bali A., Singh N., Singh Jaggi A. Advanced glycation end products and diabetic complications // Korean J. Physiol. Pharmacol. 2014. Vol. 18. P. 1-14.
- 19. Tabur S., Eren M.A., Celik Y. et al. The major predictors of amputation and length of stay in diabetic patients with acute foot ulceration // Wien Klin. Wochenschr. 2015. Vol. 127. P. 45-50.
- 20. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dickenson A. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy // Diab. Care. 2013. Vol. 36. P. 24562465.
- 21. The Diabetes Control and Complications TrialResearch Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // New Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. P. 977-986.
- 22. Tiktin M., Celik S., Berard L. Understanding adher-ence to medications in type 2 diabetes care and clinical trials to overcome barriers: a narrative review // Curr. Med. Res. Opin. 2016. Vol. 32. P. 277-287.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДИАБЕТИЧЕСКИХ ЯЗВ СТОПЫ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД (ОБЗОР)

Иноятходжаева И.Х, Камалов Т.Т, Досова З.Х., Алимханов О.О.

Растущая распространенность диабета представляет собой серьезное бремя для общественного здравоохранения и социально-экономическое бремя для нашей Национальной службы здравоохранения. Диабет и связанные с ним осложнения вызывают растущую обеспокоенность. Синдром диабетической стопы определен в качестве единственной наиболее частой причины заболеваемости среди пациентов с диабетом. Осложняющим фактором, лежащим в основе заболевания, является периферическая нейропатия. которая делает большинство язв диабетической стопы бессимптомными до тех пор, пока не станут очевидными последние признаки незаживающих язв. Необходимы профилактические стратегии, включающие ежегодный скрининг диабетической стопы и вмешательства по уходу за диабетической

стопой, проводимые междисциплинарной группой, чтобы обеспечить раннюю идентификацию больных диабетом с высоким риском осложнений диабетической стопы. Авторы обобщили основные факторы риска, способствующие развитию диабетических язв стопы. Рассматриваются также ключевые научно-обоснованные стратегии по предотвращению диабетической язвы стопы.

Ключевые слова: диабетические язвы стопы, разгрузка, хирургическая обработка, гликемический контроль.



НЕАЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Хайдарова Ф.А., Есимова Д.М., Султанова Ф.Т., Садикова Д.Ш., Муминова С.У.

ALKOGOLSIZ JIGAR KASALLIGI VA 2-TURDAGI QAND DIABETI: MUAMMONING DOLZARBLIGI Хайдарова Ф.А., Есимова Д.М., Султанова Ф.Т., Садикова Д.Ш., Муминова С.У.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: ACTUALITY OF THE PROBLEMS

Khaydarova F.A., Esimova D.M., Sultanova F.T., Sadikova D.Sh., Muminova S.U.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Ушбу шарҳ маколасида сўнгги йилларда ўтказилган тадҳиқотлар натижалари, қандли диабет 2 турнинг алкоголсиз ёғли жигар касаллиги билан бирлашиши. Жигар барча метаболик жараёнларда муҳим рол ўйнайди ва шу билан бирга метаболик касалликларни шаклланиши ва ривожланишида, хусусан, инсулин қаршилигидаги мақсаддир. Қандли диабет даволаш учун ҳозирги вактда шаҳарни камайтирадиган дориларнинг кенг ассортименти мавжуд, аммо жигар касалликлари шаҳарни пасайтирадиган терапияни танлашда чекловлари келтириб чиҳаради.

Калит сузлар: қандли диабет 2 тур, алкоголсиз ёғли жигар касаллиги, инсулин қаршилиги, шакарни камайтирадиган дорилар.

This review article presents the results of studies in recent years in a combination of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The liver plays a key role in all metabolic processes and at the same time is a target in the formation and progression of metabolic disorders, in particular, insulin resistance. For the treatment of diabetes, there is currently a wide range of sugar-lowering drugs, but liver diseases impose restrictions on the choice of sugar-lowering therapy.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, blood sugar lowering medicines.

еждународная федерация диабета прогно-Зирует, что число больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) к 2030 году увеличится с 366 до 552 млн, то есть один из 10 взрослых будет страдать СД2 [13]. При этом распространенность СД будет увеличиваться одновременно с темпами роста частоты развития ожирения и старения населения. Также ведущей в этиологии хронических заболеваний печени (ХЗП)становится неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая наблюдается у 17-46% взрослого населения. Различия этого показателя зависят от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности пациентов [4]. В настоящее время у пациентов с СД распространенность НАЖБП достигает 40-70% [2,17].

НАЖБП рассматривается как полисистемное заболевание, представляющее собой многогранную проблему, «имеющую последствия далеко за пределами печени» [4]. О масштабности проблемы, медико-социальной и экономической значимости НАЖБП свидетельствуют данные, полученные на основании анализа 86 исследований с размером выборки 8515431 из 22 стран [18]. Так, распространенность НАЖБП составила 25,24%. Метаболические сопутствующие заболевания, связанные с НАЖБП, включают ожирение (51,34%), СД2 (22,51%), дислипидемию (69,16%),

артериальную гипертонию (39,34%), метаболический синдром (42,54%).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это жировая инфильтрация печени по данным визуальных тестов или гистологии при отсутствии злоупотребления алкоголем, использования стеатогенных медикаментов или врожденных нарушений.

Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени, чем пациенты без диабета [14]. Сочетание СД 2-го типа и НАЖБП у пациента увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 53%, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы – в 2-2,5 раза. Риск смерти от заболевания печени для пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП в 22 раза выше по сравнению с 2-3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета [5]. Среди пациентов с СД 2-го типа частота кардиоваскулярных, цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний, а также нефропатии и ретинопатии значительно выше в случае сопутствующей НАЖБП [14].

Этиология. Выделяют первичный и вторичный стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. Первичная НАЖБП ассоциирована с ожирением и эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Общность патогенеза, тесные ассоциации

с другими проявлениями инсулинорезистентности (ИР) позволяют рассматривать НАЖБП как поражение печени при МС.

НАЖБП может развиваться при заболеваниях различной этиологии, не связанных с ожирением или ИР, объединяемых общим патоморфологическим феноменом: жировой инфильтрацией паренхимы печени с присоединением асептического воспаления и последующим фиброгенезом. В этих случаях НАЖБП принято называть вторичной.

Вторичная НАЖБП может индуцироваться внешними воздействиями и развиваться на фоне некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов (амиодарон, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, нестероидные противовоспалительные средства, метотрексат, тетрациклин) и биологически активных добавок, синдрома мальабсорбции [5].

Патогенез. На первом этапе происходит накопление жира в гепатоцитах и звездчатых клетках в результате повышения поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости β-окисления СЖК в митохондриях печени, повышения синтеза жирных кислот в митохондриях печени, снижения синтеза или секреции ЛПОНП и экспорта триглицеридов в составе ЛПОНП, что приводит к формированию стеатоза печени [13]. На втором этапе, на фоне уже существующей жировой дистрофии, происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов и реактивные формы кислорода - оксидативный стресс, что приводит к повреждению клеток печени, формированию стеатогепатита, а в последующем и фиброза печени [18].

Клиника. Астения является наиболее частым синдромом, выявляемым у пациентов со стеатозом и НАСГ. Выявление при осмотре пациента с НАСГ «бессимптомной» гепатомегалии может достигать, по данным литературы, 75% случаев. Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45-50 лет. Большинство пациентов, страдающих стеатозом печени и НАСГ, имеют ИМТ >30 кг/м².

При первичной НАЖБП в клинической картине присутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена. Характерно наличие симптомокомплекса функциональных расстройств билиарного тракта (дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей) – до 30% больных предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи.

Повышение уровня печеночных трансаминаз отмечается только у больных с НАСГ, не больше чем в 4 раза по сравнению с верхней границей нормы. Характерно преобладание повышения уровня аланиновой трансаминазы (АЛТ) над уровнем аспарагиновой трансаминазы (АСТ) [10].

Содержание маркеров холестаза, таких как щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глютамилтранспептидаза (ГГПТ), повышено не более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы у 30-

60% пациентов. Повышение уровня билирубина наблюдается у небольшого числа больных, и никогда не бывает яркой выраженной желтухи. Но у больных часто определяются лабораторные признаки нарушения углеводного (повышение уровня глюкозы крови или нарушенная толерантность к глюкозе) и жирового (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обмена. Регистрируются повышенные показатели окислительного стресса (малоновый диальдегид, глютатион).

Методы визуализации, такие как УЗИ, КТ, МРТ, могут дать представление о степени поражения печени. Жировой называют печень, в которой масса жира превышает 5%. К неинвазивным методам относится транзиентная эластометрия печени, которая проводится на аппарате FibroScan. Она позволяет судить об изменении эластических свойств печени, степени стеатоза, фиброза. Степень фиброза оценивается по шкале Metavir.

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП остается гистологическое исследование биоптата. В настоящее время это единственный метод, позволяющий достоверно диагностировать НАСГ [16]. Вместе с тем, инвазивный характер этой процедуры, осложнения лимитируют ее широкое применение. По рекомендациям American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), the American College of Gastroenterology (ACG), the American Gastroenterological Association (AGA) (2012) биопсия печени должна рассматриваться в следующих случаях: у пациентов с НАЖБП, которые подвергаются повышенному риску НАСГ и фиброза; к факторам риска фиброза печени относятся пожилой возраст пациента, значительно повышенный ИМТ, СД2; если другие заболевания печени не могут быть исключены без биопсии печени [15].

Морфологические изменения печени у больных с нарушениями углеводного обмена характеризуются гистологическими признаками лобулярного гепатита без вовлечения в процесс портальных трактов и желчных протоков. Характерной морфологической особенностью печени при инсулинорезистентности являются внутриядерные отложения гликогена, проявляющиеся формированием вакуолеподобных ядер гепатоцитов. У больных с СД2 отмечается выраженный ядерный полиморфизм, также часто выявляются порто-портальные и порто-центральные септы с формированием ложных долек [6].

Сахароснижающая терапия у больных СД 2-го типа с НАЖБП. Оптимальный контроль гликемии должен быть главной целью в лечении СД2 независимо от наличия или отсутствия НАЖБП. Наличие НАЖБП накладывает определенные ограничения на выбор сахароснижающей терапии.

Наряду с контролем гликемии, она должна также характеризоваться отсутствием негативного влияния на печень, на массу тела, учитывая существенное повышение сердечно-сосудистого риска при сочетании СД 2-го типа и НАЖБП, важна также кардиоваскулярная безопасность [11]. Ожирение – один из ключевых факторов, способствующих сте-

атозу печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза. Вместе
с тем постепенное снижение массы тела может способствовать предупреждению и уменьшению проявлений НАЖБП у пациентов с СД2. В этом контексте существенным недостатком некоторых
сахароснижающих средств является прибавка массы
тела, которая представляет клинически значимую
проблему у пациентов с СД2, особенно при наличии
НАЖБП. Важным компонентом терапии у больных
СД2 и НАЖБП является воздействие на инсулинорезистентность. Как периферическая, так и печеночная чувствительность к инсулину по мере похудения улучшается.

Бигуаниды (метформин). Ключевым аргументом в пользу применения метформина является устранение печеночной инсулинорезистентности как потенциальной точки приложения при НАЖБП [11,15]. Улучшение чувствительности к инсулину способствует снижению выраженности гиперинсулинемии и сохранению функциональной активности β-клеток поджелудочной железы. Кроме того, снижая концентрацию, окисление свободных жирных кислот (СЖК) (соответственно на 10-17 и 10-30%) и активизируя их реэстерификацию, метформин приводит к устранению эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень.

В настоящее время метформин исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП, поскольку отдаленные результаты его применения оказались неудовлетворительными в отношении гистопатологической картины печени [8,12]. По данным мета-анализа, применение метформина у пациентов с СД2 ассоциировано со статистически значимой регрессией риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ 0,38; 95% ДИ 24–0,59, p<0,0010) [1]. Следует иметь в виду, что при признаках активности патологии печени любой этиологии и повышения более чем в 3 раза уровня трансаминаз от применения метформина следует воздержаться.

Тиазолидиндионы (ТЗД) улучшают чувствительность тканей к инсулину другим механизмом – путем воздействия на рецепторы ядер клеток (PPARg-рецепторы), в результате в клетках-мишенях повышается экспрессия генов, ответственных за метаболизм глюкозы и липидов. Вместе с тем ТЗД способствуют увеличению массы тела в процессе лечения. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано положительное влияние ТЗД на течение НАСГ, в частности, под влиянием пиоглитазона существенно улучшалась гистопатологическая картина печени [16].

Препараты сульфонилмочевины. Существуют некоторые ретроспективные данные, предполагающие, что распространенность фиброза при СД2 с НАЖБП выше у пациентов, получающих препараты ПСМ. В частности, в исследовании с участием 459 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП выявлено, что на фоне лечения ПСМ и инсулином отмечается более выраженный фиброз печени. По данным мета-анализа пациенты, получающие терапию

ПСМ и инсулином, имели также больший риск смертности от гепатоцеллюлярной карциномы [17].

Ингибиторы ДПП-4 обладают глюкозозависимым механизмом действия и продлевают активность эндогенных ГПП-1 и глюкозозависимого интестинального полипептида при низком риске гипогликемий и нейтральном влиянии на массу тела. На животных моделях с ожирением показан положительный гистологический эффект в виде уменьшения воспаления и выраженности стеатоза печени [3,11].

Несколько клинических исследований, посвященных эффективности ситаглиптина у пациентов с СД2 и НАСГ, показали регресс синдрома цитолиза и улучшение гистопатологической картины печени, но эти положительные изменения произошли одновременно со снижением уровня HbA1с и массы тела [3,9]. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании М. Масаиley и соавт. [9] наблюдали снижение содержания жира в печени при лечении вилдаглиптином в течение 6 месяцев (по данным МРТ). Снижение уровня триглицеридов в печени коррелировало со снижением концентрации АЛТ (r=0,83; p<0,0001).

С учетом положительного влияния на массу и состав тела (процент жировой ткани) агонисты рГПП-1 могут быть препаратами выбора для лечения СД2 в сочетании с НАЖБП. Уменьшение массы тела на фоне применения агонистов рГПП-1 происходит за счет более быстрого наступления насыщения и уменьшения количества потребляемой пищи. Заслуживают внимания и другие внегликемические эффекты этого класса препаратов. Агонисты рГПП-1 обладают прямым действием на метаболизм липидов в гепатоцитах, в частности, на СЖК. В исследованиях in vitro и на животных моделях применение эксенатида сопровождалось уменьшением содержания триглицеридов в печени и восстановлением экспрессии ряда генов, принимающих участие в окислении СЖК [7].

Применение лираглутида было эффективно у пациентов с НАСГ. В исследовании М.J. Armstrong и соавт. по данным биопсии 52% пациентов с СД2 имели стадию фиброза F3/F4. У 39% пациентов, получающих лираглутид, отмечалось уменьшение проявлений НАСГ, о чем свидетельствовало улучшение гистологической картины печени. Прогрессирование фиброза выявлено у 36% получающих плацебо по сравнению с 9% пациентов, получающих лираглутид. К концу периода наблюдения уровень HbA1c в группе лираглутида и плацебо снизился соответственно на 0,5 и 0,03%, ИМТ на 1,8 и 0,3 кг/м². Применение лираглутида привело к значительному уменьшению уровня АЛТ (на 27 ммоль/л), в группе плацебо концентрация АСТ снизилась на 10 ммоль/л [8]. Полученные результаты были связаны с улучшением гликемического контроля и снижением массы тела у пациентов, принимающих лираглутид.

Ингибиторы SGLT2. В настоящее время создан ряд молекул, селективно тормозящих натрий-глю-козный котранспортер 2-го типа (НГЛТ-2). Угнетение функции SGLT-2 посредством инсулинонезависимого механизма приводит к снижению реабсорб-

ции глюкозы в почечных проксимальных канальцах, как следствие, влечет за собой глюкозурию с последующим снижением концентрации глюкозы в плазме крови без рисков гипогликемии [9]. Глюкозурия, наблюдающаяся во время применения ингибиторов SGLT-2, сопровождается дополнительными преимуществами в виде снижения массы тела и небольшого увеличения диуреза, который может способствовать умеренному снижению артериального давления.

Подводя итоги, следует отметить, что НАЖБП, который часто выявляется у пациентов с СД2, протекает у них более агрессивно, чем у больных без диабета. На настоящий момент данных об оптимальном лечении пациентов с СД2 и НАЖБП недостаточно. Появление новых классов сахароснижающих средств, действие которых основано на эффектах инкретинов, ингибиторов SGLT-2, открывает новые перспективы терапии СД2 в сочетании с НАЖБП.

Литература

- 1. AGA. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // Gastroenterology. 2012. Vol. 142. P. 1592-1600.
- 2. Aijaz A., Perumpail Ryan B., Harrison S.A. High prevalence of hepatic fibrosis in the setting of co- existing diabetes and hepatic steatosis: A case for selective screening in the general population? // Hepatology. 2016. Vol. 63, №1. P. 20-22.
- 3. Arase Y., Kawamura Y., Seko Y. et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease // Hepatol. Res. 2013.
- 4. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease // J. Hepatol. 2015. Vol. 62. P. 47-64.
- 5. Chen S.H., He F., Zhou H.L. et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // J. Dig. Dis. -2011. Vol. -12: P. 125-130.
- 6. Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P. et al. Fibrosis Stage is the srongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD After Up to 33 Years of Follow-Up // Hepatology. 2015. Vol. 61, N° 5. P. 1547-1554.
- 7. Hazlehurst J.M., Woods C., Marjot T. Non-alcoholic fatty liver disease et al. and diabetes // Metabolism. 2016. Vol. 65, N98. P. 1096-1108.
- 8. Iwasaki T., Yoneda M., Inamori M. et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus // Hepatogastroenterology. 2011. Vol. 58. P. 2103-2105.
- 9. Lazo M., Solga S., Horska A. et al. Effect of a12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabe-tes // Diab. Care. 2010. Vol. 33. P. 2156-2163.
 - 10. Macauley M., Hollingsworth K.G., Smith F.E. et al. Effect of

- vildagliptin on hepatic steatosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. -2015. - Vol. 100. - P. 1578-1585.
- 11. Merriman R.B., Ferrell L.D., Patti M.G. et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease // Hepatilogy. 2006. Vol. 44. P. 874-880.
- 12. Musso G., Gambino et al R. Non-alcogolic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // Obes. Rev. -2010. Vol. 11. P. 430-445.
- 13. One adult in ten will have diabetes by 2030. International Diabetes Federation. November 14, 2011. Available at http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-at-las-5th-edition
- 14. Sinha A., Ragan M., Hoerger T., Pogach L. Costs and consequence associatiated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes // Diab. Care. 2010. Vol. 33. P. 695-700.
- 15. Stickel F., Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications // Gut. 2010. Vol. 59. P. 1303-1307.
- 16. Sumida Y., Nakajima A., Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // Wld J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. P. 475-485.
- 17. Williamson R.M., Price J.F., Glancy S. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study // Diab. Care. 2011. Vol. 34. P. 1139-1144.
- 18. Younossi Z.M., Koening A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Diab. Care. 2016. Vol. 64, N^21 . P. 73-84.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Хайдарова Ф.А., Есимова Д.М., Султанова Ф.Т., Садикова Д.Ш., Муминова С.У.

Представлены результаты исследований сочетания сахарного диабета 2-го типа (СД2) с неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Печень играет ключевую роль во всех обменных процессах и в то же время является мишенью при становлении и прогрессировании метаболических нарушений, в частности, инсулинорезистентности. Для лечения СД в настоящее время существует широкий спектр сахароснижающих препаратов, но заболевания печени накладывают ограничения на выбор сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность. сахароснижающие препараты.



ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНОГО ГЕНА AGTR1 1166 A>C У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Шагазатова Б.Х., Рахимбердиева З.А.

КАНДЛИ ДИАБЕТ 1 ТУР БИЛАН ОГРИГАН УЗБЕК АХОЛИСИДА AGTR1 1166 A>C ПОЛИМОРФ ГЕНИНИ УРГАНИШ

Шагазатова Б.Х., Рахимбердиева З.А.

STUDY OF AGTR1 1166 A> C POLYMORPHIC GENE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 OF UZBEK POPULATION

Shagazatova B.H., Rakhimberdiyeva Z.A.

Ташкентская медицинская академия

Қандли диабет дунё соғликни сақлаш тизимида глобал тиббий-социал муаммо болиб колмоқда. КД ни хафли томони унинг қон томир билан боғлик асоратлари билан боғлик, хусусан, диабетик нефропатия билан, КД 1 ва 2 турида 30-40% беморларда учраб бутун дунёда терминал буйрак етишмовчилигига сабаб болиб келмоқда. Ушбу илмий ишда биринчи марта AGTR1 генини аллеларини таксимланиши, ва AGTR1 полиморф маркерини қандли диабет 1 тип ўзбек ахолисида ассоциацияси аниқланди.

Калит сўзлар: қандли диабет, диабетик нефропатия, AGTR1 1166 А>С полиморф гени.

Diabetes mellitus remains a global medical and social health problem of all countries of the world. The greatest danger of diabetes is associated with its vascular complications, in particular, with diabetic nephropathy, which develops in 30–40% of patients with type 1 and type 2 diabetes and occupies a leading position among the causes of end-stage renal failure worldwide. In this study, for the first time, the frequency distribution of alleles and genotypes of AGTR1 was studied, and the association of polymorphic markers 1166 A> C in the AGTR1 gene was revealed in patients with type 1 diabetes mellitus of the Uzbek population.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy AGTR1 1166 A> C gene.

последние десятилетия в связи с развитием **В**новых лабораторных методов изменились возможности и стандарты диагностики диабетической патологии почек [2]. Тем не менее, современные скрининговые тесты позволяют выявлять диабетическую нефропатию (ДН) только с 1-й клинической стадии - стадии микроальбуминурии (МАУ), пропуская при этом начальные структурные и функциональные нарушения, которые развиваются задолго до повышения экскреции альбумина. Наиболее ранние признаки поражения почек можно обнаружить уже в первые 5 лет от дебюта сахарного диабета 1-го типа (СД1) [1]. По мнению ряда исследователей, именно в этот период начало профилактических мероприятий с целью предупреждения прогрессирования ДН может быть наиболее эффективно.

Во всем мире ДН и развившаяся вследствие нее хроническая почечная недостаточность (ХПН) являются лидирующей причиной смертности больных СД1 [1]. Появление МАУ уже свидетельствует о наличии склероза не менее 20-25% нефронов, а прогрессирование до стадии протеинурии – о потере 50-70% клубочков, что указывает на необратимое поражение почек, когда эффективность проводимой терапии крайне ограничена, и прогрессивное снижение фильтрационной функции становится неизбежным [2]. Кроме того, в последние годы все большее значение в патогенезе ДН придается тубулоинтерстициальным нарушениям, которые, по разным данным, предшествуют развитию гломерулярных повреждений [3].

Все вышеизложенное определяет актуальность поиска ранних неинвазивных маркеров доклинической (до появления МАУ) диагностики ДН. Потенциальные маркеры развития ДН можно разделить на несколько подгрупп: 1) маркеры тубулярного повреждения; 2) продукты обмена внеклеточного матрикса; 3) подоциты и маркеры их повреждения; 4) факторыроста и 5) иммуновоспалительные факторы.

В патогенезе ДН также большое значение имеет активизация локальной почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), приводящая к развитию системной и внутриклубочковой гипертензии. Поэтому гены, кодирующие компоненты РАС – ген ангиотензин превращающего фермента (АСЕ), ген ангиотензиногена (АСТ), ген эндотелиальной синтазы оксида азота (еNOS3) и ген Э-1 (EDN 1), представляют интерес как гены-кандидаты диабетической нефропатии и ХБП при СД 1-го и 2-го типов.

Цель исследования

Изучение распределения частот аллелей и генотипов, выявление ассоциации полиморфных маркеров 1166 A>C в гене AGTR1 у больных сахарным диабетом 1-го типа с риском развития диабетической нефропатии и изучение нефрина как раннего маркера повреждения почек.

Материал и методы

Обследованы 100 больных СД 1-го типа, из них 80 с нормоальбуминурией и 20 в стадии микроальбуминурии, находившихся на стационарном лечении в отделении детской эндокринологии Республиканского специализированного науч-

но-практического центра эндокринологии. Возраст больных - 1-14 лет, продолжительность заболевания - от 1-го года до 10 лет. Мальчиков было 48, девочек - 52. Контрольную группу составили 16 здоровых детей. Гликированный гемоглобин определяли фотометрическим методом с помощью иммунохимического набора. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Шварца. Состояние функции почек у больных ДН оценивали согласно стадиям хронической болезни почек (ХБП) по рекомендациям National Kidney Foundation /Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) [14]. Идентификацию аллелей проводили методом полимеразной цепной реакции. Геномную ДНК выделяли из цельной крови пациентов, в работе использовались стандартные наборы праймеров фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном гелес добавлением бромистого этидия, в ультрафиолетовом свете. Распределение генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди - Вайнберга. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Основные клинико-лабораторные показатели больных СД 1-го типа с наличием и отсутствием диабетической нефропатии представлены в таблице 1. Группы достоверно не отличались по уровню гликированного гемоглобина (НвА1с), несмотря на более длительный период заболевания СД у пациентов 2-й группы. Обращает на себя внимание достоверное повышение показателей липидного обмена (триглицеридов и ХС) во 2-й группе, что может оказывать влияние на прогрессирование ДН, учитывая роль дислипидемии в формировании данного осложнения у больных СД 1-го типа.

Таблица 1 Характеристика групп больных СД 1-го типа с наличием и отсутствием ДН

Показатель	ДН «-», n=80	ДН «+», n=20
Возраст, лет	10,45±0,26	11,25±0,56
Пол, м/ж	39/41	7/13
Длительность СД, лет	3,76±0,22	4,75±0,56
ИМТ кг/м2	17,07±0,28	18,4±1,02
НвА1с, %	9,63±0,28	9,90±0,63
ОХС, ммоль/л	3,91±0,07	4,24±0,14
Триглицериды, ммоль/л	0,80±0,04*	2,07±0,41
Креатинин, мкмоль/л	67,3±1,44	74,9±5,53
СКФ, мл/мин	78,05±1,63	72,1±3,85

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Частотные показатели указаны в процентах от общего числа больных в данной группе. * – p<0,05 по сравнению с больными с нормоальбуминурией.

Широко распространенный среди различных тканей ген AGTR1 обеспечивает многочисленные жизненно важные биологические эффекты, такие как сокращение гладких мышц сосудов, стимулирование пролиферации и утолщение гладких мышц сосудов и ускорение выделения альдостерона, которые связаны с поддержанием артериального давления и повреждениями органов-мишеней. Как рецептор,

связанный с G-белком, AGTR1 имеет 7 высококонсервативных трансмембранных функциональных доменов. После связывания с ангиотензином AGTR1 может активировать белок G- и 2-внутриклеточных пути передачи сигнала через инозиттрифосфат и ацетоглицерид. В одном из путей высвобождение кальция активирует протеинкиназы для стимулирования синтеза белков; в то время как на другом пути каскадная амплификация протеинкиназ активирует MAPK, который может стимулировать экспрессию многих протоонкогенов после проникновения в ядро и, таким образом, дополнительно ускорять деление и пролиферацию клеток.

В гене AGTR1 идентифицировано 5 полиморфизмов, а именно A1166C, T573C, A1062G, G1517T и A1878G, из которых первые три являются более распространенными. Полиморфизм A1166C расположен в 3'-нетранслируемой области гена, что теоретически не влияет на открытую рамку считывания и процесс кодирования белка AGTR1, но если он имеет неравновесное сцепление с соседними положениями хромосом с функциональными аномалиями, ряд воздействий может происходить в стабильности экспрессии мРНК гена AGTR1, количества и плотности распределения AGTR1, а также сродства AGTR1 к ангиотензину II, что усиливает реактивность ангиотензина II и индуцирует возникновение и развитие ДН [4,11].

В последнее время ученые обсуждали связь полиморфизма А1166С с восприимчивостью к ДН, но пока единого мнения не достигнуто. Например, А. Doria и соавт. [6] и Р.Н. Gallego и соавт. [10] настаивали на том, что между полиморфизмом AGTR1 A1166C и риском ДН в кавказских популяциях не было никакой существенной связи. Однако исследование, проведенное V.N. Shah и соавт. [15], выявило значительно более высокую частоту С-аллеля полиморфизма AGTR1 A1166C у пациентов с ДН, демонстрируя тесную связь между полиморфизмом и заболеванием в их изучаемой популяции. Кроме того, X. Yin и соавт. [16] в своих исследованиях также обнаружили, что аллель С полиморфизма значительно чаще встречается в группе ДН, чем в здоровой контрольной группе и в СД без группы нефропатии. Все расхождения между вышеуказанными данными могут быть частично объяснены различным генетическим фоном участников этих исследований, различными критериями отбора образцов для исследования и неравномерным размером выборки. Системный анализ остро нуждался в решении проблем.

Чтобы получить надежный результат о генетической ассоциации полиморфизма AGTR1 A1166C с риском ДН, настоящий мета-анализ был проведен в соответствии с руководством PRISMA. После статистического анализа результаты показали, что полиморфизм AGTR1 A1166C оказывал значительно возрастающее влияние на восприимчивость к ДН в общем анализе. Аналогичная тенденция была также выявлена в азиатских и СД2 группах после анализа подгрупп по этнической принадлежности и типу СД. Тем не менее, значимая связь не наблюдалась в кавказской популяции и в группе СД1. Результаты

частично соответствовали результатам аналогичного мета-анализа, проведенного W. Ding и соавт. [7]. Объединенные результаты анализа показали, что полиморфизм AGTR1A1166C был, очевидно, связан с ДН у пациентов с СД2. Более того, значимая связь не изменилась после стратификационного анализа по этнической принадлежности.

Для большинства полиморфных маркеров гена рецептора ангиотензина II типа 1 (AT2RI) не было обнаружено ассоциации с ДН при СД типа 1 [5,8,13] Только в случае полиморфного маркера А1166С гена AT2R1 у гомозиготных носителей аллеля С при стабильно высокой гипергликемии в первые 10 лет развития диабета относительный риск развития ДН был достоверно выше, чем у пациентов с генотипом АА [12]. Проведенный нами сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмаAT2R1 гена не выявил достоверных различий у пациентов без ДН в обследуемой популяции (табл. 2). Как было отмечено выше, данные литературы по этому вопросу достаточно противоречивы и, вероятно, зависят от этнических характеристик выборки. Но во второй группе больных с диабетической нефропатией по данным нашего исследования соотношение патологических генотипов СС и АС достоверно было больше, чем в контроле (табл. 2), что позволяет предположить участие полиморфизма гена AGTR1 в развитии ДН у пациентов с СД 1-го типа.

Таблица 2 Распределение частот (%) аллелей и генотипов гена AGTR1 у больных СД 2-го типа без ДН

A	Случаи	Контроли	2	χ ² p		OR
Алдедь	n=77 n=94 χ² p		знач.	95% CI		
A	0.851	0.910	2.05	0.00	0.57	0.29 - 1.10
С	0.149	0.090	2.85	0.09	1.77	0.91 – 3.44
-	Случан	Контроли	,		OR	
Генотип	n=77	n=94	χ ²	p	знач	95% CI
A/A	0.727	0.830			0.55	0.26 - 1.14
A/C	0.247	0.160	2.75	0.25	1.73	0.81 - 3.68
C/C	0.026	0.011			2.48	0.22 - 27.88

Тест Харди – Вайнберга для случаев (тест хи-квадрат, df=1)

Гоо	Случаи	HWE	2	D
Генотип	n=77		χ2	P
A/A	0.727	0.724		
A/C	0.247	0.254	0.06	0.8
C/C	0.026	0.022		

Таблица 3 Распределение частот (%) аллелей и генотипов гена AGTR1 у больных СД диабетом 2-го типа с ДН

Генотип	Слу- чаи	Кон- троли	χ2	р	0	R
	n=20	n=94	1	_	знач.	95% CI
A/A+A/C	0.900	0.989	F 1.4	0.03	0.10	0.01 - 1.12
Генотип	0.100	0.011	5.14	0.02	10.33	0.89 – 120.10

Тест Харди-Вайнберга для случаев (тест хи-квадрат, df=1)

Голготия	Случаи	HWE	w2	
Генотип	n=20		χ2	р
A/A	0.750	0.681		
A/C	/C 0.150		4.62	0.03
C/C	0.100	0.031		

Выводы

- 1. Длительность диабета в 1-й группе была 3,76±0,22 года, во 2-й 4,75±0,56 года. Указанные данные свидетельствуют о том, что прогрессирование нефропатии не всегда связано продолжительностью сахарного диабета, уровень гликированного гемоглобина составил 9,76%, в том числе в 1-й группе 9,63%, во 2-й 9,90%, статистически значимых отличий не выявлено (р>0,05).
- 2. Показатели липидного обмена, в частности уровень триглицеридов в группе с микроальбуминурией, были достоверно выше. чем в 1-й группе, составив $2,07\pm0,41$, против в группе с нормоальбуминурией $0,80\pm0,04$ (p<0,05).
- 3. При распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма AT2R1 гена не выявлено достоверных различий у пациентов без ДН. У больных 2-й
 группы с диабетической нефропатией соотношение
 патологических генотипов СС и АС было достоверно больше, чем в контрольной группе, что позволяет
 предположить участие полиморфизма гена AGTR1 в
 развитии ДН у пациентов с СД 1-го типа.

Литература

- 1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Мед. информ. агентство, 2009. 482 с.
- 2. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Шестакова М.В. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2009. №4. С. 61-65.
- 3. Шестакова М.В. Современное понятие «хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение // Сахарный диабет. 2008. №2. С. 4-7.
- 4. Braliou G.G., Grigoriadou A.M., Kontou P.I. et al. The role of genetic polymorphisms of the Renin-Angiotensin System in renal diseases: a meta-analysis // Comput. Struct. Biotechnol. J. 2014. Vol. 10. P. 1-7.
- 5. Chowdhury T.A., Dyer P.H., Kumar S. et al. Lack of association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus // Diab. Med. 1997. Vol. 14. P. 837-840.
- 6. Doria A., Onuma T., Warram J.H. et al. Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor genotype and poor glycaemic control on risk of nephropathy in IDDM // Diabetologia. 1997. –40. P. 1293-1299.
- 7. Ding W., Wang F., Fang Q. et al. Association between two genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and diabetic nephropathy: a meta-analysis // Mol. Biol. Rep. 2012. Vol. 39. P. 1293-1303.
- 8. Dzielinska Z., Malek L.A., Roszczynko M. et al. Combined renin-angiotensin system gene polymorphisms and outcomes in coronary artery disease –a preliminary report // Kardiol. Pol. 2011. Vol. 69. P. 688-695.
- 9. Granier C., Makni K., Molina L. et al. Gene and protein markers of diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23, №3. P. 792-799.
- 10. Gallego P.H., Shephard N., Bulsara M.K. et al. Angiotensinogen gene T235 variant: a marker for the development of persistent microalbuminuria in children and adolescents with

type 1 diabetes mellitus // J. Diab. Comp. – 2008. – Vol. 22. – P. 191-198.

- 11. Jin Y., Kuznetsova T., Thijs L. et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism // Amer. J. Hypertens. 2012. Vol. 25. P. 472-478.
- 12. Lu X., Choy J.S., Zhang Z. et al. Effects of local mechanical stimulation on coronary artery endothelial function and angiotensin II type 1 receptor in pressure or flow-overload // J .Hypertens. 2013. Vol. 31. P. 720-729.
- 13. Makhlough A., Makhlough M., Shokrzadeh M. et al. Comparing the levels of trace elements in patients with diabetic nephropathy and healthy individuals // Nephrourol. Mon. 2015. Vol. 7. P. e28576.
- 14. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease // Amer. J. KidneyDis. 2006. Vol. 47 (Suppl 3). P. S1-S146.
- 15. Shah V.N., Cheema B.S., Sharma R. et al. ACACbeta gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes // Mol. Cell. Biochem. 2013. Vol. 372. P. 191-198.
- 16. Yin X., Li H., Xuan J. et al. AGTR1 A1166C polymorphism is associated with risk of diabetic nephropathy // Zhejiang Da XueXueBao Yi Xue Ban. 2013. Vol. 42. P. 45-51.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНОГО ГЕНА AGTR1 1166 A>C У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ.

Шагазатова Б.Х., Рахимбердиева З.А.

Сахарнқй диабет остается глобальной медико-социальной проблемой здравоохранения всех стран мира. Наибольшая опасность СД связана с его сосудистыми осложнениями, в частности, с диабетической нефропатией, развивающейся у 30-40% больных СД 1-го и 2-го типа и занимающей лидирующие позиции среди причин терминальной почечной недостаточности во всем мире. В данном исследовании впервые было изучено распределение частот аллелей и генотипов AGTR1, и выявлена ассоциация полиморфных маркеров 1166 A>C в гене AGTR1 у больных сахарным диабетом 1-го типа узбекской популяции.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, ген AGTR1 1166 A>C.



118 ISSN 2181-7812 www.tma-journals.uz

ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА, СОЧЕТАННОГО С ПАНКРЕАТИТАМИ

Шамансурова З.М., Абдуллаева А.У., Максутова Н.Н., Исмаилов С.И.

ПАНКРЕАТИТЛАР БИЛАН БИРГА ҚЎШИЛИБ КЕЛГАН ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИНГ КЕЧИМИ

Шамансурова З.М., Абдуллаева А.У., Максутова Н.Н., Исмаилов С.И.

CLINICAL COURSE OF DIABETES MELLITUS COMBINED WITH PANCREATITIS

Shamansurova Z.M., Abdullaeva A.U., Maksutova N.N., Ismailov S.I.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз, Институт биофизики и биохимии при УзНУ

Мақсад: қандли диабет 2 тур (ҚД2) беморларда сурункали панкреатитлар (СП) қўшилиб келганда диабет кечими ва асоратлари ривожланишини урганиш. Материал ва усуллар: 44 та ҚД2 бемор, улардан 26 кишида СП қўшилишиб келган, 18 тасида СП ташҳисланмаган. Беморларда наҳорги гликемия, НвА1с, фибриноген, учглицеридлар, холестерин, ЛПНП, ЛПОНП миқдорлари, қорин соҳаси УТТ ўтказилди. Натижа: беморлар ёши ва диабет давомлилиги, наҳорги гликемия ва НвА1с қўрсаткичларида гуруҳлар орасида аҳамиятли фарқ бўлмади. Қонда учглицеридлар (1,7 марта, р<0,05) ва ЛПОНП (1,6 марта, р<0,05) миқдорлари ҚД2 СП билан қўшилишиб келганда аҳамиятли баланд бўлиб гиперлипидемия даражаси юқорироқлигидан далолат берди. Диабет асоратлари бўйича таҳлил ҚД2 ХП билан қўшилиб келганда ретинопатия ва полинейропатиянинг тарқалганлиги ва оғирлик даражаси кўпроқ намоён бўлганини, нефропатиянинг эса гуруҳлар орасида деярли фарқланмагани кўрсатилди. ҚД2 СП билан қўшилиб келган беморларда инсулин билан даволаш ХП бўлмаган беморларга нисбатан 2 маротаба кам бўлган. Хулоса: СП ҚД2 нинг кечимига гиперлипидемияни кучайтириб, асоратлари ривожланишининг жадаллашишига таъсир қилади.

Калит сўзлар: қандли диабет, панкреатитлар, диабет асоратлари, гиперлипидемия.

Objective: Authors hypothesises that combination type 2 Diabetes Mellitus (DM2) with chronic pancreatitis (CP) impact on clinical presentation and development of diabetes complications. **Material and methods:** 45 patients with DM2, 26 were with CP and 18 were without it. Fasting glycemia, HbA1c, fibrinogene, tryglycerides, cholesterol, LVL, VLDL level and abdominal ultrasound were performed to all subjects. **Results:** Patients were not differ by age, DM duration, fasting glycemia and HbA1c. Blood levels of triglycerides (by 1.6 times, p<0.05) and VLDL (by 1.6 times, p<0.05) were significantly higher when DM2 combined with CP and suggested about higher hyperlipidemia state in these patients. Data analysis by diabetes complications shown more frequent and severe retinopathy and polyneuropathy when DM2 combined with CP, whereas nephropathy were not differ between the groups. People with DM2 combined with CP 2 times less were on insulin therapy than those without CP. **Conclusion:** Combination of CP to DM2 has impact on clinical presentation by higher degree of hyperlipidemia and facilitate the development of complications.

Key words: diabetes mellitus, pancreatitis, diabetes complications, hyperlipidemia.

Панкреатиты являются одним из этиологических факторов развития СД. Особый тип диабета – панкреатогенный, чаще зависимый от инсулина в результате деструкции ткани поджелудочной железы, наблюдается у 10% больных [9,12,14]. Однако особенности клинического течения СД в сочетании с панкреатитами показано в ограниченных исследованиях [5,9,10], а результаты их не достаточны для формулировки выводов и рекомендаций. Панкреатиты, хроническое воспаление поджелудочной железы в сочетании с СД развиваются в результате нарушения как экзокринной, так и эндокринной функции. Следовательно, ХП может влиять на течение СД, развитие и прогрессирование его осложнений, а также на выбор тактики лечения [1,4].

Цель исследования

Изучение влияния сопутствующего ХП на течение сахарного диабета 2-го типа и на развитие его осложнений.

Материал и методы

Исследование выполнялось в клинике РСНПМЦ эндокринологии им. Я.Х. Туракулова МЗ РУз. Проведен сравнительный анализ результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования 44 пациентов с СД 2-го типа в возрасте от 41 года до 73 лет с длительностью заболевания от 1-го года до 23-х лет. У всех пациентов определяли уровень сахара в крови натощак, НвА1с, протеинурию, уровень креатинина, мочевины, активность амилазы крови, осмотр окулиста, невропатолога, проводили ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия ХП по результатам УЗИ [9]. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для малых выборок на программе Statistica for Windows с расчетом показателей M, m, разница между сравниваемыми группами принималась за достоверные при p<0,05 по критерию Стьюдента [7].

Результаты

Результаты показали, что у лиц с СД 2-го типа сопутствующий панкреатит выявлялся часто. ХП диагностирован у 26 (60%) обследованных, у 18 (40%) ХП не обнаружен. Средний возраст и длительность СД не отличались среди обследуемых лиц (рис.1) и

свидетельствовало о сопоставимости обследуемых групп.

Уровень гликемии натощак $(7,9\pm0,77\,$ ммоль/л в группе СД2 с ХП и $8,63\pm0,8\,$ ммоль/л в группе без ХП) и НвА1с $(8,68\pm0,65\%\,$ у лиц с СД2 и ХП и $7,68\pm0,63\%\,$ у лиц без ХП) существенно не различались (рис. 2).

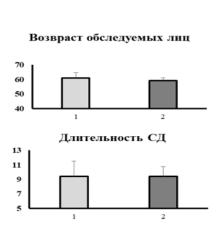
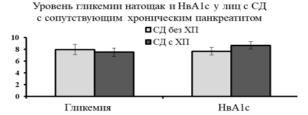


Рис.1. Возраст длительность СД у обследуемых лиц. Примечание: (1) – с СД без сопутствующего ХП (2) – с СД с сопутствующим ХП



Уровень альфа амилазы крови у лиц с СД с сопутствующим хроническим панкреатитом мг/мл/час

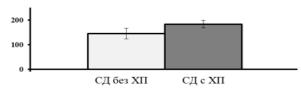


Рис.2. Уровень гликемии натощак (ммоль/л) и HвA1c (%) у лиц с СД с сопутствующим хроническим панкреатитом (ХП) и без него

Исследования уровней фибриногена крови, холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП (рис. 3) показали достоверно высокие показатели триглицеридов (1,77 \pm 0,23 мг/мл и 3,08 \pm 0,54 мг/мл) и ЛПОНП (0,86 \pm 0,12 и 1,44 \pm 0,25 мг/мл) при сочетании СД с ХП. Эти результаты свидетельствуют о более выраженной гиперлипидемии у лиц с СД при сочетании с ХП.

Наиболее интересные результаты, на наш взгляд, получены при сопоставлении осложнений диабета, таких как диабетическая ретинопатия (ДР), полинейропатия (ДПНП) и нефропатия (ДН) по степени тяжести (рис. 4). Согласно полученным данным, у пациентов СД сочетанным с ХП наблюдается более выраженные количество и тяжесть осложнений. В частности, ДР у лиц с СД 2-го типа без ХП ДР

не зарегистрированавстречалась лишь у одного пациента. Легкая степень диагностирована у 7 из 18, средняя – ДР1 у 9 из 18, тяжелая ДР2,3 – у 1 из 18 лиц с СД без ХП, тогда как у лиц с СД с ХП не было ДР у 2 из 26, ДР1 выявлена у 16, ДР2,3 –у 8 из 26 лиц с СД с ХП (рис. 4 (1) верхняя панель), что свидетельствовало о встречаемости более тяжелых степеней ДР среди лиц с СД с ХП. Анализ частоты ДПНП (рис. 4, средняя панель) показала легкую степень у 6, среднюю степень – у 11 и тяжелую – у 1 из 18 лиц с СД без ХП, что также свидетельствовало о более выраженной ДПНП у лиц с СД, сочетанным с ХП. Анализ ДН показал менее выраженную степень тяжести у лиц с СД, сочетанным с ХП, – соответственно 28, 56, 17% по сравнению с 50, 42 и 8%.

Уровень фибриногена и липидов крови у лиц с СД с сопутствующим хроническим панкреатитом

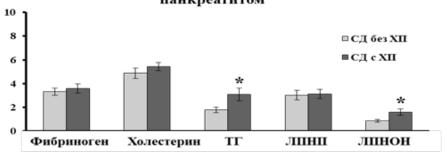


Рис.3. Уровни фибриногена, холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПНОП) У пациентов СД с сопутствубщим хроническим панкреатитом (ХП) И без него. Примечание: * - при Р<0.05 между группами сравнения

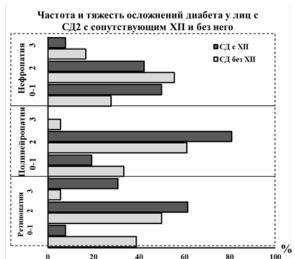


Рис.4. Частота и тяжесть осложнений диабета ретинопатии, полинейропатии, нефропатии у лиц с СД2 с сопутствующим хроническим панкреатитом (ХП) и без него

Обсуждение результатов

Как показали полученные результаты, сопутствующий панкреатит у лиц с СД2 встречается часто. Данные о частоте встречаемости хронического панкреатита у лиц с СД 2-го типа приводят и другие авторы [5]. Изучив особенности экзокринной функции поджелудочной железы, они выявили, что у лиц с СД 2-го типа чаще наблюдалось снижение ее внешнесекреторной функции [5]. Как считают некоторые специалисты [4,5], воспалительный процесс не может протекать бесследно, особенно в поджелудочной железе [8]. Одним из основных методов диагностики хронических панкреатитов является УЗИ поджелудочной железы [8], что было принято за основу и в нашем исследовании.

Во многих исследованиях обращается внимание на течение и исход хронических панкреатитов, при которых в 10% случаев наблюдается переход в СД [3,14], который получил название панкреатогенный СД или тип 3. При этом часто возникает дефицит инсулина в результате деструкции ткани поджелудочной железы, и лечение пациентов проводится в основном инъекциями инсулина. В нашем исследовании мы не ставили целью изучать случаи перехода хронических панкреатитов в СД и ограничились лицами с СД 2-го типа, которые отмечают те или иные симптомы и признаки хронического панкреатита, в анамнезе имел место острый панкреатит, а также когда наличие хронического панкреатита было подтверждено УЗИ. Изначально мы предполагали лабильное течение СД при сочетании с ХП ввиду нарушения как экзокринной функции с нарушением пищеварения, так и эндокринной функции поджелудочной железы с нарушением синтеза не только инсулина, но и глюкагона [1,5]. Сопоставление уровней гликемии натощак и НвА1с крови у лиц с СД с сопутствующим ХП и без него не показало существенных различий (рис. 2). Сведения об уровне гликемии у больных СД с панкреатитами не однозначны [5,6,9,10]. В наших исследованиях выявление повышенного уровня триглицеридов и ЛПОНП у лиц СД2 и ХП свидетельствует о более выраженной степени гиперлипидемии по сравнению с лицами с СД2 без ХП (рис. 3). Схожие результаты были получены и другими авторами [5]. Как считают авторы, ХП в результате поражения всех клеток эндокринного аппарата снижает секрецию глюкагона, а также путем нарушения экзокринной функции вызывает нарушение всасывания пищи что отражается на липидном спектре крови и приводит к гипергликемии [5,9].

Еще более интересными оказались результаты сравнения осложнений диабета: ретинопатия и полинейропатия встречалась чаще и в более тяжелых степенях у лиц с СД2 с ХП по сравнению с лицами без ХП, тогда как не было значимой разницы в частоте и тяжести нейропатии между группами (рис. 4). Такое различие в развитии осложнений в зависимости от сопутствующего ХП можно объяснить этиологическими факторами их развития. Как показали многолетние и многоцентровые исследования UKPDS DCCT [13,14] ведущим фактором в развитии ДР и ДПНП является гипергликемия, тогда как при ДН, наряду с гипергликемией, в развитии осложнений играют роль и ряд наследственных, генетических факторов [2,11]. Возможно, выявленные выше нарушения в виде гиперлипидемии также играют роль в развитии и прогрессировании осложнений диабета. Однако, учитывая отсутствие существенной разницы показателей гликемии натощак и уровня НвА1с, можно предположить о наличии и других факторов в развитии и прогрессировании осложнений диабета при сочетании СД с ХП.

Не менее интересными были результаты сравнения типа сахароснижающей терапии, которая проводилась у 44% лиц с СД без ХП, тогда как при сочетании с ХП инсулинотерапия была назначена всего лишь 22%. Не исключено, что несвоевременный перевод на инсулинотерапию явился одним из объяснений частого развития и прогрессирования осложнений, в частности ДР и ДПНП у лиц с СД при его сочетании с ХП. В доступной литературе мы не нашли исследований о распространенности осложнений среди лиц с СД, сочетанным с ХП, и без него. Наши результаты позволяют сделать заключение, что ХП, несомненно, влияет на течение СД, а также на развитие и прогрессирование его осложнений.

Выводы

- 1. Сочетание СД 2-го типа с ХП встречалось у 60% больных независимо от возраста и длительности диабета, при этом уровни гликемии натощак и HвA1c существенно не различались.
- 2. При сочетании с XП СД 2-го типа у больных отмечалась выраженная гиперлипидемия с увеличением уровня ТГ и ЛПОНП.
- 3. При сочетание СД 2-го типа с ХП у больных наблюдались более выраженные частота и тяжесть ДР, ДПНП, тогда как частота и тяжесть ДН существенно не различались.
- 4. Перевод на инсулинотерапию осуществлялось в 2 раза реже у лиц с СД 2-го типа, сочетанным с ХП (22%), по сравнению с лицами с СД 2-го типа без ХП (44%).

Литература

- 1. Абдуллаева А.У., Максудова Н.Н., Шамансурова З.М., Исмаилов С.И. Қандли диабет ва панкреатитлар: этиопатогенез масалалари // Журн. теорет. и клин. медицины. 2019. №2.
- 2. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Садикова А.С. Определение прогноза развития диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом на основе исследования полиморфизма гена АПФ // Журн. теорет. и клин. медицины. 2013. Спец. вып. С. 49-56.
- 3. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. и др. Панкреатогенный сахарный диабет // Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол., колопроктол. 2007. №6. С. 11-16.
- 4. Даминова Л.Т., Муминова С.У. Сахарный диабет и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (обзор литературы) // Int. J. Endocrinol. 2018. Vol. 14, №1. Р. 55-58.
- 5. Демичева Т.П., Циммерман И.Я. Состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных сахарным диабетом и хроническим панкреатитом // Мед. альманах. 2011. №2 (15). С. 66-67.
- 6. Куницына М.А., Кашкина Е.И. Сравнительная оценка эффективности изменения образа жизни и приема гликлазида при лечении панкреатогенного и второго типа сахарного диабета // Соврем. пробл. науки и образования. 2012. №3.
- 7. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика: Пособие для врачей. Л.: Медицина, 1974. 384 с.
- 8. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит (определение, классификация, патогенез, диагностика, лечение // Мед. совет. 2014. №7. С. 20-25.
- 9. Харлашина Е.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю. Сахарный диабет, возникший вследствие билиарного рецидивирующего панкреатита // Сахарный диабет. 2011. №2. С. 121-125.
- 10. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Характер изменений реактивных белков и ингибиторов протеиназ в сыворотке крови у больных с хроническим панкреатитом // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2011. Т. 6, №4. С. 44-46.
- 11. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // Diab. Care. 2018. Vol. 41 (Suppl 1). P. S13-S27.

- 12. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type3c) // Pancreatology. 2006. Vol. 6. P. 394.
- 13. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes // Endocrinol. Pract. 2006. Vol. 12 (Suppl 1). P. 34-41.
- 14. Nathan D.M. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview // Diab. Care. 2014. Vol. 37, №1. P. 9-16.

ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА СОЧЕТАННОГО ПАНКРЕАТИТАМИ

Шамансурова З.М., Абдуллаева А.У., Максутова Н.Н., Исмаилов С.И.

Цель: изучение влияния сопутствующего ХП на течение сахарного диабета 2-го типа и на развитие его осложнений. Материал и методы: обследованы 45 лиц с СД2, из них 26 с сопутствующим ХП и 18 без ХП. У обследованных определяли уровни гликемии натощак, НвА1с, фибриногена, триглицеридов, холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, проводили УЗД органов брюшной полости. Результаты: возраст обследованных, длительность диабета, уровень гликемии натощак и НвА1с у больных двух групп не различались. Уровень триглицеридов (в 1,7 раза, р<0,05) и ЛПОНП (в 1,6 раза, р<0.05) был существенно выше у лиц с СД2 и ХП, что свидетельствовало о выраженной гиперлипидемии. Частота и тяжесть ретинопатии и полинейропатии были выше по сравнению с лицами с СД2 без ХП, тогда как частота и тяжесть нефропатии в группах не различались. Лица с СД2 с сопутствующим ХП в 2 раза реже переводились на инсулинотерапию Выводы: сопутствующий ХП при СД2 влияет на течение диабета, усугубляя гиперлипидемию и ускоряя развитие и прогрессирование осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, панкреатит, осложнения диабета, гиперлипидемия.



РИСК УСИЛЕНИЯ ТРАКЦИИ ПРИ АНТИ-VEGF-ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Юлдашева Н.М., Таджиева Ф.С., Ильясов Ш.Ш., Ишанходжаева Ф.Ш., Юлдашев Ш.М.

ДИАБЕТИК МАКУЛОПАТИЙА АНТИ-VEGF ТЕРАПИЯДАН КЕЛИБ ЧИҚГАН ТРАКЦИЯ КУЧАЙТИРИШ ХАВФИ (АМАЛИЁТ ИШИ)

Юлдашева Н.М., Таджиева Ф.С., Ильясов Ш.Ш., Ишанходжаева Ф.Ш., Юлдашев Ш.М.

THE RISK OF INCREASED TRACTION IN ANTI-VEGF THERAPY OF DIABETIC MACULOPATHY (CASE STUDY)

Yuldasheva N. M., Tajieva F. S., Ilyasov Sh.

Республиканский специализированный научно-практический центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова

Кузида ешга боғлик бўлган диабетик макулопатияли, 54 ёшлик бемор аёл назоратга олинди. Кузи ичига анти-VEGF дори препарати юборилгач, 14 суткага келиб куриш кобилиятини янада сусайиши ва оптик когерент томограф курсаткичларига кўра, кўз тубида шиш даражасининг ошиши кузатилган. Шу каби асорат келиб чиқиш механизми ҳакида дискуссия сифатида мулохаза билдирилган.

Калит сўзлар: диабетик макулопатия, когерент томография.

An observation was made of the eye condition of a patient with diabetic maculopathy at the age of 54 years. After intravitreal administration of the anti-VEGF drug on day 14, visual function deterioration and edema intensification were noted according to optical coherence tomography. As a discussion, an assumption was made about a possible mechanism for the development of such a complication.

Key words: diabetic maculopathy, coherence tomography.

иабетическая макулопатия (ДМ) – одна из **Ц**частых причин обратимого и необратимого снижения зрения у больных сахарным диабетом (СД) обоих типов. Развитие ДМ возможно на любой стадии диабетической ретинопатии (ДР) [3]. ДМ многофакторное заболевание, механизмы развития которого изучены не полностью и по-прежнему остаются предметом научных дискуссий. Согласно общеизвестным представлениям о патогенезе ДМ, в основе развития заболевания лежит апоптоз перицитов и эндотелиоцитов капилляров, их облитерация, ишемия макулы и, наконец, выброс факторов роста, усиливающих проницаемость сосудов и активирующих пролиферативные процессы [9,11]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF – признан ведущим в развитии и прогрессировании ДМ, хотя роль более 77 различных цитокинов и факторов роста все еще на стадии активного изучения [4]. Результатом этого открытия стало активное применение различных антиVEGF-препаратов для контроля пролиферативных процессов в сетчатке и уменьшения отека макулы [2], а также развитие альтернативной лазеркоагуляции терапии макулярного отека - фармакотерапии. Несмотря на то, что Бевацизумаб длительное время остается препаратом, применяемым off-label, он занял лидирующие позиции в терапии ДМ [5]. Не последнюю роль в этом сыграли более длительный период полувыведения Бевацизумаба и экономический фактор [6]. В то же время появились единичные публикации о недостаточной эффективности этих препаратов у некоторых пациентов с ДМ [7]. По мнению некоторых ав-

торов, причиной этого может быть наличие тракций со стороны стекловидного тела [10].

Цель исследования

Продемонстрировать вероятный механизм ухудшения зрения у пациента с диабетической макулопатией при применении анти-EGF-препарата Бевацизумаба.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилась пациентка с препролиферативной формой диабетической ретинопатии (ПреПДР) и диабетической макулопатией на фоне частичной задней отслойки стекловидного тела (30СТ). Возраст пациентки 62 года, длительность сахарного диабета - 14 лет. В ходе обследования выполняли визиометрию с оценкой максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ), биомикроскопическое исследование переднего отрезка глаза и его прозрачных сред, а также сетчатки с бесконтактной фундус линзой (78D), оптическую когерентную томографиию сетчатки (ОКТ) и витреоретинального интерфейса (Stratus OCT 3000, Carl Zeiss). При ОКТ использовался протокол исследования «Macular Thickness Map». Определяли основные морфометрические параметры макулярной зоны: общий объем (00) сетчатки и ее толщину в отдельных топографических зонах (мм³ и мкм). Регистрацию вышеназванных показателей планово проводили до введения препарата и через 1 месяц. Дополнительное выполнение ОКТ макулярной области потребовалось в сроки 14 дней.

Исходная МКОЗ пораженного (левого) глаза пациентки не превышала 0,1. Исходный показатель ОО по данным ОКТ составил 9,74 мм³. После ОКТ в условиях

операционной под контролем операционного микроскопа ввели Бевацизумаб интравитреально в дозе 2,5 мг иглой 30G через плоскую часть цилиарного тела.

Результаты

При биомикроскопии сетчатки у пациентки выявлен отек в области макулы в виде диффузного утолщения оптического среза и помутнения сетчатки. При биомикроскопии визуализировалось также наличие витреомакулярных тракций в виде радиальных складок в макуле, что было подтверждено на серии снимков ОКТ (рисунок).

Через 6 суток после введения Бевацизумаба отмечалось улучшение остроты зрения до 0,25. Однако на 14-е сутки пациентка обратилась с жалобами на ухудшение зрения левого глаза. При визиометрии МКОЗ составила 0,09. По данным ОКТ пораженного глаза, выполненного на 14-е сутки после инъекции, уменьшения ОО макулярной области не зареги-

стрировано, как и толщины сетчатки в этой области. Напротив, отмечалось увеличение толщины сетчатки в области фовеолы с исходных 387 до 412 мкм, в области фовеа - с 389 до 407 мкм, в области перифовеа – с 379 до 389 мкм и в парафовеа с 381 до 410 мкм. Кроме того, по данным ОКТ отмечалось напряженное состояние частично отслоенной задней гиалоидной мембраны в области макулы, а по данным кинетической пробы при В-сканировании - ограничение подвижности центральных отделов стекловидного тела. Повторное обследование спустя один месяц после интравитреальной инъекции не выявило положительной динамики ни в показателях визиометрии, ни в показателях ОКТ. Также не принесли положительного результата повторные инъекции Бевацизумаба. Пациентке была рекомендована витреоретинальная хирургия с пилингом внутренней пограничной мембраны.

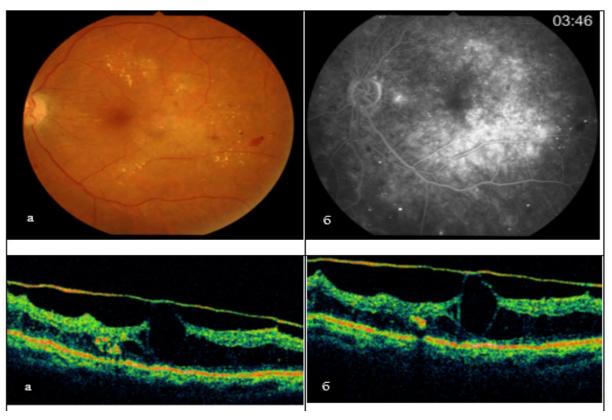


Рисунок. Пациентка К., 62 г. Диагноз – OS: Непролиферативная диабетическая ретинопатия тяжелой стадии и диабетический макулярный отек с горизонтальными витреомакулярными тракциями: ОКТ до введения препарата (а); ОКТ после введения препарата (б).

Обсуждение

Более чем за 15-летнюю историю применения анти-VEGF-препаратов интраокулярно при патологии сетчатки в литературе описано большое количество осложнений, обусловленных этой процедурой. Среди них эндофтальмиты, тракционные и регматогенные отслойки сетчатки, травматические повреждения хрусталика и сетчатки, окклюзии ретинальных сосудов и др. [8]. Так, J.F. Arevalo и соавт. [1] сообщили об 11 глазах с тяжелой пролиферативной диабетической ретинопатией, в которых после инъекции Бевацизумаба развилась тракционная отслойка сетчатки. Однако автор счел развитие от-

слойки сетчатки следствием сокращения существовавших пролиферативных мембран.

Такие сообщения заставили нас обратить внимание на состояние данной пациентки, у которой мы также регистрировали усиление тракции и нарастание отека после инъекции Бувацизумаба. На наш взгляд, причиной подобной реакции может быть сам факт интравитреальной инъекции. Известно, что у пациентов с диабетической ретинопатией частичная ЗОСТ сопровождается зонами патологической адгезии стекловидного тела в области макулы. Напряженный витреум создает тракционное воздействие на сетчатку и может стать причиной возникно-

вения кровоизлияний, разрывов и т.д. Резкое введение в витреальную полость дополнительного объема жидкости может вызвать смещение иридохрусталиковой диафрагмы вперед, в свою очередь вызывая натяжение и без того напряженного витреума, который тянет за собой сетчатку в макулярной области. В результате происходит усиление отека макулы на ОКТ, а возможно и его рефрактерные формы.

Таким образом, механический фактор может быть причиной ухудшения состояния макулы у данной пациентки, хотя биохимические процессы, обусловленные воздействием самого препарата, мы тоже исключить не можем, поскольку в литературе не описаны случаи усиления тракций при введении триамцинолона или других лекарственных средств.

Отмеченные нами признаки усиления тракций в макулярной области после введения анти-VEGF-препарата требуют внимания и дальнейшего детального изучения.

Литература

- 1. Arevalo J.F., Maia M., Flynn H.W. et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy // Brit. J. Ophthalmol. 2008. Vol. 92. P. 213-216.
- 2. Banaee T., Ashraf M., Conti F.F. et al. Switching Anti-VEGF Drugs in the Treatment of Diabetic Macular Edema // Ophthalm. Surg. Lasers Imag. Retina. 2017. Vol. 48, №9. P. 748-754.
- 3. Bandello F., Battaglia Parodi M., Lanzetta P. et al. Diabetic Macular Edema // Dev. Ophthalmol. 2017. Vol. 58. P. 102-138.
- 4. Chung Y.R, Kim Y.H., Lee S.Y. et al. Insights into the pathogenesis of cystoid macular edema: leukostasis and related cytokines // Int. J. Ophthalmol. 2019. Vol. 12, №7. P. 1202-1208.
- 5. Clark W.L., Boyer D.S., Kaiser P.K. Controversies in Using off-Label Intravitreous Bevacizumab for Patients with Diabetic Macular Edema // J.A.M.A. Ophthalmol. 2017. Vol. 135, №3. P. 291.
- 6. Edington M., Connolly J., Chong N.V. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in vitrectomized versus non-vitrecto-

- mized eyes // Exp. Opin. Drug. Metab. Toxicol. 2017. Vol. 13, Nº12. P. 1217-1224.
- 7. Hussain R.M., Ciulla T.A. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy // Exp. Opin. Biol. Ther. 2016. Vol. 16, N^2 3. P. 365-374.
- 8. Jan S. Nazim M., Karim S. et al. Intravitreal Bevacizumab: Indications and Complications // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.– 2016. Vol. 28, N^2 2. P. 364-368.
- 9. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A. et al. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory // J. Diab. Res. 2016. Vol. 2016.
- 10. Wallraf S.H., Markova K., Haritoglou C. Vitreomacular Traction Following Anti-VEGF Therapy Two Cases // Klin. Monbl. Augenheilkd. 2017. Vol. 27.
- 11. Wei Wang, Amy C.Y. Lo Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19, N^{o} 6. P. 1816.

РИСК УСИЛЕНИЯ ТРАКЦИИ ПРИ АНТИ-VEGF-ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Юлдашева Н.М., Таджиева Ф.С., Ильясов Ш.Ш., Ишанходжаева Ф.Ш., Юлдашев Ш.М.

Проведено наблюдение за состоянием глаза пациентки с диабетической макулопатией в возрасте 54 лет. После интравитреального введения анти-VEGF препарата на 14-е сутки отмечено ухудшение зрительных функций и усиление отека по данным оптической когерентной томографии. В качестве дискуссии высказано предположение о возможном механизме развития подобного осложнения.

Ключевые слова: диабетическая макулопатия, когерентная томография, анти-VEGF препараты бевацизумаб.



НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ

УДК: 616.432-006.55-07

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА

Урманова Ю.М., Гроссман А.Б., Шакирова М.Ю.

УСИШ ГОРМОНИ ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ГИПОФИЗ НОФАОЛ АДЕНО-МАЛАРИНИНГ РЕЦИДИВИ БАЗИБИР ХАВФ ОМИЛЛАРИ

Урманова Ю.М., Гроссман А.Б., Шакирова М.Ю.

SOME RISK FACTORS OF RE-GROWTH OF NON-FUNCTIONAL PITUITARY ADENOMAS (NFPA) IN PATIENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY (GHD)

Urmanova Yu.M., Grossman A.B., Shakirova M.Yu.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Центр эндокринологии и метаболизма при Университете Оксфорд (Великобритания), Liv-Hospital (Стамбул, Турция)

Мақсад: касалликнинг нейроэндокрин саломатларининг оғирлигини шакллантиришда ГНА ва УГЕ билан оғриган беморларда агрессивликнинг клиник диагностик белгиларини аниқлаш. Материал ва усуллар: бизнинг назоратимиз остида 87 бемор (уларнинг 44таси эркаклар, 43 таси аёллар) бўл ҳаракатиган, улардан 31таси операциядан кейин ГНА тасдиқланган ташхиси билан трансназал гипофизэктомияга дучор бўлишган. Кейинчалик 1 йилдан 3 йилгача кузатилган ушбу бемоларнинг тахлиллари ўтказилди.

Калит сўзлар: гипофиз нофаол аденомалари, бўй ўсиш гормони етишмовчилиги, ўсимта рецидиви

The purpose of study is to determine the clinical diagnostic markers of aggressiveness in patients with NFPA and GHD in the formation of the severity of the neuroendocrine symptoms of the disease. **Material and methods:** Under our supervision there were 87 patients (of them men - 44, women -43), of them with a verified diagnosis of NAH after the operation - 31, who were subjected to transnasal hypophysectomy (TSE). Further analysis of these patients was performed, which were observed from 1 to 3 years. **Results:** The developed scale of markers of aggressiveness of NFPA allowed identifying factors by 3 degrees, which allows to develop a set of measures to prevent the recurrence of tumor growth. **Conclusions:** Markers of aggressiveness of NFPA are: young age of the patient, the first symptoms of the disease manifest, large tumor sizes, asymmetry and deformation of the pituitary, signs of tumor invasion into adjacent tissues / arteries / cavernous sinus, small cell and / or dark cell chromophobic adenomas, panhypopituitarism.

Key words: pituitary adenomas, STH deficiency, re-growth of adenoma.

Клиническое выявление нарушений, связанных с доброкачественными опухолями гипоталамо-гипофизарной области, остаётся серьёзной, нерешённой проблемой современной нейроэндокринологии [1,2,5]. Значительное место занимают неактивные аденомы гипофиза (НАГ), которые являются формами доброкачественных моноклинальных опухолей аденогипофиза [6-8,10]. В общей популяции частота НАГ составляет 50 случаев на 1 млн населения [3,9].

Коварство заболевания заключается в том, что оно протекает, как правило, без видимых клинических проявлений, нарушения секреции гипофизарных гормонов, почему их и называют неактивными аденомами гипофиза [4]. В настоящее время остается актуальным поиск диагностически значимых маркеров агрессивности НАГ для прогнозирования дальнейшего «поведения» НАГ в постоперационнном периоде (рецидив роста, необходимость повторной операции или лучевой терапии).

Цель исследования

Определение клинико-диагностических маркеров агрессивности у больных с НАГ и дефицитом

гормона роста (ДГР) в формировании тяжести нейроэндокринной симптоматики заболевания.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 87 больных (мужчин – 44, женщин – 43), из них с верифицированным диагнозом НАГ после операции – 31, которые были подвергнуты трансназальной гипофизэктомии (ТГЭ). У всех пациентов был диагностирован дефицит гормона роста в плазме крови. Средний возраст больных составил 32,2 года. 20 здоровых лиц сопоставимого пола и возраста составили контрольную группу.

Хирургическое лечение (ТАГ) было выполнено 31 пациенту в отделении нейрохирургии РСНПМЦЭ д.м.н. Р.Б. Файзуллаевым, А.М. Акбутаевым. Пациенты после ТАГ наблюдались от 1-го года до 3-х лет.

Методы исследования включали общеклинические (исследование эндокринного, неврологического статуса, антропометрия – рост, масса тела, ОТ, ОБ, ИМТ), инструментальные (периметрия на все цвета, глазное дно, острота зрения, ЭКГ, КТ/МРТ турецкого седла и надпочечников, УЗИ половых органов и др.),

гормональные исследования крови (СТГ, ИФР-1, ЛГ, ФСГ, ПРЛ, ТТГ, АКТГ, пролактин, тестостерон, эстрадиол, прогестерон, кортизол. РИА-исследования сыворотки крови проводились на счетчиках «Gamma-12» и «Strantg 300». Изучение качества жизни (КЖ) проводили по вопроснику QoLAGHD (Quality of Life Adults with growth Hormone deficiency, KIMS Study Questionnaire). Кроме того, постоперационный материал подвергался гистологической диагностике в РСНПМЦЭ МЗ РУз (кабинет гистологии).

Статистические расчеты проведены в программной среде Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2007 и Statistica version 6.0, 2003. Полученные данные отражены в виде М±т, где: М – среднее значение вариационного ряда, т – стандартная ошибка среднего значения. Достоверность различий между независимыми выборками определялась по методу Манна – Уитни и Стьюденту, в оценке динамики в парных рядах использован критерий Вилкоксона. Корреляционную связь (г) между независимыми выборками выявляли методом Спирмена

Результаты

Распределение больных по возрасту показано в таблице 1.

Таблица 1 Распределение больных с НАГ по полу и возрасту (классификация ВОЗ)

Возраст, лет	Мужчины	Женщины
18-29	10	12
30-44	12	9
45-59	13	16
60-74	7	3
75 и старше	2	3
Bcero, n=87	44	43

Далее нами был отобран 31 пациент с НАГ после ТАГ, которые в зависимости от гистологической характеристики постоперационного материала были

разделены на 3 группы: 1-я группа – 6 (19,3%) больных с мелкоклеточной хромофобной аденомой гипофиза, 2-я группа – 24 (77,5%) пациентов с крупноклеточной хромофобной аденомой гипофиза, 3-я группа – 1 (3,2%) девочка-подросток с темно-клеточной хромофобной аденомой гипофиза.

Клинические проявления синдрома НАГ делят на эндокринные, неврологические и нейроофтальмологические. В наших наблюдениях с эндокринными проявлениями было 41,5% больных, с неврологическими – 32,8%, с нейроофтальмологическими – 25,7%.

НАГ у женщин сочетался с ожирением, первичным и вторичным гипотиреозом, вторичным гипогонадизмом, синдромом персистирующей галактореи – аменореи (симптоматическая и идиопатическая формы), несахарным диабетом, синдромом пустого турецкого седла и др. У мужчин НАГ сопровождался ожирением, первичным и вторичным гипотиреозом, вторичным гипогонадизмом, несахарным диабетом, гинекомастией.

По данным МРТ-исследования головного мозга и гипофиза у 15 больных обнаружена эндоселлярная опухоль, у 16 – эндоэкстраселлярная (преимущественно с супраселлярным ростом). При МРТ-исследовании структура НАГ имела преимущественно мягкотканое (n=16, или 52%) и кистозное (n=11, 35,4%) строение. У 4 (13%) обследованных структура НАГ была представлена геморрагическим компонентом, причем у 2 (6,4%) из них присутствовали как кистозный, так и геморрагический компоненты. У 18 пациентов была выявлена микроаденома (до 1 см), у 12 – макроаденома гипофиза (более 2 см), у 1 – гигантская аденома гипофиза.

Следующим этапом нашего исследования явился поиск наиболее достоверно значимого маркера агрессивности, играющего прогностическую роль у больных с ремиссией и рецидивом опухоли после ТАГ. Была определена достоверность различий между такими параметрами, как число пациентов в период ремиссии и количество рецидивов после ТАГ в сравнении с различными показателями. Результаты многофакторного интегрального анализа показали, что подобных маркеров множество (рисунок).

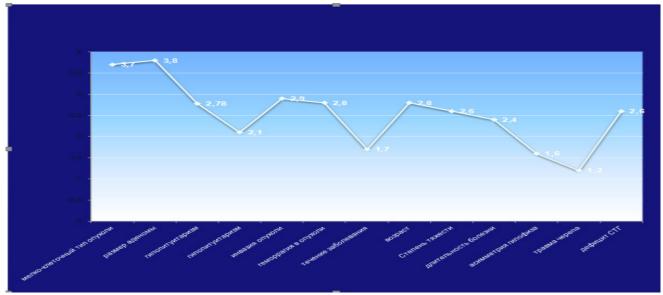


Рисунок. Факторы риска развития рецидива НАГ.

После анализа данных о частоте ремиссий и рецидивов НАГ у больных выборочно нами была изу-

чена корреляционная связь между различными показателями и частотой рецидивов.

Далее нами были изучены факторы риска или маркеры агрессивности НАГ как степени вероятности их рецидива в послеоперационном периоде. В таблице 2 представлены данные о степени тяжести маркеров агрессивности опухоли в зависимости от различных показателей.

Таблица 2 Маркеры агрессивности НАГ

Маркер агрессив- ности НАГ	Диапазон ОР	Фактор
Очень высокая	>3,0	молодой возраст пациента, большие размеры опухоли, асимметричность и деформация гипофиза, признаки инвазии опухоли в соседние ткани/артерии/кавернозный синус, наличие мелкоклеточных и/или темно-клеточных хромофобных аденом, пангипопитуитаризм
Высокая	2,0-3,0	Длительность заболевания; возраст; быстропрогрессирующее течение; повышенный уровень холестерина; геморрагия на МРТ гипофиза
Средняя	1,5-2,0	ЧМТ; размеры аденомы, дефицит СТГ, ИФР-1 крови

Итак, разработанная шкала маркеров агрессивности НАГ позволила идентифицировать факторы по трем степеням, позволяющая разработать комплекс мер профилактики рецидива роста опухоли.

Обсуждение

Как показали наши наблюдения, большое значение имеет определение клинико-диагностических маркеров агрессивности НАГ, как и любой другой опухоли гипофиза. При сравнительном анализе полученных результатов выявлена прямая корреляционная связь с такими факторами риска как молодой возраст пациента, большие размеры опухоли, асимметричность и деформация гипофиза, признаки инвазии опухоли в соседние ткани/артерии/кавернозный синус, наличие мелкоклеточных и/или темно-клеточных хромофобных аденом, пангипопитуитаризм.

Все это требует дальнейшего исследования и внедрения предоперационных стереотаксических методов биопсии ткани гипофиза для достижения эффективного прогнозирования рецидива роста опухоли в послеоперационном периоде в зависимости от данных гистологии.

Выводы

- 1. Преобладало число пациентов с крупноклеточной хромофобной аденомой гипофиза 24 (77,5%), меньше было больных с мелкоклеточной НАГ 6 (19,3%). И лишь у одной девочки-подростка наблюдалась злокачественная гигантская макроаденома гипофиза с рецидивом роста и метастазированием в головной мозге подростка-девочки.
- 2. По нашим данным, маркерами агрессивности течения НАГ являются молодой возраст пациента,

первые симптомы манифеста болезни, большие размеры опухоли, асимметричность и деформация гипофиза, признаки инвазии опухоли в соседние ткани/артерии/кавернозный синус, наличие мелкоклеточных и/или темно-клеточных хромофобных аденом, гипопитуитаризм СТГ, пангипопитуитаризм.

Литература

- 1. Марова Е.И. Нейроэндокринология: Клин. рекомендации. М., 1999. С. 380-401.
- 2. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю., Алиева Д.А. Функциональное состояние гипофиз-гонады у мужчин с неактивными аденомами гипофиза и дефицитом гормона роста у взрослых // Междунар. эндокринол. журн. 2014. №3. С. 15-19.
- 3. Халимова З.Ю. Аденомы гипофиза. Новые подходы к диагностике и лечению: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, 2000. 30 с.
- 4. Cury M.L., Fernandes J.C., Machado H.R. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome // Source Arq. Bras. Endocrinol. Metab. − 2009. − Vol. 53, №1. − P. 31-39.
- 5. Grossman A.B. Clinical Endocrinology. Second Ed. 1998. 1184 p.
- 6. Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh., Urmanova Yu.M. et al. The reproductive disorders in patients with non-functional pituitary adenomas // J. Biomed. 2016.
- 7. Martinez-Mendez J.H. et al. Do We Need Hormonal Screening In Patients With Subcentimeter Pituitary Microadenomas? // Bol. Asoc. Med. P R. 2015.
- 8. Mavromati M. et al. Classification of Patients With GH Disorders May Vary According to the IGF-I Assay // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017.
- 9. Ragel B.T., Couldwell W.T. Pituitary carcinoma: a review of the literature. // Neurosurg. Focus. 2004. Vol. 16, N^0 4.
- 10. Tirosh A.T. IGF-I levels reflect hypopituitarism severity in adults with pituitary dysfunction // Pituitary. 2016.

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА

Урманова Ю.М., Гроссман А.Б., Шакирова М.Ю.

Цель: определение клинико-диагностических маркеров агрессивности у больных с НАГ и ДГР в формировании тяжести нейроэндокринной симптоматики заболевания. Материал и методы: под наблюдением были 87 больных (из них мужчины - 44, женщины -43), из них с верифицированным диагнозом НАГ после операции - 31, которые были подвергнуты трансназальной гипофизэктомии (ТГЭ). Далее был выполнен анализ этих больных, которые наблюдались от 1 до 3 лет. Результаты: разработанная шкала маркеров агрессивности НАГ позволила идентифицировать факторы по 3-м степеням, позволяющая разработать комплекс мер профилактики рецидива роста опухоли. Выводы: маркерами агрессивности течения НАГ являются: молодой возраст пациента, первые симптомы манифеста болезни, большие размеры опухоли, асимметричность и деформация гипофиза, признаки инвазии опухоли в соседние ткани/ артерии/кавернозный синус, наличие мелкоклеточных и/или темно-клеточных хромофобных аденом, пангипопитуитаризм.

Ключевые слова: аденомы гипофиза, дефицит *СТГ*, рецидив опухоли.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ КАБЕРГОЛИНА В ДИНАМИКЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ И РАСТВОРИМЫХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ С НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

Халимова З.Ю., Холова Д.Ш.

ГИПОФИЗ НОФАОЛ АДЕНОМАЛАРИНИ КАБЕРГОЛИННИНГ ТУРЛИ МИКДОРЛАРИ БИЛАН ДАВОМЛИ ДАВОЛАГАНДА КОН ЗАРДОБИДАГИ ГИПОФИЗАР ГОРМОНЛАР ВА АПОПТОЗ МАРКЁРЛАРИ МИКДОРИГА ТАЪСИРИ

Халимова З.Ю., Холова Д.Ш.

INFLUENCE OF VARIOUS DOSES OF CABERGOLINE IN DYNAMICS OF THE LONG-TERM TREAT-MENT ON THE LEVEL OF PITUITARY HORMONES AND BLOOD SERUM SOLUBLE APOPTOSIS MARKERS IN PATIENTS WITH INACTIVE PITUITARY ADENOMAS

Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Гипофиз нофаол аденомаси бор 127 беморнинг ққони текширилганда р53, Bcl-2 ва ФНО-α апоптоз мар-кёрларининг баландлиги аниқланди. Юқори миқдорларда берилган каберголин кичик миқдордаги миқдорига нисбатан апоптоз маркёрлари курсаткичларини эртароқ ва самаралироқ пасайтирди.

Калит сўўзлар: гипофиз нофаол аденомаси, каберголин, ўсиш омиллари, апоптоз маркёрлари.

In the blood taken from 127 patients with IPA the high level of apoptosis markers p53, Bcl-2 and TNF- α is found. Cabergoline administered in a big dose restored apoptosis markers in blood of patients more effectively and earlier than being administered in a small dose.

Key words: inactive pituitary adenoma, cabergoline, growth factors, apoptosis markers.

настоящее время препаратом выбора лечения В больных НАГ является каберголин (достинекс) - селективный стимулятор дофаминовых Д2-рецепторов лактотропоцитов [1]. Для длительного лечения больных НАГ рекомендуют различные дозы каберголина, как малые – 0,4-0,6 мг/нед., так и большие – 1-3 мг/нед. [2]. Это определяется в основном уровнем гипофизарных гормонов, клиническим течением заболевания, размерами, опухоли при КТ- и МРТ-исследованиях [3]. Действие стимуляторов Д2-рецепторов осуществляется с помощью кальций-зависимого механизма угнетать активность аденилатциклазы, в результате чего снижается внутриклеточное содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Одновременно подавляется транскрипция гена, контролирующего секрецию гипофизарных гормонов [4].

Вместе с тем в последние годы в литературе появились сообщения, что на развитие опухолей гипофиза влияют местные ростовые факторы повреждения ДНК [5]. В основе этого процесса лежит повреждение ДНК клетки под воздействием активированных ферментов с изменением содержания внутриклеточного кальция. В этих условиях активируется активность транскрипции генов, которые содержат в регуляторной области нуклеотидную последовательность и обозначается р53-responge element (участок ДНК, с которым связывается белок р53) [14].

Проапоптотический белок p53-фактор запускает транскрипцию группы генов и активируется при накоплении повреждений ДНК [13]. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и

репликации ДНК, а при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза [12]. К важным факторам, сдерживающим процесс апоптоза, относят семейство белков Bcl-2 [8,18]. Семейство генов Bcl-2 является общим регулятором апоптоза, на котором сходятся все пути индукции апоптоза (р53-зависимый или независимый, СД-зависимый и т.д.) [7,11]. Bcl-2 является белком, ингибирующим апоптоз.

К физиологическим регуляторам апоптоза относят также цитокины, которые представляют собой обширную группу белков, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток при связывании со специфическими рецепторами на клетках-мишенях [6]. В отличие от гормонов цитокины действуют в основном на пара- и аутокринном уровне. Цитокины подразделяются на три большие группы (в зависимости от структуры и функции): сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VGFE), poстовые факторы (колониестимулирующие факторы, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и т.д.), семейство фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и спиральные цитокины (интерлейкины – ИЛ, интерфероны – ИФ) [6,9]. Факторы роста контролируют генную экспрессию, детерминацию и пролиферацию клеток гипофиза.

Большую роль в инициации процесса апоптоза играет ФНО-α, которая через механизмы системы Fas/Fas-L регулируют активность белка генов р53 и каспазного механизма системы эффекторов и индукторов белка гена Bcl-2 [7,9]. Таким образом, ген белка р53, Bcl-2 и ФНО-α осуществляют постоянный

мониторинг состояния ДНК, обеспечивая тем самым генетическую стабильность [11].

При различных стрессах и внутриклеточных повреждениях происходят посттрансляционные модификации, в частности фосфорилирование определенных аминокислот молекулы р53, определяющие ее переход в так называемую стрессовую конформацию. Такой р53 значительно более стабилен (то есть, резко увеличивается его количество в клетке) и эффективно транс-активируют и/или транс-репрессируют специфические гены-мишени, следствием чего является индукция в аномальных клетках либо остановки клеточного цикла, либо апоптоза. Кроме того, активация р53 ведет к изменению экспрессии генов некоторых секретируемых факторов, в результате чего может изменяться размножение и миграция не только поврежденной, но и окружающих клеток. Находясь в стрессорной конформации, р53 в значительной степени утрачивает активность, стимулирующий рекомбинацию ДНК [10,14]. Возможно, именно из-за того, что при опухолевой трансформации у больных НАГ экспрессируются разные гены апоптоза, это определяет различную частоту возникновения микро- и макроаденом. Очевидно, что в зависимости от доз и длительности назначения стимуляторов Д2-рецепторов больным НАГ они одновременно обладают способностью воздействия на систему апоптоза клеток, пролиферативную функцию и чувствительность их к дофамину.

Цель исследования

Изучение влияния различных доз каберголина в динамике 6-, 12- и 24-месячного лечения на уровень гипофизарных гормонов и растворимых в сыворотке крови маркеров апоптоза (p53, Bcl-2 и Φ HO- α) у больных с НАГ.

Материал и методы

В обследование включены 127 больных с интраселлярным ростом НАГ (мужчин - 38, женщин - 89), в том числе 65 (51,2%) с микроаденомой (размер опухоли 0,76±0,047 см) и 62 (48,8%) с макроаденомой (размер опухоли 1,13±0,061 см). Диагноз НАГ верифицировали на основании данных тщательно собранного анамнеза, изучения динамики клинического течения заболевания, результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также ИФА (марка 858, Ltd, Китай)-исследования содержания гормонов крови: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина (ПРЛ), тиреотропного (ТТГ), адренокортикотропного (АКТГ), соматотропного (СТГ). Одновременно с помощью ИФА-исследований в сыворотке крови определяли растворимые в крови маркеры апоптоза-p53, Bcl-2 и ФНО-α, используя тест системы фирмы «Bender Med Systems, Австрия». Больные были в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст 46,3±4,09 года), длительность заболевания с момента установления окончательного диагноза - 3,9±0,55 года. В группы обследования не включали пациентов с макроаденомами с супраселлярным ростом, с сопутствующей патологией (сахарный диабет 1-го и 2-го типа, гипо- и гипертиреоз, беременность, выраженные нарушения других эндокринных желез (первичные), сердечно-сосудистая, почечная патологии, заболевания органов ЖКТ, нарушения ЦНС, выраженный климакс).

Больные с микро- и макроаденомой гипофиза методом случайной выборки были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 34 пациента с микроаденомой и 31 с макроаденомой, которым в курс лечения назначали малые дозы каберголина по 0,4-0,6 мг/нед. Во 2-ю группу включен 31 пациент с микроаденомой и 31 с макроаденомой, которым в курс лечения назначали большие дозы каберголина от 1,0 до 3,0 мг/нед. Больным обеих групп согласно рекомендациям [15] в первые 2 недели от начала терапии назначали дозы 0,25 мг дважды в неделю. Основанием для проведения клинического изучения различных доз каберголина послужили данные литературы [16,17], указывающие на то, что назначение как малых (от 0,4-0,6 мг/нед.), так и больших (от 1,0 до 3,0 мг/нед.) доз препарата у больных с микро- и макроаденомой в течение 12-24 месяцев в одинаковой степени снижают уровень пролактина крови, уменьшают размеры аденом. Указанные дозы хорошо переносятся больными, существенных токсических и побочных эффектов при этом не отмечается. Исследование крови проводили через 6, 12 и 24 месяца с момента назначения каберголина больным НАГ. Контролем для исследований крови служили данные, полученные от 25 здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) сопоставимого возраста, давших информированное согласие на проведение клинических исследований. Полученные данные были обработаны статистически. Проверку гипотезы о статистической достоверности выборок осуществляли с помощью критерия Манна - Уитни и t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента корреляции (r) Пирсона и установлением значимости различий по t-критерию. Статистический анализ полученных результатов в виде М±т проводили с использованием прикладной компьютерной программы Biostat.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что до проводимой терапии и даже после 6, 12 и 24 месяцев лечения большими (1-я гр.) и малыми (2-я гр.) дозами каберголина у больных с НАГ с микро- и макроаденомой сохраняется практически на одном уровне с контролем гормоны ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, АКТГ и СТГ.

Аналогичные изменения отмечались в содержании гормонов гипофиза у больных с макроаденомой при использовании больших и малых доз каберголина. В то же время следует отметить, что у больных обеих групп с макроаденомой уровень пролактина в сыворотке крови до лечения превышал контрольные показатели на 26,4 и 26,9% (p<0,05). Высокая доза каберголина (1,0-3,0 мг/нед.) после 12 месяцев терапии способствовала восстановлению до уровня контроля ПРЛ у больных с НАГ с макроаденомой. При приеме малой (0,4-0,6 мг/нед.) дозы каберголина в этот срок исследования уровень ПРЛ в сыворотке крови больных с НАГ с макроаденомой все еще превышал контрольные значения на 16,1%

(р<0,05) и восстановился лишь только через 24 месяца лечения. Несмотря на существенную разницу в изменении уровня ПРЛ в сыворотке крови больных с НАГ с макроаденомой после 12 месяцев терапии каберголином между 1-й и 2-й группами после 24 месяцев лечения не выявлено статистически значимых различий в содержании изучаемого гормона. По-видимому, это обусловлено тем, что после 24 ме-

сяцев терапии в 1-й группе у 5 (16,1%) пациентов и во 2-й группе у 3 (9,7%) больных с НАГ с макроаденомой еще сохранялся высокий уровень ПРЛ, превышающий контрольные значения соответственно на 16,6 и 12,8% (p<0,05), что, естественно, влияло на статистические показатели в сравниваемых группах (табл. 1).

Таблица 1 Уровень гормонов гипофиза в сыворотке крови у больных НАГ с микро- и макроаденомой в разные сроки лечения малыми (числитель) и большими (знаменатель) дозами каберголина, М±т

Гописи			L'ayımı a u		
Гормон	до лечения	через 6 мес.	через 12 мес.	через 18 мес.	Контроль
ФСГ	13,1±0,69 12,9±0,71	11,4±0,63 11,5±0,60	11,0±0,66 11,1±0,68	11,3±0,65 11,4±0,63	12,6±0,71
ЛГ	<u>5,1±0,26</u> 4,9±0,28	4,2±0,25 4,1±0,29	3,9±0,26 4,0±0,27	4,1±0,23 3,9±0,26	7,8±0,27
ПРЛ	8,1±4,33 9,5±1,70	7,2±4,29 7,8±3,80	6,6±4,10 7,1±4,61	6,4±4,52 6,3±4,92	18,6±50,8
ТТГ	2,3±0,14 2,4±0,13	2,2±0,11 2,3±0,12	2,3±0,13 2,5±0,12	2,1±0,13 2,3±0,14	2,2±0,14
АКТГ	37,4±2,31 37,9±2,40	38,1±2,26 38,0±2,28	38,3±2,30 38,2±2,19	38,1±2,34 38,3±2,21	38,1±2,82
СТГ	8,1±0,43 8,2±0,42	8,2±0,40 8,2±0,36	8,1±0,44 8,3±0,41	8,3±0,42 8,2±0,39	8,3±0,45
Гонглан		Макроаде	нома, n=62		
Гормон	до лечения	через 6 мес.	через 12 мес.	через 18 мес.	Контроль
ФСГ	9,8±0,78 8,7±0,74	9,9±0,64 9,6±0,60	10,4±0,66 10,6±0,63	10,5±0,63 10,9±0,71	12,6±0,71
ЛГ	3,2±0,30 3,0±0,26	3,6±0,28 4,6±0,30	3,9±0,25 5,6±0,27	3,6±0,26 5,7±0,27	7,8±0,27
ПРЛ	30,8±6,89 ^{a6} 31,5±6,03 ^{a6}	30,3±5,43 ^{a6} 16,1±1,12 ^{a6}	<u>30,3±1,85</u> аб 5,9±52,36 ^{6в}	17,6±3,77 ^B 5,5±0,41 ^B	18,6±50,8
ТТГ	2,4±0,13 2,3±0,15	2,3±0,15 2,2±0,14	2,3±0,13 2,4±0,11	2,2±0,14 2,2±0,13	2,2±0,14
АКТГ	37,6±2,26 36,3±2,36	37,9±2,23 36,5±2,91	38,2±2,12 37,2±2,15	38,1±2,25 37,6±2,29	38,1±2,82
СТГ	4,3±0,40 5,1±0,44	4,7±0,38 5,5±0,35	4,8±0,41 5,9±0,39	2,8±0,40 8,8±0,41	8,3±0,45

Примечание. а - p<0,05, б - p<0,01, в - p<0,001 по сравнению с контролем.

При изучении показателей, характеризирующих проапоптотические процессы в крови у больных с НАГ обеих групп установлено их существенное увеличение, но большей степени у больных с макроаденомой. У больных с НАГ с микроаденомой до лечения содержание растворимых в сыворотке крови маркеров апоптоза превышали аналогичные показатели в контроле: р53, Bcl-2 и ФНО-α в 1-й и 2-й группах в среднем на 25,4, 26,0 и 38,3% (р<0,01), а у больных с макроаденомой – на 43,1, 47,2 и 59,5% (р<0,001) (табл. 2). То есть у больных с макроаденомой содержание факторов апоптоза р53, Bcl-2 и ФНО-α было

значительно выше, чем в сыворотке крови у больных с НАГ с микроаденомой соответственно на 14,1, 17,2 и 15,4% (p<0,05). Это свидетельствует о том, что у больных с НАГ микроаденомой и с макроаденомой запущен проапоптотический механизм.

У больных с НАГ с макроаденомой этот механизм апоптоза более выражен, чем у больных с микроаденомой. Возможно, запуск проапоптотического процесса происходит по рецепторному пути, о чем свидетельствуют данные мобилизации всех трех связанных между собой ядерных, митохондриальных и неядерных проапоптотических факторов.

Очевидно, важным фактором в этом процессе занимает ФНО-а, который при активации увеличивает в клетках активные формы кислорода, ведущих к усилению процесса фосфорилирования р53, а также накоплению циклинзависимых киназ, к обеспечивающих интенсификацию образования активной формы р53 [20]. В ответ на увеличение р53 в клетках опосредовано увеличивается содержание белков, в том числе Bcl-2 [18,19].

Для подтверждения, что эти процессы взаимосвязаны, нами проведен корреляционный анализ между изучаемыми показателями. Установлено, что увеличение параметра ΦΗΟ-α связано с увеличением показателя p53 (r=0,73; p<0,01) и Bcl-2 (r=0,75; p<0,01), а p53 с Bcl-2 были еще больше связаны – r=0,86 (p<0,001). Следовательно, полученные нами данные указывают на взаимосвязанность этих процессов, обеспечивающих нарушение взаимодействия транскрипционных факторов с ДНК у больных с НАГ.

Длительный прием больными НАГ каберголина способствовало выраженному снижению всех изучаемых факторов апоптоза. У больных 1-й и 2-й групп с микроаденомой показатели апоптоза-p53 и Bcl-2 были в основном в пределах контроля уже через 6-12 месяцев лечения и удерживались на этом уровне вплоть до 24 месяцев терапии, а ФНО-α – только к 24-му месяцу терапии каберголином.

Вместе с тем у больных с макроаденомой восстановление уровня показателей апоптоза зависело от дозы назначаемого каберголина. У больных 2-группы, принимавших большие дозы каберголина, показатели апоптоза p53, Bcl-2 и ФНО-α восстановились через 24 недели лечения, а у больных 1-й группы с малой дозой препарата, несмотря на явно выраженную тенденцию к снижению изучаемых показателей, они всё еще после 24 месяцев лечения статистически достоверно находились выше контроля соответственно на 18,5 (р<0,05), 14,5 (р<0,05) и 22,5% (р<0,05). Следовательно, стимулятор Д2-рецепторов каберголин одновременно оказывает влияние на процессы апоптоза в организме больных с НАГ, характерной особенностью которого является его влияние на снижение экспрессии p53, Bcl-2 и ΦHO-α.

Однонаправленное снижение показателей апоптоза при действии больших и малых доз каберголина и более выраженное уменьшение экспрессии р53, Bcl-2 и ФНО-α при длительном действии как и малых, так и больших доз препарата у больных с НАГ с микро- и макроаденомой свидетельствуют о важности процесса апоптоза в патогенезе НАГ и возможность его регулирования в зависимости от тактики выбора дозы препарата и длительности его приёма.

Следует подчеркнуть, что в группах больных с НАГ с макроаденомой, по данным МРТ-исследований, при длительном назначении малых доз (24 мес.) и больших доз каберголина в течение 12 месяцев отмечается снижение размеров опухоли на 0,2±0,001 мм (p<0,05) по сравнению с данными до лечения. Это свидетельствует о снижении пролиферативных процессов в опухолевой ткани гипофиза.

Уровень маркёров апоптоза в сыворотке крови у больных НАГ с микрои макроаденомой в разные сроки лечения малыми и большими дозами каберголина, М±т

Макроаденома 1-я гр., n=31 (малые дозы каберголина) 6 мес. 12 мес. 24 мес. P53 0,90±0,013 0,87±0,014 0,77±0,012 Bcl-2 6,61±0,066 6,10±0,062 5,63±0,065 ФНОα 46,7±0,92 40,6±1,03 37,5±1,31 VEGF 158,5±2,23 152,6±2,22 146,7±2,24 VEGFR2 3,21±0,047 3,16±0,043 3,04±0,053
Μαρκερ 6 мес. 12 мес. 24 мес. P53 0,90±0,013 0,87±0,014 0,77±0,012 Bcl-2 6,61±0,066 6,10±0,062 5,63±0,065 ΦHOα 46,7±0,92 40,6±1,03 37,5±1,31 VEGF 158,5±2,23 152,6±2,22 146,7±2,24 VEGFR2 3,21±0,047 3,16±0,043 3,04±0,055
6 мес. 12 мес. 24 мес. P53 0,90±0,013 0,87±0,014 0,77±0,012 Bcl-2 6,61±0,066 6,10±0,062 5,63±0,065 ΦHOα 46,7±0,92 40,6±1,03 37,5±1,31 VEGF 158,5±2,23 152,6±2,22 146,7±2,24 VEGFR2 3,21±0,047 3,16±0,043 3,04±0,055
Bcl-2 6,61±0,066 6,10±0,062 5,63±0,065 ΦHOα 46,7±0,92 40,6±1,03 37,5±1,31 VEGF 158,5±2,23 152,6±2,22 146,7±2,24 VEGFR2 3,21±0,047 3,16±0,043 3,04±0,055
ΦHOα 46,7±0,92 40,6±1,03 37,5±1,31 VEGF 158,5±2,23 152,6±2,22 146,7±2,24 VEGFR2 3,21±0,047 3,16±0,043 3,04±0,055
VEGF 158,5±2,23 152,6±2,22 146,7±2,24 VEGFR2 3,21±0,047 3,16±0,043 3,04±0,055
VEGFR2 3,21±0,047 3,16±0,043 3,04±0,055
0 04.64
2-я гр., n=31 (большие дозы каберголина)
P53 0,91±0,015 0,80±0,013 ⁶ 0,67±0,016
Bcl-2 6,25±0,048° 5,81±0,052 ⁶ 5,20±0,054
ΦHOα 44,2±1,18 35,6±0,96 ⁶ 31,8±1,08 ⁶
VEGF 155,4±2,75 148,7±2,74 138,5±2,65
VEGFR2 3,19±0,065 3,11±0,063 2,88±0,056
Микроаденома
1-я гр., n=34 (малые дозы каберголина)
P53 0,77±0,0091 0,70±0,010 0,69±0,009
Bcl2 5,92±0,053 5,51±0,052 4,96±0,03
ΦHOα 41,3±0,76 38,1±1,43 36,4±1,05
VEGF 149,3±2,75 144,8±2,88 139,6±2,0
VEGFR2 3,08±0,049 2,98±0,036 2,91±0,03
2-я гр., n=31 (большие дозы каберголина)
P53 0,72±0,012 ⁶ 0,69±0,014 0,68±0,01
Bcl2 5,59±0,066 ⁶ 4,93±0,033 ^a 4,84±0,07
ΦHOα 40,8±1,16 37,2±1,29 32,1±1,37
VEGF 147,5+3,19 141,7±1,92 136,8±2,5
VEGFR2 3,03±0,035 2,94±0,025 2,87±0,05

Примечание. a - p < 0.05, 6 - p < 0.01, 8 - p < 0.001 no сравнению с данными пациентов 1-й группы.

Нами также выявлены корреляции у больных с НАГ с макроаденомой между увеличенным показателем ПРЛ и р53 (r=0,16; P>0,1), ПРЛ и Bcl-2 (r=0,14; р>0,1), но вместе с тем существенное различие с ФНО-α (r=0,73; p<0,05). После 24 месяцев лечения, несмотря на отсутствие различий между опытными группами больных с НАГ с макроаденомой при назначении больших и малых доз каберголина, сохраняется четкая прямая корреляция между параметром ПРЛ и показателями апоптоза – ФНО-α (r=0,78 и 0,80; p<0,01 и p<0,001) и ее отсутствие с параметром проапоптоза p53 (r=0,15 и 0,28; p>0,1) и антиапоптоза Bcl-2 (r=0,19 и 0,23; p>0,1). Сохранение корреляции между параметром ПРЛ и фактором апоптоза ФНО-α и отсутствием связи с p53 и Bcl-2 у больных с НАГ с макроаденомой даже после 24 месяцев лечения большими и малыми дозами каберголина свидетельствует о недостаточном защитном эффекте каберголина от апоптоза и, возможно, имеет принципиальное значение в отдельных случаях для прогрессирования процесса и определяет необходимость продолжения поиска более эффективных средств коррекции выявленных функционально-метаболических нарушений у больных с НАГ.

Таким образом, у больных НАГ как малые, так и большие дозы каберголина оказывают существенный позитивный эффект, направленный на снижение пролиферативных процессов в гипофизе. Можно полагать, что это достигается, за счет снижения всех изучаемых показателей апоптоза – р53, Bcl-2 и ФНО-а. Возможно, что увеличение Bcl-2 у больных с НАГ является мощным механизмом сдерживания роста р53 и ФНО-а, что определяет характер проапоптотических процессов, прогрессирования заболевания. Возможно, именно с этим механизмом связано восстановление до контрольных значений показателей р53 и ФНО-а у больных с НАГ через 12 месяцев назначения каберголина больным с микроаденомой и больших доз через 24 месяца – с макроаденомой.

Значительное место в опухолевой трансформации в тканях гипофиза, по-видимому, занимает ФНО-α. У больных с НАГ иммунореактивность индуктора апоптоза ΦΗΟ-α проявляется наличием статистически значимой корреляционной связи с р53 и Bcl-2, гормоном гипофиза ПРЛ как с микро-, так и с макроаденомой. Проапоптотический белок Bcl-2 такую связь с ПРЛ не имел. Каберголин (как малая, так и большая доза) не влиял (в конце 24 мес. терапии) на связь ФНО-α с ПРЛ, а также с p53 и Bcl-2, что в большей степени свидетельствует о том, что этот препарат не блокирует процесс апоптоза, а действует на этот процесс через другие механизмы, оказывающие антипролиферативный эффект у больных с НАГ с микро- и макроаденомой. Выявленные сдвиги в крови факторов апоптоза до и в динамике лечения больных с НАГ с микро- и макроаденомой указывают не только на их связь в патогенезе заболевания, но и на возможность использования их для дифференцированной диагностики и прогнозирования заболевания, оценки эффективности проводимой терапии больных НАГ.

Выводы

1. У больных с НАГ с микроаденомой нормальный уровень гипофизарных гормонов ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, АКТГ и СТГ сочетается со статистически достоверно высоким уровнем растворенных в сыворотке крови маркеров апоптоза р53, Bcl-2 и ФНО-α. А у больных с макроаденомой имеется более высокая экспрессия растворимых в сыворотке крови марке-

ров апоптоза, чем у больных с микроаденомой, согласуется с повышенным содержанием ПРЛ.

- 2. Низкие дозы каберголина (0,4-0,6 мг/нед.) являются эффективными в отношении восстановления до контрольных значений высоких показателей апоптоза, через 12 месяцев лечения у больных с микроаденомой и недостаточно эффективными по отношению ПРЛ и факторов апоптоза у больных с макроаденомой даже после 24 месяцев терапии.
- 3. Большие дозы каберголина (1,0-3,0 мг/нед.) восстанавливают до контрольных значений показатели р53, Bcl-2 и ФНО- α у больных с микроаденомой, а также уровень ПРЛ, факторы апоптоза через 12 месяцев терапии у больных с макроаденомой.
- 4. Выявлена четкая корреляционная связь (r) Пирсона между показателем ПРЛ и фактором ФНО- α и отсутствие с параметрами апоптоза p53, Bcl-2 до и после терапии малыми и большими дозами каберголина, что указывает на иммунозависимую регуляцию апоптоза, иммунореактивность тканей к ФНО- α и причастности ее к активации апоптоза при формировании НАГ, а также недостаточном влиянии каберголина на индуцированный ФНО- α апоптоз.

Литература

- 1. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Арх. пат. 2016. №1. С. 51-60.
- 2. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. Москва; Тверь: Триада, 2017. 368 с.
- 3. Лапшина А.М., Абросимов А.Ю., Марова Е.И. Клиническая и морфофункциональная характеристика опухолей, продуцирующих адренокортикотропный гормон // Пробл. эндокринол. 2018. №4. С. 49-54.
- 4. Лузикова Е.М., Ефимова О.А. Реакция Bcl-2-позитивных клеток селезенки на введение глюкокортикоидов // Бюл. экспер. биол. и медицины. 2019. №2. С. 220-224.
- 5. Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Гиперпролактинемическое состояние: клиника, диагностика, лечение // Врач. 2019. №1. С. 10-14.
- 6. Погорелов В.М., Козинец Г.И. Морфологические маркеры пролиферации и апоптоза опухолевых клеток// Гематол. и трансфузиол. 2018. №4. С. 15-20.
- 7. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б. и др. Роль NF-КВ, р53 и р21 в регуляции ФНО- α -опосредованного апоптоза лимфоцитов // Бюл. экспер. биол. и медицины. 2016. №1. С. 50-56.
- 8. Aschkenazi S. Differential regulation and function of the fas/fas-L ligand in human trophoblast cells // Boil. Reprod. 2015. Vol. 66, N° 6. P. 1853-1861.
- 9. Brian R., Gastman B.R. Apoptosis and its clinical impact // Head Neck. 2017. Vol. 6. P. 409-425.
- $10.\ Calao\ A.,\ Disarno\ A.M.,\ Sarnacchiaro\ F.\ et\ al.\ Prolactinomas resistant to standart dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment // J.\ Clin.\ Endocrinol.\ Metab. 2017. –V ol.\ 82. P.\ 876-880.$
- 11. Chae G.A., Park K.W., Kim H.S., Oh B. H. Nitric oxide-induced apoptosis is mediated by Bax/Bcl-2 gene expression, transition of cytochrome c, and activation of caspage-3 in rat vascular smooth muscle cells // Clin. Chim. Acta. 2014. Vol. 341. –P. 83-91.
- 12. Chung E.Y., Kim S.Y., Ma X.Y. Regulation of cytokine production during phagocytosis of apoptotic cell // Cell. Res. 2006. Vol. 16. P. 154-161.
- 13. Delgrenge E., Donchier Y., Colao A. et al. Prolactinomas apparently resistant to guinagolide responds to cabergoline therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 82. P. 2755-2756.

- 14. Ho P.K., Hawkins C.Y. Mammalian initiator apoptotic caspases // FEBS Lett. 2015. Vol. 272. P. 5436-5453.
- 15. Moll U.M., Zaika A. Nuclear and mitochondrial apoptotic pathways of p53// FEBS Lett. 2017. Vol. 493. P. 65-69.
- 16. Molitch M.E. Medical treatment of prolactinomas // Endocrinol. Metab. Clin. North Amer. 2019. Vol. 28. P. 143-169.
- 17. Terradios O., Pollicino T., Lecoeur H. P53-independent apoptotic effects of hepatitis B virus HBx protein in vivo and in vitro // Oncogene. 2018. Vol. 17 (16). P. 2115-2123.
- 18. Van Delft M.F., Huang D.C. How the Bcl-2 family of proteins interact to regulate apoptosis // Cell. Res. 2016. Vol. 16. P. 203-213.
- 19. Webster Y., Piscitelli G., Polli A. et al. Dose-dependent suppression of gerum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo contro; ed, double blind multicentre study // Clin. Endocrinol. 2017. Vol. 37. P. 534-541.
- 20. Yan N., Shi Y. Mechanisms of apoptosis through structural biology // Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 2015. Vol. 21. P. 35-56.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ КАБЕРГОЛИНА В ДИНАМИКЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ И РАСТВОРИМЫХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ С НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

Халимова З.Ю., Холова Д.Ш.

В крови, полученной от 127 больных с НАГ, установлено высокое содержание маркеров апоптоза р53, ВсІ-2 и ФНО-α. Каберголин, назначаемый в больших дозах, более эффективнее и раньше восстанавливал маркеры апоптоза в крови больных, чем малые дозы препарата.

Ключевые слова: неактивная аденома гипофиза, каберголин, ростовые факторы, маркёры апоптоза.



134 ISSN 2181-7812 www.tma-journals.uz

ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН АКТГ ГА БОҒЛИҚ КУШИНГ СИНДРОМИ (КЛИНИК ҲОЛАТ)

Халимова З.Ю., Кайыпназарова Г.Б., Мирсаидова У.А., Жабборова Г.М., Эргашова Ш.Э.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ АКТГ-ЗАВИСИМОГО СИНДРОМА КУШИНГА, ОСЛОЖНЕННОГО ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМОМ

Халимова З.Ю., Кайыпназарова Г.Б., Мирсаидова У.А., Жабборова Г.М., Эргашова Ш.Э.

A CASE OF PRACTICE: ACTH-DEPENDENT CUSHING SYNDROME OF COMPLICATED PANHYPOPITUITARISM

HalimovaZ.Yu., Kayipnazarova G.B., Mirsaidova U.A., Jabborova G.M., ErgashovaSh.E.

ССВ Академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий амалий тиббиёт эндокринология маркази

Описан пациент с АКТК-зависимым синдромом Кушинга, осложненным пангипопитуитаризмом. Авторы стали свидетелями случая пангипопитуитаризма, который редко встречается при синдроме Кушинга. У пациента развился пангипопитуитаризм из-за неадекватной коррекции гормонов надпочечника и других эндокринных желез после гипофизэктомии. Это, в свою очередь, привело к рецидиву недостаточности надпочечников, а также к развитию хронической сердечной недостаточности и ятрогенного лекарственного синдрома Кушинга с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: АКТГ-зависимый синдром Кушинга, состояние после операции, пангипопитуитаризм.

This scientific article talks about a patient with ACTH-dependent Cushing's syndrome complicated by panhypopituitarism. The authors witnessed a case of panhypopituitarism, which is rare in Cushing's syndrome. The patient developed panhypopituitarism due to inadequate correction of hormones of the adrenal gland and other endocrine glands after hypophysectomy. This, in turn, led to a relapse of adrenal insufficiency, as well as the development of chronic heart failure and iatrogenic drug Cushing with a high risk of cardiovascular disease.

Key words: ACTH-dependent Cushing's syndrome, state after operation, Panhypopituitarism.

КТГга боғлиқ Кушинг синдроми - оғир ней-**А**роэндокрин касаллик бўлиб, гипофиз бези ўсмасидан адренокортикотроп гормон (АКТГ) ининг сурункали гиперпродукцияси натижасида келиб чиқади ва АКТГ нинг буйрак усти безини узлуксиз стимуллаши натижасида кортизол гормонини сурункали кўп ишлаб чиқарилишига сабаб бўлиб, эндоген гиперкортизолизм холатини юзага келтиради [1,3,5,7]. Хозирги вақтда АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми (КС) ни консерватив, хирургик ва нур ёрдамида даволаш усуллари мавжуд бўлиб, ўсимтани трансназал эндоскопик аденомэктомия йўли билан олиб ташлаш даволашнинг самарали усули хисобланади [2-4,6]. Хирургик даво бошқа даво усулларига нисбатан бемор соғлиғи учун хавфсиз ва самарали хисобланади. Гипофиз аденомэктомиясида - беморда операция вактидаги ва операциядан кейинги асоратлар нисбатан кам кузатилади (0-1%) [2,4,8,10]. Операциядан кейин касаллик ремиссияси хирург махоратига ва ўсимта тўкимасини тўлик олиб ташлаш имкониятига боғлиқ. АКТГ га боғлиқ КС ни даволаш қуйидаги мақсадга эришишни кўзда тутади: касаллик симптомларининг йўқолиши; кортизол миқдори ва унинг циркад ритмининг меъёрлашуви; янги ҳосиланинг олиб ташланиши, ўсимта ўлчамининг кичрайиши ёки унинг ўсишдан тўхташи; қайталаниш эҳтимоли паст бўлганида гипофизнинг гормонал фаолиятини сақлаб қолиш.

Ўрганиш мақсади: амалиётимизда учраган пангипопитуитаризм билан асоратланган АКТГга боғлиқ Кушинг синдромли аёлда касаллик кечишини изоҳлаш.

Тадқиқот манбаи ва усуллари

Бизнинг кузатувимизда РИИАТЭМ нейроэндокринология бўлимида стационар шароитда турли нейроэндокрин бузилишлар билан асоратланган АКТГга боғлиқ бўлган Кушинг синдромли бемор (1974 йилда туғилган) бўлган.

Беморга қуйидаги комплекс текширувлар ўтказилди:

- бемордаги субъектив ва объектив ўзгаришларни бахолаш;
- беморнинг касаллик ва ҳаёт анамнез маълумотлари йиғиш;
- антропометрик кўрсаткичлар: бўй узунлиги, тана вазни ўлчаниб, тана масса индекси (ТМИ) ёки Кетле индекси формула бўйича ТМИ (кг/м²) = (тана вазни, кг)/(бўй узунлиги, м²) хисобланди ва ЖССТ (1997) стандартларига асосланиб семизлик даражаси бахоланди;
- лаборатор текширувлар: умумий клиник (умумий қон ва сийдик анализи), биохимик (АЛТ, АСТ, билирубин, коагулограмма, ПТИ, липид спектри, қондаги электролитлар миқдори, қондаги глюкоза миқдори), гормонал анализлар (АКТГ, СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, пролактин, қондаги ва суткалик сийдикдаги кортизол миқдори);

- инструментал текширувлар: юрак электрокардиографияси (ЭКГ), турк эгари соҳаси магнит-резонанс томографияси (МРТ), буйрак усти безининг мультиспирал магнит томографияси (МСКТ), суякларнинг минерал зичлигини денситометрия орқали баҳолаш.

Барча текширувлар беморнинг барча мурожаатларида амалга оширилди.

Текширув натижалари ва ўзгаришлар муҳокамаси. Шикоятлари: Кучли ҳолсизликка, ўрнидан турганда ҳушни йўҳотишга, бош айланишига, иштаҳасизликка, тез чарчаш, бош оғриғига, тери қуруҳлашуви ва юпҳалашувига, соч тўкилишига, танада майда ҳон ҳуйилишларга, оёҳларидаги оғриҳларга, ҳон босимининг тушиб кетишига, оёҳларидаги шишга.

Касаллик тарихи: Бемор ўзини 2007 йилдан буён касал деб хисоблайди. Касаллигини ўтказган бош мия жарохати (2002-йил) билан боғлайди. 2000йилда туғруқдан кейинги бачадон ампутацияси ва чап томонлама аднексэктомия килинган. Касаллиги бош оғриғи, қон босимининг кўтарилиши, кўриш ўткирлигининг пасайиши, ташки кўринишнинг ўзгариши (ойсимон юз, қорин катталашуви ва терида стриялар пайдо бўлиши, семириш) билан бошланган. Невропатолог тавсияси билан муолажалар олган самараси бўлмаганлиги сабабли бош мия МРТ текшируви буюрилган. Гипофиз аденомаси аниқланиб АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми тасдиқланган ва 2008 йилда Англияда 2 босқичли транссфеноидал тотал гипофизэктомия амалиёти бажарилган, бемор ахволи яхшиланган. Ўринбосар гормонал терапия кортеф 30 мг ва L-тироксин 50 мкг фонида 5-6 йил давомида ремиссияда юрган. 2013, 2014, 2016, 2018 йилларда беморда қон босими пасайиши 70/50, 90/60 мм сим. уст. ва бирнеча бор хушдан кетиш холатлари кузатилган.

Бемор давога қушимча равишда врач маслаҳатисиз преднизолон қушган. Операциядан кейинги 10 йил давомида эндокринолога мурожаат қилмаган, препаратларни назоратсиз юқори дозада ичганлиги сабабли беморда қон босими тушиб кетишига қарамасдан қайта кушингоид белгилар пайдо булган.

Аҳволи ёмонлашганлиги учун 2018-йил феврал ойида РИИАТЭМ нейроэндокринология бўлимига мурожаат қилган ва регуляр даволаниб келади.

Объектив кўрикда: умумий аҳволи ўрта оғирликда, эс-ҳуши аниқ, саволларга тўла жавоб беради. Тана тузилиши гиперстеник типда тузилган. Юзи ойсимон кўринишда, ёноқ ва оғиз-бурун учбурчагида тошмалар мавжуд. Бемор танасига нисбатан оёқ-қўллари озғин.

1-жадвал Антропометрик кўрсаткичлар ўзгаришлари

Кўрсат- кичлар	20.02. 18 й.	02.10. 18 й.	29.01. 19 й.	29.05. 19 й.
Бўй узунлиги	160	160	159,4	159
Тана вазни	81	75	74	74
ТМИ	31,6	29,3	29,1	28,6

Териси қуруқ, юпқалашган, танада тарқоқ майда қон қуйилишлар мавжуд. Қоринда, соннинг ички юзасида тўқ бинафша рангдаги стриялар мавжуд. Тери ости ёғ қавати асимметрик ривожланган: юзда, бўйин соҳаси, кўкрак қафаси ва қоринда яхши рижланган, оёқ ва қўлларда кам. Нафас олиши бурун орқали, эркин. Ўпкасида везикуляр нафас эшитилади. Юрак тонлари бўғиқлашган, ритмик. Бемор қон босими ва томир уриш кўрсаткичлари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал Бемор қон босими ва томир уриш кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	20.02. 18й.	02.10. 18 й.	29.01. 19 й.	29.05. 19 й.
Систолик қон босими, мм сим. уст.	170	160	160	150
Диастолик қон бо- сими, мм сим. уст.	100	90	90	90
Пулс	78	76	80	78

Тили нам, оқиш караш билан қопланган. Қорин юмшоқ, тери ости ёғ қавати ҳисобига катталашган. Пайпаслаганда юмшоқ оғриқсиз. Туртки симптоми икки томонлама манфий. Диурез оғриқсиз, мустақил. Ич келиши қабзиятга мойил.

Бемор лаборатор ва инструментал текширувлардан ўтказилди.

3-жадвал

Лаборатор кўрсаткичлар ўзгаришлари

Кўрсаткичлар	20.02.18 й.	02.10.18 й.	29.01.19 й.	29.05.19 й.	Норма
Кортизол	135	140,1	128	102,1	260-720 нмоль/л
Сийдикдаги кортизол	23	30	24	20,5	38-208, ўртача 144 нмоль/л
АКТГ	10,5	10,1	8	8,1	<50 нг/мл, оралиқ 15,0 нг/мл
ТТГ	0,1	0,15	0,1	0,25	0,27-4,0 ммЕ/мл
Т4 (эркин)	0,45	0,5	0,35	0,55	0,93-2,0 нг/дл
ЛГ	3,5	7	4,5	2,8	8-40 МЕ/л
ФСГ	6,8	5,7	4,9	3,6	≥20 МЕ/л
Прогестерон	0,035	0,04	0,05	0,04	0,06-1,6 нг/мл
Эстрадиол	11,7	10,5	9,8	10,9	15-75 пг/мл
HbA1c	4,5%	4,3	4,8	4,9%	4,5-6,7%
Калций	1,86	2,05	2,09	2,14	2,2-2,6 ммоль/л

Инструментал текширув ва тор мутахассислар кўруви натижалари:

ЭКГ: Синусли тахикардия ЮҚС -100 та мин. Чап қоринча деворида дистрофик ўзгаришлар.

МРТ: Гипофиз аденомэктомияси бўйича операциясидан кейинги ҳолат. Бош мия ярим шарлар атрофияси. Калла ичи гипертензияси.

Денситометрия: Остепороз (Т-критерий (-2,5); Z-критерий (-2,7))

Кардиолог консультацияси: Юрак ишемик касаллиги. Стабил зуриқиш стенокардияси. ФС II. Сурункали юрак етишмовчилиги 2а даража, ФС 2 (NYHA буйича).

Бемор шикоятлари, объектив ўзгаришлар, ўтказилган текширув натижаларига асосланиб куйидаги ташхис кўйилди:

Асосий: АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми. Операциядан кейинги холат (транссфеноидал тотал гипофизэктомия 2008 й.).

Асорати: Пангипопитуитаризм. Иккиламчи гипокортицизм. Иккиламчи гипотиреоз. Иккиламчи остеопороз.

Хамрох: Иккиламчи аменорея (бачадон ампутацияси ва чап томонлама аднексэктомия 2000 й.). Бош мия жароҳатидан кейинги гипертензион энцефалопатия (2002 й.). Юрак ишемик касаллиги. Стабил зўриқиш стенокардияси ФС ІІ. Сурункали юрак етишмовчилиги ІІА даража, ФС ІІ (NYHA бўйича).

Хулоса

Одатда Кушинг синдромига пангипопитуитаризм хос эмаслиги сабабли операциядан кейин беморларга ўринбосар гормонал терапия мақсадида фақат глюкокортикостероидлар тавсия қилинади.

Юқорида қайд қилинган ҳолатда Кушинг синдромида кам учрайдиган пангипопитуитаризм шоҳиди бўлдик, бу шифокор ва бемордан қўшимча билим ҳамда тажриба талаб қилади. Чунки буйрак усти бези етишмовчилиги тўлиқ компенсация қилинмаса бошқа троп гормонлар фаолиятини адекват баҳолаб бўлмайди.

Биз кузатган беморда гипофизэктомиядан кейин буйрак усти ва бошқа эндокрин безлар фаолияти адекват коррекция қилинмаганлиги сабабли пангипопитуитаризм ривожланиши яққол намоён бўлган. Ўз навбатида бу буйрак усти бези етишмовчилигининг кризли кечувига сабаб бўлиб, юқори кардиоваскуляр хавф билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилиги ва ятроген медикаментоз кушингоид қолатни ривожлантирган.

Адабиётлар

1. Findling J.W., Raff H. Diagnosis of endocrine disease: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome) //

- Europ. J. Endocrinol. 2017. Vol. 176, №5. P. R205-R216.
- 2. Koutourousiou M., Winstead W.I. Endoscopic Endonasal Surgery for Remission of Cushing Disease Caused by Ectopic Intracavernous Macroadenoma: Case Report and Literature Review // Wld Neurosurg. 2017ω Vol. 98. P. e5-e10.
- 3. Kuan E.C., Yoo F., Kim W. et al. Anatomic Variations in Pituitary Endocrinopathies: Implications for the Surgical Corridor // J. Neurol. Surg. B Skull. Base. 2017. Vol. 78, №2. P. 105-111. doi: 10.1055/s-0036-1585588.
- 4. Lambert J.K., Goldberg L., Fayngold S. et al. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98, №3. P. 1022-1030.
- 5. Lindsay J.R., Oldfield E.H., Stratakis C.A., Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery // J. Clin. Endocrinol. Metab. − 2011. − Vol. 96, №7. − P. 2057-2064.
- 6. Lonser R.R., Wind J.J., Nieman L.K. et al. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's diseas // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98, №3. P. 892-901.
- 7. Melo-Leite A.F., Elias P.C., Teixeira S.R. et al. Adrenocortical neoplasms in adulthood and childhood: distinct presentation. Review of the clinical, pathological and imaging characteristics // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 30, N° 3. P. 253-276
- 8. Prete A., Corsello S.M., Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 8, $N^{\circ}3$. P. 33-48.лшг
- 9. Romanholi D.J., Machado M.C., Pereira C.C. et al. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2008. Vol. 69, Nº1. P. 117-122.
- 10. Santos A., Crespo I., Aulinas A. et al. Quality of life in Cushing's syndrome // Pituitary. 2015. Vol. 18, №2. P. 195-200.

ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН АКТГ ГА БОҒЛИҚ КУШИНГ СИНДРОМИ (КЛИНИК ХОЛАТ)

Халимова З.Ю., Кайыпназарова Г.Б., Мирсаидова У.А., Жабборова Г.М., Эргашова Ш.Э.

Илмий мақолада амалиётда учраган пангипопитуитаризм билан асоратланган АКТГга боғлиқ Кушинг синдромли аёлда касаллик кечиши изоҳланган. Муаллифлар Кушинг синдромида кам учрайдиган пангипопитуитаризм шоҳиди бўлишган. Беморда гипофизэктомиядан кейин буйрак усти ва бошқа эндокрин безлар фаолияти адекват коррекция қилинмаганлиги сабабли пангипопитуитаризм ривожланиши яққол намоён бўлган. Ўз навбатида бу буйрак усти бези етишмовчилигининг кризли кечувига сабаб бўлиб, юқори кардиоваскуляр хавф билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилиги ва ятроген медикаментоз кушингоид ҳолатни ривожлантирган.

Калит сўзлар: АКТГга боғлиқ Кушинг синдром, операциядан кейинги холат, пангипопитуитаризм.



ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ АКРОМЕГАЛИИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Холикова А.О, Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М.

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ РЕГИСТРИ МАЪЛУМОТЛАРИГА КЎРА АКРОМЕГАЛИЯ АСО-РАТЛАРИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ ЁШ ВА ЖИНСГА ДОИР ХУСУСИЯТЛАРИ

Холикова А.О., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М.

AGE-SEX PECULIARITIES OF ACROMEGALY COMPLICATIONS AS PER THE NATIONAL REGISTER OF UZBEKISTAN

Kholikova A.O., Khalimova Z.YU., Safarova Sh.M.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Ушбу оғир, сурункали касалликнинг асоратларини ўз вактида ташхислаш ва даволаш узоқ муддатли ижобий натижаларини таъминлаш учун мухимдир. Муаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқотларнинг мақсади Ўзбекистон Республикаси худуди бўйича акромегалия билан касалланган беморлар орасида оғир асоратларнинг қайталаниш холатларини ўрганиш, касаллик асоратларининг ривожланиши беморларнинг жинси, ёши ва хасталаниш муддати билан қай даражада боғликлигини ўрганиш хисобланади. Материал ва усуллар: тадқиқот объекти сифатида гипофиз соматотроп аденомаси билан касалланган, 2006-2019 йй. учун (2007 йил 1 январь холати бўйича) Ўзбекистон Республикаси акромегалия регистрига кирган хамда республика эндокринология диспансерларида тизимли назоратга қўйилган 526 та бемор олинган. Барча беморларга умум клиник, гормонал статусни аниқлаш учун радиоиммун, биокимёвий тадқиқотлар, гипоталамо-гипофизар сохрани рентгенологик, КТ/МРТ текшируви, ички аъзолар ва қалқонсимон без УТТ, кўриш ўткирлиги, кўз туби ва кўрув майдонини нейроофтальмологик текшируви ўтказилди. Натижа: ЎзРда акромегалиянинг асоратли шаклларининг қайталаниш холатлари, шу жумладан, эндокрин-метаболик (94,5%) ва суяк-бўғим-нейромушак (87,5%) билан боғлиқ асоратларнинг юкори даражада эканлигини кўрсатди. Беморларнинг ёши ва юрак қон томир тизими, эндокрин, респиратор, СБНМ асоратлари, ўсимталар билан боғлиқ асоратларнинг ривожланиши ўртасида тўғридан-тўғри корреляция мавжудлиги аниқланди. Уз навбатида корреляцион қарамликни ўрганиш шуни кўрсатмокдаки, эркак беморлар ва респиратор асоратлар, шунингдек, аёллар ва ўсимталар шаклидаги асоратлар ўртасида тўғридан-тўғри корреляция мавжудлигинини кўрсатди. Касалликнинг давомийдиги ва ЮКТ, эндокрин, респиратор асоратлар ва ўсимталар ўртасида бевосита тўғридан-тўғри корреляция мавжудлигини кузатиш мумкин. Хулоса: акромегалия асоратларининг ривожланиши нафақат ўсиш гормонининг таъсир кучи, балки касалликнинг давом этиш муддати, беморнинг ёши ва жинси билан боғлиқдир. Ўтказилган тадқиқотлар акромегалия асоратларини ўз вақтида (имкон қадар эрта) аниқлаш ва даволашнинг қанчалик зарур ва мухимлигини кўрсатибгина қолмай, касалликнинг фаоллигини назорат қилиш ва асоратларини даволашга хар томонлама масъулият билан ёндашиш мухимлигини тасдиқлади.

Калит сўзлар: акромегалия, асоратлар даражаси, жинсий фарқлар.

Well-timed diagnosis and treatment of a chronic disease's complications are essential for favorable long-term outcome of the disease. The work was initiated to study incidence of complications among the acromegalics in the Republic of Uzbekistan and associations of the complications with the patients' sex, age and the disease duration. Materials and methods: 526 patients with somatotrophic pituitary adenomas registered in the National Register of Acromegaly within the period from 2006 to 2019 for January 1, 2017 under regular medical check-up at the endocrine dispensaries of the Republic of Uzbekistan. General clinical investigations included radioimmune assays of hormones, biochemical analysis, X-ray and CT/MRI of hypothalamal-pituitary area, ultrasound of inner organs and the thyroid, neuro-ophthalmological study of vision acuity, eye fundus and vision fields. The findings demonstrated that the frequency of the complicated acromegaly forms in the Republic of Uzbekistan is high; endocrine-metabolic (94.5%) and osteo-articular-neuromuscular (82.9%) complications were found to predominate. High direct correlation between age and cardio-vascular, endocrine, respiratory, osteo-articular-neuromuscular complications and neoplasms was found. The study on correlations demonstrated direct correlation between male sex and respiratory complications, as well as between female sex and neoplasms. Direct correlation between the disease duration and cardio-vascular, endocrine, respiratory complications and neoplasms was established. Conclusions: The complications of acromegaly are determined not only by the direct effect of growth hormone, but also by the disease duration, age and sex of patients. Our study confirms the necessity of early identification and timely treatment of acromegaly complications including both disease activity control and all-round approach to the treatment of complications.

Key words: acromegaly, complication rate, gender differences.

кромегалия - это редкое состояние, характе-Аризующееся избытком гормона роста (ГР) и повышенными уровнями инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в подавляющем большинстве случаев в связи с аденомой гипофиза. При неконтролируемости заболевания смертность высока. Восстановление же до нормы вполне возможно посредством адекватного биохимического контроля [3,12,13]. Общая распространённость акромегалии - от 2,8 до 13,7 случая на 100 тыс. человек [1,2,5,6,11,16-18]. Акромегалия может развиваться бессимптомно и, несмотря на достижения в этой области, имеют место значительные задержки в установлении диагноза [8-10]. Ретроспективные эпидемиологические исследования показывают, что установлению диагноза могут предшествовать от 4 до 10 лет активной стадии заболевания [3].

Анализ детерминант летальных исходов показывает, что приблизительно 60% больных акромегалией умирают в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 25% - в связи с заболеваниями дыхательной системы и 15% - в связи различными проявлениями злокачественности [3,4,7,14]. Причиной столь высокой частоты развития осложнений акромегалии на сегодняшний день является поздняя диагностика, неправильный выбор терапии, а в случаях правильной тактики ведения - отсутствие приверженности больных лечению и, соответственно, недостаточное его выполнение [10]. Нет органов и систем в организме, которые не были бы вовлечены в патологический процесс у больных акромегалией, что и обусловливает высокую раннюю инвалидизацию и повышение риска смертности в 4 раза по сравнению со здоровой популяцией и в 2 раза по сравнению с больными с неосложненными формами акромегалии [15]. Своевременный диагноз и лечение осложнений болезни являются важными для обеспечения благоприятного долгосрочного результата для этого хронического заболевания [15]. Поэтому одним из важных моментов является изучение частоты осложнений, их связи с такими факторами как пол, возраст, давность заболевания.

Цель исследования

Изучение частоты осложнений среди больных акромегалией по РУз, а также взаимосвязи развития осложнений заболевания с полом, возрастом больных и давностью болезни.

Материал и методы

Объектом исследования явились 526 больных с соматотропными аденомами гипофиза, которые внесены в регистр акромегалии РУз за период с 2006 по 2019 гг. на 1 января 2007 г. и состоят на диспансерном учете в эндокринных диспансерах РУз. Все больные были осмотрены на местах, на каждого из них заполнена карта регистра. Возраст больных колебался от 18 до 75 лет, средний возраст – 43,9±21 год. Мужчин было 195 (37,07%), женщин – 331 (62,93%).

Проводились общеклинические исследования; радиоиммунное исследование уровня ЛГ, ФСГ, про-

лактина, ТТГ, ГР, ИФР-1, кортизола, тестостерона, эстрадиола, свободного Т4, рентгенологические (прицельный снимок турецкого седла) и компьютерная и/или ядерно-магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ) гипоталамо-гипофизарной области; ультразвуковое исследование внутренних органов и щитовидной железы; нейроофтальмологическое исследование остроты зрения, глазного дна и полей зрения. Для характеристики осложнений акромегалии они были сгруппированы по общепринятой схеме: сердечно-сосудистые осложнения (ССО); эндокринно-метаболические осложнения (ЭМО); респираторные (РО), костно-суставно-нейромышечные осложнения (КСНМО); неоплазии (опухоли толстого кишечника, молочной железы, щитовидной железы или простаты и др.) [3].

Результаты и обсуждение

Данные о частоте осложнений в целом по РУз представлены на рисунке 1.

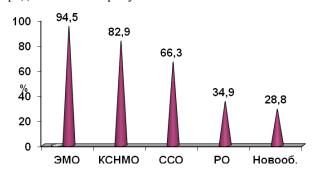


Рис. 1. Частота развития осложнений акромегалии у больных по РУз, %.

Как показали результаты исследования, среди больных акромегалией по РУз наиболее часто встречались эндокринно-метаболические (94,5%) и КСНМО (82,9%). Более половины пациентов страдали сердечно-сосудистыми осложнениями (66,3%). Кроме того, почти у трети пациентов были выявлены респираторные осложнения (34,9%) и новообразования (28,8%). В целом по РУз отмечается высокая частота осложненных форм акромегалии.

Известно, что у взрослых лиц существуют половые различия в секреции ГР. Так, средняя суточная продукция ГР у женщин среднего возраста выше, чем у мужчин того же возраста. Данные о количество осложнений у мужчин (195 больных) и женщин (331 больных) представлены на рисунке 2.

Как показали полученные результаты, у мужчин достоверно чаще встречались ССО (66,5%, p<0,01) и РО (41,8%, p<0,01), тогда как у женщин чаще выявлялись различные неоплазии (34,1%, p<0,001) и КСНМ (82,5%, p<0,01). Изучение корреляционной зависимости показало прямую корреляцию между мужским полом и респираторными осложнениями (r=0,1), а также между женским полом и новообразованиями (r=0,15). Корреляционной зависимости между полом и развитием других осложнений не зарегистрировано.

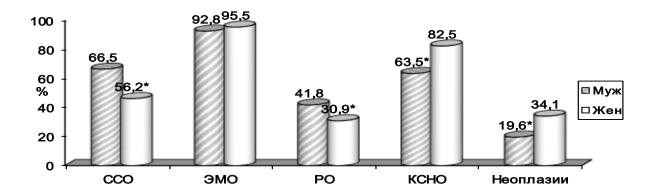


Рис. 2. Развитие осложнений акромегалии в зависимости от пола, %. Примечание. * - по сравнению с женщинами.

Учитывая, что ГР имеет возрастные колебания, мы изучили развитие осложнений в зависимости от возраста больных. Для этого мы разделили больных на

три группы: 10-я группа – 66 больных в возрасте 20-29 лет, 2-я группа – 267 больных в возрасте 30-49 лет, 3-я группа – 193 пациента 50 лет и старше (рис. 3).

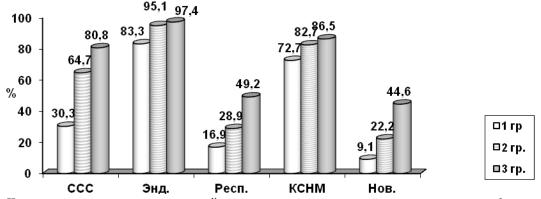


Рис. З. Частота развития осложнений акромегалии в зависимости от возраста больных, %.

Как видно из рисунка 3, во всех возрастных группах была выявлена высокая частота ЭМО (1-я гр. – 93,3%, 2-я гр. – 95,1%, p<0,001, 3-я гр. – 97,4%, p<0,001) и КСНМО (соответственно 72,7, 82,7 (p<0,05) и 86,5% (p<0,01). В целом наименьшая частота всех осложнений наблюдалась у пациентов до 30 лет. Рост осложнений начинается в группе 30-49 лет, а наибольшая частота их наблюдается у пациентов после 50 лет, с более высокой разницей ССО (1-я гр. – 30,3%, 2-я гр. – 64,7%, p<0,001, 3-я гр. – 80,8%, p<0,001), РО (1-я гр. – 16,9%, 2-я гр. – 28,9%, p<0,05, 3-я гр. – 49,2%, p<0,001) и новообра-

зований (1-я гр. – 9,1%, 2-я гр. – 22,2%, p<0,01, 3-я гр. – 44,6%, p<0,001).

Выявлена высокая прямая корреляция между возрастом и ССО (r=0,33), ЭМО (r=0,14), РО (r=0,25), КСНМО (r=0,08), новообразованиями (r=0,29).

Интересные данные были получены при изучении связи давности заболевания и развития осложнений акромегалии, для чего мы разделили больных на три группы: 1-я группа – от 1 года до 9 лет, 2-я группа – 10-19 лет, 3-я группа – 20 лет и более (рис. 4).

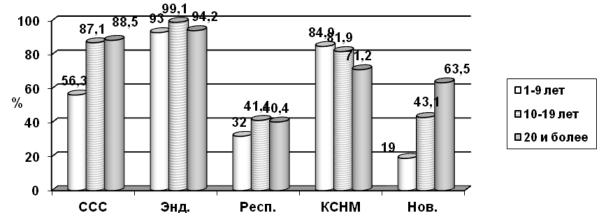


Рис. 4. Частота развития осложнений акромегалии в зависимости от давности заболевания.

Как показали результаты, независимо от длительности заболевания отмечается высокая частота эндокринных осложнений (1-я гр. – 93%, 2-я гр. – 99,1%, p<0,01, 3-я гр. – 94,2%). Выявлена более низкая частота ССО (1-я гр. – 56,3%, 2-я гр. – 87,1%, p<0,001, 3-я гр. – 88,5%, p<0,001), респираторных осложнений (1-я гр. – 32%, 2-я гр. – 41,4%, p<0,05, 3-я гр. – 40,4%) и новообразований (1-я гр. – 19%, 2-я гр. – 43,1%, p<0,001, 3-я гр. – 63,5%, p<0,001) у пациентов с длительностью заболевания до 10 лет, при этом с течением времени идет рост данных осложнений. А вот КСНМО, напротив, чаще выявлялись в первом десятилетии заболевания и со временем несколько уменьшались (1-я гр. – 84,9%, 2-я гр. – 81,9%, 3-я гр. – 71,2%, p<0,05).

При изучении корреляционной зависимости выявлена прямая корреляция между продолжительностью заболевания и ССО (r=0,36), эндокринными (r=0,1), респираторными осложнениями (r=0,1) и новообразованиями (r=0,34).

Таким образом, по Республике Узбекистан отмечается высокая частота осложненных форм акромегалии с преобладанием эндокринно-метаболических (94,5%) и КСНМ (82,9%) осложнений. Выявлена высокая прямая корреляция между возрастом и развитием осложнений заболевания. На развитие осложнений акромегалии также влияет длительность заболевания. Так выявлена прямая корреляция между продолжительностью заболевания и ССО, эндокринными, респираторными осложнениями, новообразованиями. Наши исследования подтверждают необходимость раннего выявления и своевременного лечения осложнений акромегалии, которое должно включать как контроль активности болезни, так и всесторонний подход к лечению осложнений.

Литература

- 1. Agustsson T.T., Baldvinsdottir T., Jonasson J.G. et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study // Europ. J. Endocrinol. 2015. Vol. 173, №5. P. 655-664
- 2. Bex M., Abs R., T'Sjoen G. et al. AcroBel-the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects // Europ. J. Endocrinol. 2007. Vol. 157, N^94 . P. 399-40911.
- 3. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management // Endocrine Rev. 2004. Vol. 1. P. 102-152.
- 4. Colao A., Marzullo P., Di Somma C., Lombardi G. *Growth hormone and the heart //* Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2001. Vol. 154. P. 137-154.
- 5. Dal J., Feldt-Rasmussen U., Andersen M. et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications, and long-term prognosis: a nationwide cohort study // Europ. J. Endocrinol. 2016. Vol. 175, №3. P. 181019010.
- 6. Daly A.F., Rixhon M., Adam C. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, N^{0} 12. P. 4769-4775.
- 7. **Giustina A., Barkan A., Casanueva F.F.** et al. *Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement //* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 526-529.
- 8. Giustina A., Casanueva F.F., Cavagnini F. et al. Diagnosis and treatment of acromegaly complications // J. Endocrinol. Invest. 2003. Vol. 26, №12. P. 1242-1247.
- 9. Giustina A., Barkan A., Chanson P. et al. Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults // J. Endocrinol. Invest. 2008. Vol. 31. P. 820-838.
- 10. Giustina A. et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. P. 243-248.

- 11. Hoskuldsdottir G.T., Fjalldal S.B., Sigurjonsdottir H.A. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013 // Pituitary. 2015. Vol. 18. P. 803-8078.
- 12. Katznelson L., Laws E.R., Melmed S. et al. Endocrine Society Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, №11. P. 3933-3951.
- 13. Lavrentaki A., Paluzzi A., JohnA.H. et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies // Pituitary. 2017. Vol. 20, Issue 1. P. 4-9.
- 14. **Melmed S.** *Acromegaly and cancer: not a problem* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 2929-2934.
- 15. Melmed S., Casanueva F.F., Klibanski A. et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // Pituitary. 2013. Vol. 16, №3. P. 294-302.
- 16. Mestron A., Webb S.M., Astorga R. et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) // Europ. J. Endocrinol. 2004. Vol. 151, №4. P. 439-446.
- 17. Raappana A., Koivukangas J., Ebeling T., Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, №9. P. 4268-42759.
- 18. Tjörnstrand A., Gunnarsson K., Evert M. et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011 // Europ. J. Endocrinol. 2014. Vol. 171, N^24 . P. 519-526.

ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ АКРОМЕГАЛИИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Холикова А.О, Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М.

Цель: изучение частоты осложнений у больных акромегалией по РУз, изучить взаимосвязь развития осложнений заболевания с полом, возрастом больных и давностью болезни. Материал и методы: объектом исследования явились 526 больных с соматотропными аденомами гипофиза, которые внесены в регистр акромегалии РУз за период с 2006 по 2019 гг. на 1 января 2007 г. и состоят на диспансерном учете в эндокринных диспансерах РУз. Результаты: по РУз отмечается высокая частота осложненных форм акромегалии с преобладанием эндокринно-метаболических (94,5%) и костно-суставно-нейромышечных (КСНМ) (82,9%) осложнений. Выявлена высокая прямая корреляция между возрастом и развитием сердечно-сосудистых, эндокринных, респираторных, КСНМ осложнений, новообразований. Изучение корреляционной зависимости показало прямую корреляцию между мужским полом и респираторными осложнениями, а также между женским полом и новообразованиями. Выявлена прямая корреляция между продолжительностью заболевания и сердечно-сосудистыми, эндокринными, респираторными осложнениями, новообразованиями. Выводы: развитие осложнений акромегалии обуславливаются не только прямым эффектом гормона роста, но и давностью болезни, возрастом и полом больных. Наши исследования подтверждают необходимость раннего выявления и своевременного лечения осложнений акромегалии, которое должно включать как контроль активности болезни, так и всесторонний подход к лечению осложнений.

Ключевые слова: акромегалия, частота осложнений, половые различия.

ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.43-053.02(6).055

ПЕРЦЕНТИЛИ ОТНОШЕНИЯ ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ К РОСТУ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 7-18 ЛЕТ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Азимова Ш.Ш.

ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИГА ХОС БУЛГАН 7-18 ЕШЛИ БОЛАЛАР БЕЛ АЙЛАНАСИНИНГ БУЙИГА БЎЛГАН НИСБАТИ ПЕРЦЕНТИЛЬ КУРСАТГИЧЛАРИ

Азимова Ш.Ш.

PERCENTILE OF WAIST CIRCUMFERENCE-TO-GROWTH RATIO IN CHILDREN OF THE UZBEK POPULATION AGED 7-18 YEARS

Azimova Sh.Sh.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Мақсад: 7-18 ёшдаги ўзбек популяциясига ҳос бўлган 7-18 ёшли болалар белайланасининг буйига бўлган нисбатининг ўзига ҳос ёши ва жинси фоизини аниқлаш эди. Материал ва усуллар: тадқиқотда 7-18 ёшдаги 2701та ўқувчи қатнашди, улардан 1376 нафари (50,9%) уғил болалар ва 1325 таси (49,1%) қизлардир. Буй, оғирлик, бел айланасининг антропометрик кўрсаткичлари ёши ва жинсига ҳос перцентил кўрсаткичларда аниқланди. Натижа: Ўзбекистон аҳолисининг болалар ва ўсмирлари учун ёши ва жинсини хисобга олган ҳолда, бел айланаси улчамларининг буйга нисбати (БАБН) перцентиллари популяцион кўрсатгичлари ишлаб чиқилган. Хулоса: бизнинг маълумотларга кўра, БАБН ≥0,5 кўрсаткичи, ёшдан каттий назар, уғил болалар БАБНнинг 50 перцентилига, қиз болаларда — БАБНнинг 75 перцентилига туғри келади. Шунинг учун, бу кўрсатгичлар метаболик синдром хавфини тахмин қилиш учун ишлатилиши мумкин.

Калит сузлар: болалар, ўсмирлар, бел хажми, бел айланаси ўлчамларининг буйга нисбати, семизлик.

Objective: The aim of the study was to determine specific age and gender percentiles of ratio of the waist circumference to height (RWCH) in children of the Uzbek population aged 7-18. **Materials and methods:** A total of 2701 schoolchildren aged 7-18 years participated in the study, of which 1376 (50.9%) were boys and 1325 (49.1%) were girls. Anthropometric indicators, height, weight and waist were measured by percentile indicators depending on age and gender. **Results:** the population reference values of the percentile distribution of RT were developed for children and adolescents of the Uzbek population, taking into account age and gender. **Conclusion:** According to our data, the threshold value of RWCH \geq 0.5, regardless of age, in boys corresponded to the 50th percentile of RWCH, in girls – to the 75th percentile of RWCH. Therefore, these thresholds can be used to predict the risk of metabolic syndrome and cardiovascular diseases.

Key words: children, adolescents, waist volume, ratio of waist to height, obesity.

На сегодняшний день ожирение является глобальной проблемой, от которой наиболее сильно страдают дети [13]. По данным международной рабочей группы ВОЗ по ожирению, лишний вес отмечается у 10-30% подростков ряда стран мира, число подростков с ожирением составляет от 3,8 до 51,7% [5,6].

Ожирение центральной части тела как у взрослых, так и у детей повышает риск развития метаболического синдрома (МС) в гораздо большей степени, чем периферическое распределение жира [9,10].

Антропометрическими показателями, диагностирующими ожирение в детском возрасте, являются окружность талии (ОТ), соотношение ОТ и ОБ, а также соотношение ОТ и роста (СОТР) [4,19].

В ходе многих исследований с участием детей показана прямая корреляции ОТ с компонентами МС, включая дислипидемию и высокий уровень инсулина в плазме крови натощак. В рекомендациях International Diabetes Federation (IDF) при диагности-

ке МС у детей также предлагается применять в качестве критерия именно величину ОТ, а не ИМТ [4,21].

Нами разработаны популяционные референсные значения перцентильного распределения ОТ для детей и подростков узбекской популяции с учетом возраста и пола. Полученные данные являются хорошим инструментом для интерпретации величин ОТ и могут служить диагностическим механизмом для оценки состояния здоровья детей и подростков с повышенным риском развития МС. Основываясь на величинах 75-й, 90-й перцентили, можно оценить степень риска развития у детей МС [1].

На основании проведенных исследований нами разработан и получен патент №DGU02583. «Компьютерная программа для выявления риска развития метаболического синдрома по окружности талии у детей и подростков узбекского происхождения» (10.09.2012).

Однако измерение ОТ у детей пока общепринятой практикой не является.

В последнее время для оценки степени ожирения центральной части тела у детей в качестве удобной альтернативы показателю ОТ предлагается такой показатель как СОТР [3,7,17,18]. По мнению авторов, он относительно независим от возраста, необходимо только применять единую, универсальную пороговую величину СОТР, равную 50%.

По мнению ряда исследователей, применение ИМТ для определения наличия у детей избыточной массы тела, в особенности, у детей с высоким риском развития МС имеет свои ограничения. В связи с низкой чувствительностью этого показателя большое число детей с большой массой жира могут попадать в категорию имеющих нормальную массу тела. Используя ИМТ, невозможно оценить изменения таких показателей, как масса жира и масса тела после лечения. Кроме того, по ИМТ трудно определить вид распределения жира [2,12,20].

Ранее было показано, что у взрослых жителей стран Южной и Восточной Азии высока предрасположенность к ожирению центральной части тела и развитию инсулинорезистентности [11,19]. Такая же этническая особенность в отношении повышения массы жира в центральной части тела наблюдается у выходцев из стран Восточной Азии как подростков, так и детей в препубертатном возрасте [8,16].

Цель исследования

Определение специфических в отношении возраста и пола перцентилей СОТР у детей Узбекистана в возрасте 7-18 лет

Материал и методы

Участниками одномоментного углублённого поперечного исследования, проводившегося в г. Ташкенте стали учащиеся школ в возрасте 7-16 лет и колледжей и лицеев в возрасте 17-18 лет. Демографические характеристики всех участников

в отобранных классах включали пол, дату рождения, домашний адрес.

Все инструменты были стандартизованы и калиброваны соответствующим образом. Рост измерялся дважды в положении стоя без обуви с точностью до 0,1 см посредством ростомера. Масса тела определялась в лёгкой одежде с точностью до 0,1 кг с помощью электронных весов для взвешивания. ИМТ рассчитывался по стандартной формуле. Детей просили стоять прямо и расслабить живот, вес распределить на обе ноги и ровно дышать во время измерения. Возраст рассчитывался с точностью до одного дня путём вычитания даты рождения из даты проведения исследования. Величина ОТ измерялась посередине между самым нижним ребром и верхней границей подвздошного гребня посредством неэластичной ленты с точностью до 0,1 см. Поскольку нормативные значения в распределении величин ОТ в зависимости от возраста не определены, нами для изучения рассчитывались 3-я, 10-я, 25-я, 50-я, 75-я и 90-я и 97-я перцентили ОТ для каждой гендерной группы.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica 6 и Biostat. Достоверность различий количественных показателей определялась по критерию Вилкоксона, для качественных значений использовался точный критерий Фишера – Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при р<0,05.

Результаты

В исследовании принял участие всего 2701 школьник в возрасте 7-18 лет, из них 1376 (50,9%) мальчики и 1325 (49,1%) девочки.

Специфические в отношении пола и возраста средние величины массы тела, роста, ИМТ, ОТ и СОТР представлены в таблице 1.

Таблица 1 Антропометрические показатели мальчиков (числитель) и девочек (знаменатель) в зависимости от возраста, M±SD

Возраст, лет	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м²	ОТ, см	COTP, %
7, n=113/115	122,0±3,11	23,1±2,29	15,6±1,63	53,5±5,12	45,9±5,46
	121,7±5,60	22,2±2,86	15,0±1,50	52,8±5,15	43,4±5,26
8, n=108/99	125,5±4,52	24,5±3,42	15,5±1,92	55,0±4,17	46,6±4,54
	124,1±5,03	23,5±3,94	15,2±2,27	54,9±4,15	43,9±5,92
9, n=1084/108	131,5±5,73	27,2±4,21	15,7±1,70	56,5±4,08	47,2±4,50
	130,0±5,67	26,9±4,43	15,5±1,96	56,2±4,16	43,6±4,83
10, n=118/116	134,6±6,55	28,8±4,33	15,9±2,03	58,8±5,24	47,5±4,74
	132,9±6,74	27,9±4,10	15,8±1,84	58,5±5,31	44,5±4,40
11, n=109/105	142,1±6,05	33,3±6,11	16,4±2,25	60,4±5,35	47,4±5,00
	140,7±6,30	32,1±6,60	16,1±2,39	59,7±5,15	43,7±4,76
12, n=112/108	147,9±3,55	39,9±6,17	18,2±2,34	63,2±5,76	47,5±5,65
	145,6±5,18	36,8±5,52	17,4±2,31	62,7±5,85	43,9±4,97
13, n=118/112	157,0±5,92	44,5±6,51	18,5±2,36	65,2±6,16	46,2±6,09
	154,9±9,95	43,8±7,67	18,2±2,21	63,3±5,71	43,7±5,42
14, n=103/105	161,2±3,34	49,5±5,35	19,0±1,93	66,9±5,83	43,7±7,48
	159,2±5,13	47,4±6,94	18,7±2,48	65,6±5,67	43,7±5,49
15, n=126/101	162,0±3,74	50,6±5,28	19,3±1,76	68,1±5,28	43,9±6,18
	160,1±5,51	49,3±7,77	19,2±2,40	67,2±5,52	43,4±5,21
16, n=118/105	164,2±4,44	52,9±6,06	19,6±2,21	69,6±6,51	44,5±6,09
	160,6±5,16	51,0±6,72	19,8±2,61	69,2±6,45	42,5±5,14
17, n=120/1215	164,9±5,46	54,4±7,92	20,0±3,03	70,6±7,09	44,2±6,54
	161,2±5,66	52,0±8,35	20,0±2,82	70,0±7,26	42,5±5,74
18, n=127/126	165,3±4,57	57,0±6,25	20,8±2,13	72,2±7,58	45,0±6,66
	162,2±5,05	54,9±5,54	20,7±1,89	71,4±7,46	42,6±6,12

Средние значения СОТР у мальчиков на 2,5% больше, чем у девочек. С возрастом у девочек наблюдается снижение значений СОТР, тогда как у мальчиков он меняется неравномерно. Практически все антропометрические показатели у мальчиков были выше, чем у девочек, и незначительно увеличивались с возрастом у детей и подростков обеих групп.

Специфические относительно возраста стандартные процентильные таблицы для СОТР не разработаны, а вопрос генерализации имеющихся этнических и возрастных различий остаётся открытым (табл. 2).

По нашим данным, пороговая величина СОТР ≥0,5 независимо от возраста у мальчиков соответствовала 50-й перцентили СОТР, у девочек – 75-й перцентили СОТР. Следовательно, такие пороговые величины можно использовать для прогнозирования риска ожирения и ССЗ.

Однако для оценки адекватности такой универсальной пороговой величины в плане прогнозирования риска заболевания, особенно у детей, необходимо проведение крупных рассчитанных на перспективу исследований.

Таблица 2 Перцентильное распределение СОТР у мальчиков (числитель) и девочек (знаменатель) в возрасте 7-18 лет, см

Возраст, лет	Перцентили								
	3	10	25	50	75	90	97		
7, n=113/115	35,0	36,2	43,0	46,6	50,0	<u>52,0</u>	<u>53,6</u>		
	36,7	37,8	40,0	42,1	46,1	51,3	54,8		
8, n=108/99	37,6 35,7	$\frac{40.8}{38.0}$	44,2 40,4	46,7 42,5	50,0 46,8	<u>52,</u> 4 51,4	<u>54,1</u> 54,2		
9, n=1084/108	39,3	42,1	44,3	46,9	50,0	<u>53,8</u>	<u>55,3</u>		
	36,9	38,6	40,6	43,0	45,6	51,4	54,8		
10, n=118/116	40,9 37,9	$\frac{42,3}{39,1}$	44,5 41,5	46,8 44,0	50,0 46,4	<u>54,2</u> 51,4	<u>57,3</u> 52,6		
11, n=109/105	<u>41,6</u>	42,3	43,9	46,3	50,0	<u>54,8</u>	<u>59,2</u>		
	36,9	38,2	40,7	42,4	46,6	51,4	53,2		
12, n=112/108	40,5	41,7	43,0	46,0	50,0	<u>57,1</u>	<u>58,9</u>		
	38,2	38,6	40,2	41,8	48,0	51,4	53,2		
13, n=118/112	39,5	40,1	41,6	44,2	50,0	<u>55,3</u>	<u>58,4</u>		
	36,3	38,2	39,8	43,0	47,1	51,3	53,0		
14, n=103/105	37,2	38,1	38,9	40,0	50,0	<u>55,9</u>	<u>57,0</u>		
	35,3	38,3	39,6	43,1	47,8	51,3	52,9		
15, n=126/101	36,6	37,9	39,2	41,2	50,0	<u>54,1</u>	<u>55,6</u>		
	35,4	37,7	39,9	42,6	46,1	51,3	53,0		
16, n=118/105	36,6	37,4	39,5	42,8	50,0	<u>53,5</u>	<u>56,0</u>		
	35,9	36,9	38,9	41,0	46,4	51,3	52,8		
17, n=120/125	36,4	37,3	38,8	41,9	50,0	<u>53,9</u>	<u>56,4</u>		
	32,9	36,1	38,5	41,7	46,7	51,3	52,7		
18, n=127/126	35,1	36,8	39,0	44,6	50,0	<u>54,6</u>	<u>56,9</u>		
	31,9	35,9	38,0	41,0	48,4	51,3	53,3		

Литература

- 1. Азимова Ш.Ш., Диагностика метаболического синдрома у детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 2018.
- 2. Aeberli I., Gut-Knabenhans M., Kusche-Ammann R., Molinari L., Zimmermann M. Waist circumference and waist-to-height ratio percentiles in a nationally representative sample of 6–13 year old children in Switzerland // Swiss. Med. Wkly. 2011. Vol. 141. P. w13227-w13232.
- 3. Ashwell M. Waist to height ratio and the AshwellR shape chart could predict the health risks of obesity in adults and children in all ethnic groups // Nutr. Food Sci. 2005. Vol. 35. P. 359-364.
- 4. Cowin I., Emmett P. Cholesterol and triglyceride concentrations, birth-weight and central obesity in pre-school children. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood // Int. J. Obes. Relat. Metab. Dis. 2000. Vol. 24. P. 330-339.
- 5. de Moraes A., Fadoni R., Ricardi L. et al. Prevalence of abdominal obesity in adolescents: a systematic review // Obes. Rev. 2011. Vol. 12, Nº2. P. 69-77.
 - 6. Dietz W., Robinson T. Overweight children and adoles-

- cents // New Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 2100-2109.
- 7. Hara M., Saitou E., Iwata F. et al. Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese schoolchildren // J. Atheroscler. Thromb. 2002. Vol. 9. P. 127-132.
- 8. He Q., Horlick M., Thornton J. et al. Sex and race differences in fat distribution among Asian, African-American, and Caucasian prepubertal children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 2164-2170.
- 9. Kahn H., Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration // Amer. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 78. P. 928-934.
- 10. Kelishadi R., Gheiratmand R., Ardalan G. et al. Association of anthropometric indices with cardiovascular disease risk factors among children and adolescents: CASPIAN Study // Int. J. Cardiol. 2007. Vol. 117. P. 340-348.
- 11. Lee Z., Chan J., Yeung V. et al. Plasma insulin, growth hormone, cortisol,and central obesity among young Chinese type 2 diabetic patients // Diab. Care. 199. Vol. 22. P. 1450-1457.
- 12. McCarthy H. Body fat measurements in children as predictors for the metabolic syndrome: focus on waist circumference // Proc. Nutr. Soc. 2006. Vol. 65. P. 385-392.
- 13. McKeigue P., Shah B., Marmot M. Relation of central obe-

sity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 382-386.

- 14. Mokha J., Srinivasan S., Dasmahapatra P. et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study // BMC Pediatr. 2010. Vol. 10. P. 73.
- 15. Mushtaq M., Gull S., Abdullah H. et al. Waist circumference, waist-hip ratio and waist-height ratio percentiles and central obesity among Pakistani children aged five to twelve years // BMC Pediatr. 2011. Vol. 11. P. 105-119.
- 16. Novotny R., Daida Y., Grove J. et al. Asian adolescents have a higher trunk: peripheral fat ratio than Whites // J. Nutr. 2006. Vol. 136. P. 642-647.
- 17. Savva S., Tornaritis M., Savva M. et al.Waist circumference and waist-toheight ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index // Int. J. Obes. Relat. Metab. Dis. 2000. Vol. 24. P. 1453-1458.
- 18. Sung R., So H.-K., Choi K.-C et al. Waist circumference and waist-to-height ratio of Hong Kong Chinese children // BMC Public Health. 2008. Vol. 8. P. 324-333.
- 19. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study // Lancet. 2005. Vol. 366. P.1640-1649.
- 20. Zimmermann M., Gubeli C., Puntener C., Molinari L. Detection of overweight and obesity in a national sample of 6-12-y-old Swiss children: accuracy and validity of reference values for body mass index from the US Centers for Disease Control and Prevention and the International Obesity Task Force // Amer. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 79. P. 838-843.
- 21. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 2059-2061.

ПЕРЦЕНТИЛИ СООТНОШЕНИЯ ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ К РОСТУ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 7-18 ЛЕТ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Азимова Ш.Ш.

Цель: определение специфических в отношении возраста и пола перцентилей соотношения окружности талия к росту (СОТР) у детей узбекской популяции в возрасте 7-18 лет. Материал и методы: в исследовании приняло участие в общей сложности 2701 школьник в возрасте 7-18 лет, из них 1376 (50,9%) составили мальчики, 1325 (49,1%) – девочки. Проведено измерение антропометрических показателей, роста, массы тела и объема талия по перцентильным показателям в зависимости от возраста и пола. Результаты: в ходе исследования разработаны популяционные референсные значения перцентильного распределения СОТР для детей и подростков узбекской популяции с учетом возраста и пола. Выво**ды:** по нашим данным пороговая величина COTP ≥0,5 независимо от возраста у мальчиков соответствовала 50-й перцентили СОТР, у девочек – 75-й перцентили СОТР. Следовательно, такие пороговые величины можно использовать для прогнозирования риска развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: *дети, подростки, объем талия, отношение объема талия к росту, ожирение.*



УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Муратова Ш.Т., Алимов А.В.

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASIDAGI ENDOKRINOPATIYALAR BILAN XASTALANGAN BOLALAR VA O'SMIRLARDA D VITAMIN DARAJASI

Muratova Sh.T., Alimov A.V.

LEVEL OF VITAMIN D IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH ENDOCRINOPATHY IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Muratova Sh.T., Alimov A.V.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Maqsad: O'zbekiston Respublikasida yashiydigan endokrinopatiyasi bo'lgan bolalar va o'smirlarda D vitamini darajasini oʻrganishdir. **Material va usullar:** akad.Y.X. Turakulov nomidagi REIATMda Oʻzbekistonda doimiy yashaydigan 5-18 yoshdagi endokrinopatiyalar (GK, AIT, ekzogen-konstitutsional semizlik (EKS), 1-tur QD, birlamchi hiperparatireoz (BGPT)) bilan xastalingan 42 nafar bolalar va o'smirlar tekshirildi (19 nafar o'g'il va 23 qiz). Natija: Endokrinopatiyali bolalar va o'smirlarda qondagi D 25 (OH) vitaminning o'rtacha darajasi 31.4±1.2 ng/ml (p≤0.05), nazorat guruhida esa19.5±0.7 ng/ ml aniqlandi. Vitamin D (30 ng/ml dan past bo'lgan) etishmovchiligi endokrin kasalliklarga chalingan 100% bolalar va oʻsmirlarda tashxisi qoʻyildi, ular orasida 26,2%da D vitamini tanqisligi aniqlandi. D vitamining eng past darajasi AIT va GK boʻlgan bolalar guruhida belgilanadi. Endokrinopatiyasi boʻlgan bolalar va oʻsmirlardagi suyak metabolizmasining qondagi o'rtacha qiymatlari: kaltsiy 2.3 ± 0.2 mmol/l ($p\leq0.05$), fosfor $1,96\pm0.4$ mmol/l ($p\leq0.05$), ishqoriy fosfataza 426.1 ± 26.1 mmol/l (p≤0.001). Shu bilan birga, AIT va GK bo'lgan bolalar guruhida haqiqiy hipokalsemiya aniqlandi. E'tiborli jihati shundaki, eng yuqori hiperfosfatazemia GK, 1-turli diabet va BGPT bolalar va o'smirlar guruhlarida bo'lgan. TSH, AT-TPO va vitamin D darajalari o'rtasida yuqori darajada ishonchli salbiy munosabatlar aniqlandi. **Xulosa:** O'zbekistonda doimiy yashovchi endokrin kasalliklar (AIT, GK, 1-turli diabet, BGPT, EKS) bo'lgan bolalar va o'smirlarning 100 %da vitamin D etishmasligi aniqlandi, shulalardan har to'rtinchi bolada D vitamini tanqisligi aniqlandi. D vitaminining eng past ko'rsatkichlari AIT va GK bo'lgan bolalarda qayd etildi. Endokrin kasalliklarga chalingan bolalarda D vitamin darajasini ko'rish tavsiya etiladi. Endokrin patologiyaning oldini olish va davolashda vitamin D3 preparatlarini qo'shimcha ravishda qo'llash zarurligini tasdiglash uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarur.

Kalit so'zlar: D vitamini, bolalar, o'smirlar, Graves kasalligi, autoimmun tireoidit, 1-turli qandli diabet, endokrin kasalliklar.

The aim of the study was to study the level of vitamin D in children and adolescents with endocrinopathy in the Republic of Uzbekistan. Material and methods: In RSSMC of Endocrinology named after academician Ya.H. Turakulov, forty two 5-18 years old children and adolescents with endocrinopathies (GD, AIT, exogenous-constitutional obesity (ECO), 1 type diabetes, primary hyperparathyroidism (PHGT)), permanently residing in Uzbekistan, were examined. Results: The average level of vitamin D 25 (OH) in children and adolescents with endocrinopathy was 19.5±0.7 ng / ml, and 31.4±1.2 ng/ml $(p \le 0.05)$ in the control group. Vitamin D deficiency (level below 30 ng / ml) was detected in 100% of children and adolescents with endocrine diseases, of which a clear deficiency of vitamin D was detected in 26.2%. In children and adolescents with endocrinopathy, the lowest level of vitamin D was registered in the group of children with AIT and GD. The average values of biochemical parameters of bone metabolism in children and adolescents with endocrinopathy were: serum calcium $2.3\pm0.2 \text{ mmol/l } (p \le 0.05)$, phosphorus $1.96\pm0.4 \text{ mmol/l } (p \le 0.05)$, alkaline phosphatase $426.1\pm26.1 \text{ mmol/l } (p \le 0.001)$. At the same time, significant hypocalcemia was detected in the group of children with AIT and GD. Considerably the highest hyperphosphatasemia was in the group of children and adolescents BG, 1 type diabetes and PHGT. A highly reliable negative correlation was established between the level of TSH, TPO-Ab and vitamin D. Conclusions: Vitamin D deficiency was found in 100% of children and adolescents with endocrine diseases (AIT, GD, 1 type diabetes, PHGT, ECO), who permanently reside in Uzbekistan. One out of every four children was diagnosed with pronounced vitamin D deficiency. The lowest vitamin D levels were found in children with autoimmune thyroiditis and Graves' disease. Screening of vitamin D levels in children with endocrine diseases is recommended. Further research is needed to confirm the need for additional use of vitamin D3 preparations in the prevention and treatment of endocrine pathology.

Key words: vitamin D, children, adolescents, Graves disease, autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus, endocrine diseases.

Впоследние годы исследователи все больше внимания уделяют внеклеточному действию витамина D, который воздействует практически на все ткани организма опосредовано через присут-

ствующие рецепторы витамина D [3,4]. Дефицит витамина D – глобальная проблема здравоохранения [18]. На сегодняшний день интенсивно изучается влияние витамина D на течение эндокринных забо-

леваний. Выделяют его особую роль в качестве иммуномодулятора и влияние на аутоиммунные патологии. Относительно недавно установлено, что дефицит витамина D ассоциирован с началом и/или развитием эндокринных заболеваний, включая болезнь Грейвса (БГ), аутоиммунный тиреоидит (АИТ), сахарный диабет (СД) 1-го типа, ожирение и др. [15,20,31].

Доказано, что содержание витамина D достоверно ниже у пациентов с БГ, которые находятся в состоянии суб- и декомпенсации [6]. Ahn Hwa Young и соавт. (2017) сделали вывод, что уровень 25(OH)D2 в сыворотке крови может быть независимым фактором риска при прогнозировании рецидива болезни Грейвса после прекращения приема тиреостатических препаратов [12]. Продемонстрирована достоверно значимая связь дефицита витамина D с объемом щитовидной железы у пациентов с БГ, при этом, чем ниже были уровни 25(ОН)D, тем тяжелее достигалась ремиссия тиреотоксикоза [32,33]. В группе больных с БГ у 64% уровень 25(ОН) Был ниже контроля (p<0,01). Кроме того, дефицит 25(OH)D коррелировал с наличием АТ к ЩЖ (р=0,01), уровни ТТГ имели значимые отличия в зависимости от уровня витамина D, при этом уровень ТТГ не коррелировал с дефицитом витамина D у лиц без БГ и АИТ. Предполагается, что витамин D участвует в патогенезе развития БГ и рекомендован его прием для профилактики этих заболеваний [21].

Определена взаимосвязь между АИТ с гипотиреозом и недостаточностью витамина D. В исследовании В.В. Поворознюк, 2014, уровень 25(ОН) В и кальция в сыворотке крови был достоверно ниже у пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом по сравнению с группой контроля, и недостаточность витамина D достоверно коррелировала со степенью компенсации гипотиреоза и уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) [8]. В то же время установлена высокодостоверная отрицательная корреляция между уровнем ТТГ, антителами к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и витамином D (p<0,001), а также высокодостоверная положительная корреляция установлена между уровнями сывороточного 25(OH)D и содержанием cвT4 (p<0,001), между ТТГ и уровнем АТ-ТПО (p<0,05) [9]. При этом дополнительное назначение витамина D приводит к достоверному снижению уровня АТ-ТПО (-48,1%) у больных гипотиреозом, а в целом уменьшение уровня АТ-ТПО на 25% и больше было достигнуто у 73,1% больных. Назначение препарата витамина D привело к достоверному повышению содержания 25(ОН) D в сыворотке крови с соответствующим снижением концентрации интактного паратгормона у больных гипотиреозом на почве АИТ [7].

Ученые из Медицинской Школы при Калифорнийском Университете Сан-Диего (University of California San Diego School of Medicine, США), выявили корреляцию между концентрацией витамина D в сыворотке крови детей и развитием у них сахарного диабета 1-го типа. В течение шести лет специалисты наблюдали за изменением показателей в сыворотке крови 2

тыс. пациентов и, проанализировав данные, заключили, что витамин D обладает профилактическим эффектом по отношению к развитию СД 1-го типа. Ими также был установлен дозозависимый характер этой взаимосвязи: концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови, необходимая для предотвращения половины случаев развития СД 1-го типа, составила 50 нг/мл [17]. Сочетанная аутоиммунная патология щитовидной железы и СД и выраженного дефицита витамина D3 ведет к возникновению дисбаланса в иммунном статусе пациентов, поддерживает аутоиммунный воспалительный процесс и создает условия для прогрессирования или преждевременного возникновения осложнений [2].

С дефицитом витамина D ассоциировано детское и подростковое ожирение [1]. Протеомный анализ позволил установить, что адипонектин является связующим звеном между ожирением и дефицитом витамина D в группе детей и подростков в возрасте 5-18 лет. У пациентов с дефицитом витамина зафиксировано сниженное содержание адипонектина. Прием витамина D (3000 МЕ/нед.) в течение 12 месяцев приводил к статистически значимому повышению концентрации адипонектина [22].

Недостаток витамина D играет важную роль этиопатогенезе метаболического синдрома. Зафиксирована обратная зависимость концентрации витамина D в крови от окружности талии, систолического артериального давления, резистентности к инсулину, гликемии натощак, уровня общего холестерина в крови, уровня триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности, а также прямая зависимость между концентрацией витамина D и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности [24]. Во многих исследованиях выявлена прямая зависимость между концентрацией витамина D и чувствительностью к инсулину у детей с ожирением, а также с концентрацией гликогемоглобина [30]. Установлена обратная корреляция между процентом жировой ткани и уровнем 25(OH)D [13].

Повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) считают первым индикатором дефицита витамина D [5]. В то же время специалисты, занимающиеся этой проблемой, утверждают, что дефицит витамина D распространен у больных с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) и, нарушение физиологического действия витамина D является одним из факторов, предрасполагающих к развитию аденомы околощитовидных желез (ОЩЖ) [23,25,29]. В группе пациентов с ПГПТ краткосрочное лечение эргокальциферолом может быть ценным и надежным клиническим методом, позволяющим дифференцировать изолированный дефицит витамина D и бессимптомный первичный гиперпаратиреоз, который сочетается с недостаточностью витамина D [11], а также предотвратить длительное повышение уровня ПТГ в послеоперационный период у большинства данных пациентов [10]. Дефицит витамина D является частой сопутствующей проблемой у детей и подростков, особенно в развивающихся странах. Низкий уровень витамина D является фактором риска развития синдрома «голодных костей», и во многих исследованиях рекомендовано нормализовать уровень витамина D при ПГПТ [16]. Предоперационная коррекция дефицита витамина D может снизить уровень ПТГ и реминерализацию костной ткани без обострения гиперкальциемии [14,26].

Большинство исследований о взаимосвязи витамина D и эндокринной патологии были проведены среди взрослого и частично, пожилого населения. В то же время отсутствуют четкие рекомендации относительно срока введения и доз препаратов витамина D для профилактики и коррекции эндокринной патологии у детей и подростков, хотя есть информация о положительном влиянии такой терапии среди взрослой группы пациентов [28]. Роль витамина D в процессе коррекции эндокринных нарушений у детей и подростков прицельно не изучалась. Патогенез такого состояния остается нераскрытым. Таким образом, исследование уровня витамина D у детей и подростков с различными эндокринными заболеваниями стало предметом проведенного и описанного ниже клинического исследования.

Цель исследования

Определение уровня витамина D у детей и подростков с эндокринопатиями в Республике Узбекистан.

Материал и методы

В РСНПМЦЭ им. акад. Я.Х. Туракулова за период 2018-2019 гг. обследованы 42 ребенка и подростка с эндокринопатиями (болезнью Грейвса, аутоиммунным тиреоидитом, экзогенно-конституциональным ожирением – ЭКО), сахарным диабетом 1-го типа, первичным гиперпаратиреозом) 5-18 лет (19 мальчиков, 23 девочки), постоянно проживающих в Узбекистане. Средний возраст – 12,7±1,4 года. В контрольную группу вошли 12 детей и подростков без патологии ЩЖ, выбор которых для проведения ис-

следования осуществлялся методом случайной выборки из числа тех, родители которых одобрил участие детей в исследовании.

Антропометрические исследования включали определение роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ) с использованием центильных таблиц (ВОЗ, 2005). Образцы крови у обследуемых брали утром после 12-часового ночного голодания. Концентрацию общего кальция, неорганического фосфора и щелочной фосфатазы (ЩФ), общего витамина D, ТТГ, свТ4, АТ-ТПО и АТ-рТТГ в сыворотке крови определяли с использованием иммунохимического анализатора закрытого типа Cobas е 411 Hitachi фирмы Hoffman Le Roche (Швейцария) и ее реактивов. Дефицит витамина D определялся при его уровне в сыворотке крови менее 20 нг/мл, недостаточный – при уровне 20-30 нг/мл, достаточный – при уровне более 30 нг/мл [19,27].

Результаты исследования

Средний уровень витамина D 25(OH) у детей и подростков с эндокринопатиями составил 19,5±0,7 нг/мл, в контрольной группе 31,4±1,2 нг/мл (р≤0,05). Недостаточность витамин D (уровень ниже 30 нг/мл выявлена) у 42 (100%) детей и подростков с эндокринными заболеваниями (рис. 1). Из них явный дефицит витамина D имел место у 11 (26,2%) обследованных.

Наиболее низкий уровень витамин D был зарегистрирован у детей с АИТ (13,7±0,6 нг/мл) и БГ (15,7±0,3 нг/мл). Средний уровень ПТГ в группе детей с АИТ был достоверно ниже контроля, однако находился в пределах нормы и составил 19±0,8 нг/ мл (р≤0,05). В группе детей с первичным гиперпаратиреозом уровень ПТГ был ожидаемо выше нормы и значимо выше контрольного значения в 2,4 раза (р≤0,001) (рис. 1).

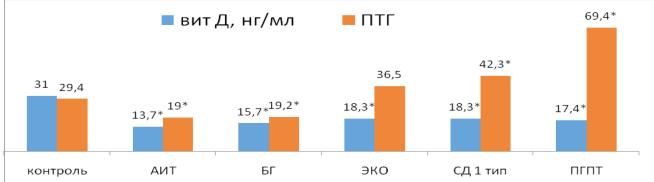


Рис. 1. Средний уровень витамина D и ПТГ у детей и подростков с эндокринными заболеваниями, * – p≤0,05.

Средние значения биохимических показателей костного метаболизма у детей и подростков с эндокринопатиями имели значимые различия по сравнению с контрольной группой и составили: общий кальций сыворотки крови $-2,3\pm0,2$ ммоль/л (р $\leq 0,05$), фосфор $-1,96\pm0,4$ ммоль/л (р $\leq 0,05$), щелочная фосфатаза (ЩФ) $-426,1\pm26,1$ ммоль/л (р $\leq 0,001$). При этом достоверная гипокальциемия выявлена у детей с АИТ ($2,1\pm0,1$ ммоль/л, р $\leq 0,05$) и БГ ($2,0\pm0,1$ ммоль/л, р $\leq 0,01$). Наиболее высокие показатели ЩФ, которая является маркером костно-

го ремоделирования, были значимо выше в группе детей и подростков БГ, СД 1-го типа и ПГПТ (соответственно $541,4\pm11,2,548,2\pm27,2$ и $628,3\pm57,9$ ммоль/л) (рис. 2).

Изучение тиреоидного статуса (рис. 3) показало, что у детей и подростков с СД 1-го типа среднее значение ТТГ достоверно в 2,1 раза превышало контрольные величины (р≤0,005), а у детей БГ имела место достоверная лабораторная клиника тиреотоксикоза. Уровень АТ-ИПО имел значимые различия в группах АИТ, БГ, ЭКО и СД 1-го типа.

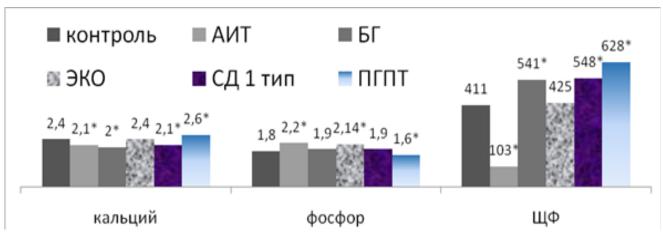


Рис. 2. Показатели костного метаболизма у детей и подростков с эндокринопатиями, * - р≤0,01.

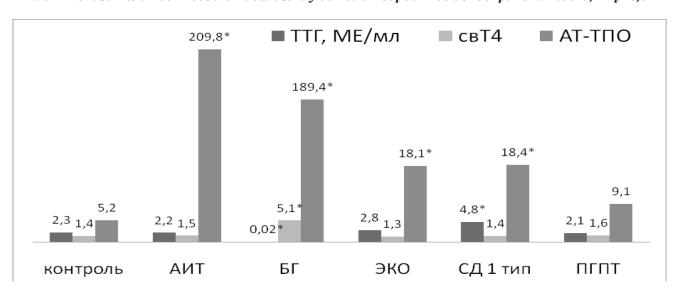


Рис. 3. Тиреоидный статус у детей и подростков с эндокринной патологией, * − р≤0,01.

Высокодостоверная отрицательная корреляция установлена между уровнем ТТГ, АТ- ТПО и витамином D (r = -0.06, p < 0.01 и r = -0.07, p < 0.01).

Выводы

- 1. У 100% детей и подростков с эндокринными заболеваниями (АИТ, БГ, СД 1 типа, ПГПТ, ЭКО), постоянно проживающих в Узбекистане, выявлена недостаточность витамина D.
- 2. У каждого четвертого ребенка с эндокринной патологией в Узбекистане диагностирован выраженный дефицит витамина D. Наиболее низкие показатели уровня витамина D зарегистрированы у детей с аутоиммунным тиреоидитом и болезнью Грейвса.
- 3. Значимая гипокальциемия и гиперфосфатаземия отмечается в группах с БГ, АИТ и СД 1-го типа.
- 4. Выявлена высокодостоверная отрицательная корреляция между уровнем ТТГ, АТ- ТПО и витамином D.
- 5. Рекомендуется скрининг содержания витамина D у детей с эндокринными заболеваниями.
- 6. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения необходимости дополнительного использования препаратов витамина D3 в профилактике и лечении эндокринной патологии с целью

коррекции метаболических и иммунологических сдвигов.

Литература

- 1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н. и др. О дозировании витамина D у детей и подростков // Вопр. соврем. педиатр. 2015. Т. 14, №1. С. 38-47.
- 2. Комиссаренко Ю.И., Курченко А.И., Антоненко О.В. Особенности иммунологических и метаболических изменений у пациентов с сочетанной эндокринной патологией на фоне недостаточного обеспечения витамином D3 // Междунар. эндокринол. журн. 2014. №3 (59). С. 2-26.
- 3. Муратова Ш.Т. Дефицит витамина D как потенциальный фактор развития болезни Грейвса у детей и подростков // Журн. клин. и теорет. медицины. №3. 2019. С. 80-83.
- 4. Муратова Ш.Т. Ассоциациативные связи уровня витамина D с болезнью Грейвса // Журн. клин. и теорет. медицины. 2019. \mathbb{N}^3 . C. 83-86.
- 5. Пампутис С.Н., Александров Ю.К., Лопатникова Е.Н. Значение витамина D в диагностике и лечении гиперпаратиреоза // Альманах клин. медицины. 2014. №32. С. 56-60.
- 6. Панькив И.В. Влияние компенсации диффузного токсического зоба на уровень витамина D в сыворотке крови // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. №4 (52). Р. 26-30.
- 7. Панькив И.В. Влияние назначения витамина D на уровень антител к тиреоидной пероксидазе у больных гипо-

- тиреозом аутоиммунного генеза // Междунар. эндокринол. журн. 2016. №5 (77). С. 78-82.
- 8. Поворознюк В.В., Панькив И.В. Взаимосвязь между дефицитом витамина D и сниженной функцией щитовидной железы // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014. №3 (48). С. 12-16.
- 9. Поворознюк В.В., Панькив И.В. Содержание витамина D у больных аутоиммунным тиреоидитом со сниженной функцией щитовидной железы // Междунар. эндокринол. журн. 2014. №5 (61). С. 27-30.
- 10. Черенько С.М., Бандура Г.В. Вплив дефіциту вітаміну D на підвищення рівня паратгормону після хірургічного лікування первинного гіперпаратиреозу у пацієнтів з легким перебігом захворювання // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. №2 (50) С.41-45.
- 11. Черенько С.М., Бандура Г.В. Диференціальна діагностика первинного та вторинного гіперпаратиреозу, спричиненого дефіцитом вітаміну D // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015. №5(69). С. 19-23.
- 12. Ahn H.Y., Chung Y. J., Cho B.Y. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence // Medicine. 2017. Vol. 96 (31). P. 1-6.
- 13. Arunabh S., Pollak S., Yeh J. et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women // J. Clin .Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 157-161.
- 14. Bollerslev J., Marcocci C., Sosa M. et al. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism // Europ. J. Endocrinol 2011. Vol. 165. P. 851-864.
- 15. Bozkurt N.C., Karbek B., Ucan B. et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis // Endocrinol. Pract. 2013. Vol. 19. P. 479-484.
- 16. Grey A., Lucas J., Horne A. et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 2122-2126.
- 17. Gorham E.D., Garland C.F., Burgi A.A. et al. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study // Diabetologia. 2012. Vol. 55, №12. P. 3224.
- 18. Hchberg Z., Bereket A., Davenport M. et al. On behalf of the European Society for pediatric Endocrinology (ESPE) // Horm. Res. 2002. Vol. 58. P. 39-58.
- 19. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H. A. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. − 2011. − Vol. 96, №7. − P. 1911-1930.
- 20. Hypponen E., Laara E., Reunanen A. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 1500-1503.
- 21. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisappl M. et al. Vitamin D and autoimmune thyroid disease // Cell. Mol. Immunol. 2011. Vol. 8, N^2 3. P.243-247.
- 22. Nader N.S., Aguirre Castaneda R. et al. Effect of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial // Horm. Res. Paediatr. 2014. Vol. 82, №2. P. 107-112.
- $23.\ Nordenstr\"{o}m$ E., Sitges-Serra A., Sancho J.J. et al. Vitamin D status in patients operated for primary hyperparathyroidism: comparison of patients from Southern and Northern Europe // Int. J. Endocrinol. 2013. Vol.84. P. 164939.
- 24. Radhakishun N.N., van Vliet M., Poland D.C. et al. Efficacy and tolerability of a high loading dose (25,000 IU weekly) vitamin D3 supplementation in obese children with vitamin D insufficiency/deficiency// Horm. Res. Paediatr. 2014. Vol. $82,N^2$. P. 103-106.
- 25. Rathi M.S., Gonzalez S., Wright D. et al. Management of hypovitaminosis D in patients with primary hyperparathyroidism

- // J Endocrinol Invest. 2014 // J. Endocrinol. Invest. 2014. 37, N95. P. 467-471.
- 26. Rolighed L., Bollerslev J., Mosekilde L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism // Curr. Drug. Safety. 2011. Vol. 6. P. 100-107.
- 27. Romero G. de T.M.J., Henríquez S.M., Montes D.P.J. et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D // Rev. Osteoporos. Metab. Miner. 2011. Vol. 3, Nº1. P. 53-64.
- 28. Saggese G., Vierucci F., Prodam F. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians // Ital. J. Pediatr. 2018. Vol. 44. P. 51.
- 29. Shriraam V., Mahadevan S., Anitharani M.et al. National health programs in the field of endocrinology and metabolism Miles to go // Indian J. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 18, N91. P. 7-12.
- 30. Szlagatys-Sidorkiewicz A., Brzeziński M., Jankowska A. et al. Long-term effects of vitamin D supplementation in vitamin D deficient obese children participating in an integrated weight-loss programme (a double-blind placebo-controlled study) rationale for the study design // BMC Pediatr. 2017. Vol. 17. P. 97.
- 31. Yasuda T., Okamoto Y., Hamada N. et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease // Endocrine. 2013. Vol. 43. P. 230-232.
- 32. Yasuda T., Okamoto Y., Hamada N. et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease // Endocrine. 2012. Vol. 42, №3. P. 739-741.
- 33. Zhou H., Xu C., Gu M. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and Graves' disease: a meta-analysis // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2009. Vol. 10, №6. P. 938-945.

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Муратова Ш.Т., Алимов А.В.

Цель: изучение уровня витамина D у детей и подростков с эндокринопатиями в Республике Узбекистан. Материал и методы: в РСНПМЦЭ им. акад. Я.Х. Туракулова обследованы 42 детей и подростков с эндокринопатиями (БГ, АИТ, экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО), СД 1-го типа, первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ)) 5-18 лет, постоянно проживающие в Узбекистане. Результаты: средний уровень витамина D 25(OH) у детей и подростков с эндокринопатиями составил 19,5±0,7 нг/мл, в контрольной группе 31,4±1,2 нг/мл (p≤0,05). Недостаточность витамина D (уровень ниже 30 нг/мл) выявлена у 100% детей и подростков с эндокринными заболеваниями, из них явный дефицит витамина D выявлен у 26,2%. У детей и подростков с эндокринопатиями наиболее низкий уровень витамин D был зарегистрирован в группе детей с АИТ и БГ. Средние значения биохимических показателей костного метаболизма у детей и подростков с эндокринопатиями составили: кальций сыворотки крови 2,3±0,2 ммоль/л ($p \le 0.05$), фосфор 1,96±0,4 ммоль/л ($p \le 0.05$), щелочной фосфатазы 426,1±26,1 ммоль/л (p≤0,001). При этом достоверная гипокальциемия выявлена в группе детей с АИТ и БГ. Значимо наибольшая гиперфосфатаземия была в группе детей и подростков БГ, СД 1-го типа и ПГПТ. Высокодостоверная отрицательная корреляция установлена между уровнем ТТГ, АТ- ТПО и витамином D. Выводы: У 100% детей и подростков с эндокринными заболеваниями (АИТ, БГ, СД 1 типа, ПГПТ, ЭКО), постоянно проживающих в Узбекистане, выявлена недостаточность витамина D, из них у каждого четвертого ребенка диагностирован выраженный дефицит витамина D. Наиболее низкие показатели уровня витамина D зарегистрированы у детей с аутоиммунным тиреоидитом и болезнью Грейвса. Рекомендуется скрининг содер-

жания витамина D у детей с эндокринными заболеваниями. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения необходимости дополнительного использования препаратов витамина D3 в профилактике и лечении эндокринной патологии.

Ключевые слова: витамин D, дети, подростки, болезнь Грейвса, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, эндокринные заболевания.



ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ОСТЕОПОРОЗ

УДК: 577.161.2:618.173

АНАЛИЗ УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА Аллаярова Г.И., Аббосхужаева Л.С.

PERI VA POSTMENOPAUSAL AYOLLARIDA VITAMIN D TARAQQIY TAHLILI

Allayarova G.I., Abbosxujaeva L.S.

VITAMIN D LEVEL ANALYSIS IN WOMEN OF PERI - AND POSTMENOPAUSAL AGE

Allayarova G.I., Abboskhudjaeva L.S.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я. Х. Туракулова МЗ РУз

Tadqiqotning maqsadi – peri- va postmenopozal yoshdagi ayollarda D vitamini etishmasligining tarqalishini baholash. **Material va usullar:** taqqoslangan guruhlarga perimenopauza yoshidagi 67 ayol va postmenopozal yoshdagi 136 ayol kirdi. **Natija:** tekshirilgan perimenopauza yoshidagi ayollar orasida D vitamini etishmasligining tarqalishi 91,0%, postmenopozal ayollarda – 78,7%. D vitamini etishmovchiligi (≤25 nmol/l) mos ravishda, peri- va postmenopozal yoshdagi ayollarning 86,6% va 69,1% da aniqlandi. **Xulosa:** D vitamini etishmasligi ayollar orasida keng tarqalgan muammodir.

Kalit so'zlar: D vitamini, peri- va postmenopauzal yoshdagi ayollar.

The purpose of the study was to assess the prevalence of Vitamin D deficiency in women of peri- and postmenopausal age. **Materials and methods.** The compared groups included 67 women of perimenopausal age and 136 women of postmenopausal age. **Results:** The prevalence of vitamin D deficiency among examined women of perimenopausal age is 91.0%, postmenopausal women – 78.7%. Severe vitamin D deficiency (\leq 25 nmol/l) was found in 86.6% and 69.1% of women of peri- and postmenopausal age, respectively. Findings. Vitamin D deficiency is a common problem among women.

Key words: vitamin D, women of peri- and postmenopausal age.

Витамин D играет важную роль в здоровье костей и минерального обмена. Систематический обзор, охватывающий 168 тыс. человек из 44 стран, показал, что сывороточный 25 (ОН) D менее 50 нмоль/л имеет место в 37% исследований, в основном в странах Ближнего Востока и Азии, несмотря на высокую инсоляцию [13,19,21]. Во многих странах проводятся систематические исследования уровня витамина D в популяциях или группах повышенного риска. Результаты этих исследований можно назвать настораживающими. Распространённость недостаточности витамина D составляет от 53,4% в странах Латинской Америки до 81,1% в странах Ближнего Востока [14,17,18]. Несмотря на высокую степень воздействия солнечных лучей, страны Ближнего Востока и Африки, расположенные на географических широтах от 15 до 35 градусов, являются регионами с самой высокой распространённостью гиповитаминоза D [20]. Результаты мета-анализа, проведенного на 6 континентах указывают на высокую распространённость гиповитаминоза D в мире, значительную географическую вариабельность степени тяжести проблемы и значительную частоту осложнений, связанных с гиповитаминозом D. В зависимости от принятой пороговой величины уровня 25 (OH)D – 50 или 75 нмоль/л - распространённость недостаточности витамина D в странах Европы колеблется от высокой до очень высокой. Приблизительно у 92% населения стран Северной Европы уровни 25 (ОН) D составляют менее 50 нмоль/л [8,22].

По данным L. DeGroot и соавт. [11], недостаточность витамина D в странах Южной Европы наблюдается чаще, чем в северных частях этого континента (пороговая величина уровня 25 (ОН) D 25 нмоль/л). По их мнению, это объясняется разницей в питании и стиле жизни популяций Южной и Северной Европы.

Синтез витамина D под влиянием УФ-лучей зависит от кожной пигментации, географического расположения региона, продолжительности дня, времени года, погодных условий и площади кожного покрова, не прикрытого одеждой. Узбекистан – это южная страна, в которой до сих пор не проводился систематизированный учёт данных о состоянии витамина D.

Цель исследования

Оценка распространённости дефицита витамина D у женщин пери- и постменопаузального возраста.

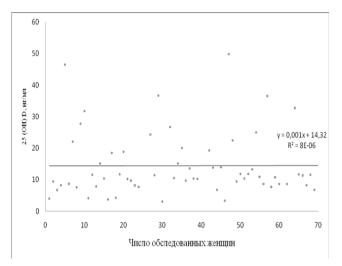
Материал и методы

В сравниваемые группы включены 67 женщин перименопаузального возраста и 136 женщин постменопаузального возраста, постоянно проживающих в г. Ташкенте (Республика Узбекистан). Уровень витамина D определяли хемилюминесцентным методом на иммунохимических анализаторах Elecsys и

Cobase (Roche). Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica 6 и Biostat. Количественные показатели представлены в виде M±SD, а также медианы (Me) и 25 и 75 перцентили (IQR). Достоверными считали различия, удовлетворяющие p<0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ 25 (ОН)D у женщин перименопаузального возраста показал, что в среднем содержание витамина D составило 14,4±10,0 нг/мл (Ме 10,9; IQR 8,3-17,9). Линия тренда проходила в диапазоне от 14,01 до 15,14 нг/мл (рис. 1).



Puc. 1. Величина 25 (OH)D у женщин перименопаузального возраста.

У 42,6% женщин уровень 25 (ОН) D находился между 5-90% перцентилем в диапазоне 4,1-27,4 нг/мл. Уровень 25 (ОН) D ниже 5 перцентили встречался у 2,9%, а выше 95 перцентили – у 3,7% обследованных.

Анализ 25 (ОН)D у женщин постменопаузального возраста показал, что в среднем содержание витамина D составило 21,7±9,8 нг/мл (Ме 20,0; IQR 15,8-27,8). Линия тренда проходила в диапазоне от 20,04 до 21,5 нг/мл (рис. 2).

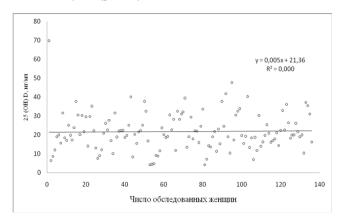


Рис. 2. Величина 25 (OH)D у женщин постменопаузального возраста.

У 84,6% женщин уровень 25 (ОН) D находился между 5-90% перцентилем в диапазоне 7,4-33,7 нг/

мл. Уровень 25 (ОН) D ниже 5 перцентили встречался у 5,1%, а выше 95 перцентили – у 10,3% обследованных

Если в качестве пороговой величины принять уровень 25 (ОН)D 30 нг/мл, то распространённость недостаточности витамина D среди обследованных женщин перименопаузального возраста составляет 91,0%, постменопаузального − 78,7%. Тяжелый дефицит витамина D (≤25 нмоль/л) был обнаружен соответственно у 86,6% и 69,1% женщин пери- и постменопаузального возраста. Уровень витамина D только у одной из обследованных женщин не соответствовал «золотой середине» (50-80 нг/мл) и составил 69,9 нг/мл.

До настоящего времени имеются различные взгляды на референсные и дефицитные показатели витамина D. Определение содержания витамина D не является рутинным, и вопрос точной рубрикации его уровней принципиален. В лабораторном справочнике содержание витамина D менее 10 нг/мл определяется как дефицит, 10-30 нг/мл – как недостаток и 30-100 нг/мл – как норма [1,4]. По мнению И.И. Дедова и соавт. [2], дефицитом следует считать уровни до 20 нг/мл, а нормальный диапазон начинается с 40 нг/мл.

Ряд экспертов в качестве нижней референсной границы 25(ОН)D указывают показатель 20 нг/мл. Считается, что риск дефицита витамина D наиболее вероятен при уровне 25 (ОН)D в сыворотке крови <30 нмоль/л (<12 нг/мл). Содержание 25(ОН)D в диапазоне 30-50 нмоль/л (12-20 нг/мл) расценивается как недостаточность витамина D. Достаточность витамина D определена при концентрации ≥50 нмоль/л (≥20 нг/мл). Уровень 25(ОН)D более 50 нмоль/л покрывает потребность в витамине D 97,5% населения [3,6,7,10,16].

На основании популяционных исследований, проведенных в различных регионах мира и среди лиц разных возрастных диапазонов, считается, что концентрация 25(ОН)D от 30 нг/мл обеспечивает его адекватный эффект на метаболизм кальция и уровни паратгормона [5,9,12,15].

Таким образом, в среднем уровень 25 (ОН)D как у женщин как перименопаузального, так и постменопаузального возраста был значительно ниже общепринятых значений. Наши исследования показывают, что дефицит витамина D является распространенной проблемой среди женщин.

Литература

- 1. Гилязова Д.Г. 25(ОН)-витамин D: от маркера костного и минерального обмена до индикатора общего состояния здоровья // Справочник заведующего КДЛ. 2010. №9. С. 22-26.
- 2. Дедов И.И., Мазурина Н.В., Огнева Н.А. и др. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2011. №2. С. 3-10.
- 3. Плещеева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // Ожирение и метаболизм. 2012. №2. С. 33-42.
- 4. Руяткина Л.А., Руяткин Д.С., Исхакова И.С., Романов В.В. Витамин D у постменопаузальных женщин г. Новосибирска с различным состоянием углеводного обмена // Бюл. Сибирской медицины. 2014. Т. 13, №2. С. 42-48.

- 5. Binkley N., Krueger D., Cowgill C. et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 3152-3157.
- 6. Bischoff-Ferrari H., Giovannucci E., Willett W., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentation of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // Amer. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84. P. 18-28.
- 7. Bordelon P., Ghetu M., Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency // Amer. Fam. Physic. 2009. Vol. 80, №8. P. 841-846.
- 8. Borissova A., Shinkov A., Vlahov J.et al. Vitamin D status in Bulgaria winter data // Arch. Osteoporos. 2013. Vol. 8, N^2 1-2. P.133-135.
- 9. Cannell J., Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice // Altern. Med. Rev. 2008. Vol. 13. P. 6-20.
- 10. Dawson-Hughes B., Heaney R., Holick M. et al. Estimates of optimal vitamin D status // Osteoporos Int. 2005. Vol. 16. P. 713-716.
- 11. de Groot L., Verheijden M., de Henauw S. et al. Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study // J. Gerontol. A BiolSci. Med. Sci. − 2004. − Vol. 59, №12. − P. 1277-1284.
- 12. Grant W., Holick M. Benefits and requierments of vitamin D for optimal health: a review // Altern. Med. Rev. 2005. Vol. 10. P. 94-111.
- 13. Hilger J., Friedel A., Herr R. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide // Brit. J. Nutr. 2014. Vol. 111. P. 23-45.
- 14. Holick M., Binkley N., Bischoff-Ferrari H. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. P. 1911-1930.
- 15. Holick M., Binkley N., Bischoff-Ferrari H. et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, N^2 4. P. 1153-1158.
- 16. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- 17. Karagüzel G., Dilber B., Çan G. et al. Seasonal Vitamin D Status of Healthy Schoolchildren and Predictors of Low Vitamin D Status // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014. Vol. 58, №5.

- P. 654-660.
- 18. Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D in adequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation // J. Intern. Med. 2006. Vol. 260, №3. P. 245-254.
- 19. Lips P., Cashman K., Lamberg-Allardt C. et al. Management of endocrine disease: current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency; a position statement of the European Calcified Tissue Society // Europ. J. Endocrinol. 2019. https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736
- 20. Mithal A., Wahl D., Bonjour J. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D // Osteoporos Int.–2009. Vol. 20, Nº11. P. 1807-1820.
- 21. Passeron T., Bouillon R., Callender V. et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status//British Journal of Dermatology. 2019 https://insights.ovid.com/crossref/00002300
- 22. Wahl D., Cooper C., Ebeling P. et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations // Arch. Osteoporos. 2012. Vol. 7, №1-2. P. 155-172.

АНАЛИЗ УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Аллаярова Г.И., Аббосхужаева Л.С.

Цель: оценка распространённости дефицита витамина D у женщин пери- и постменопаузального возраста. **Материал и методы:** в сравниваемые группы включены 67женщин перименопаузального возраста и 136 женщин постменопаузального возраста. **Результаты:** распространённость недостаточности витамина D среди обследованных женщин перименопаузального возраста составляет 91,0%, постменопаузального – 78,7%. Тяжелый дефицит витамина D (≤25 нмоль / л) был обнаружен у 86,6% и 69,1% женщин пери- и постменопаузального возраста соответственно. **Выводы:** дефицит витамина D является распространенной проблемой среди женшин

Ключевые слова: витамин D, женщины пери- и постменопаузального возраста.



ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Исмаилов С.И., Алимджанов Н.А., Узбеков К.К., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К., Муратов Т.Ф.

БИРЛАМЧИ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗНИНГ ЖАРРОХЛИК МУОЛАЖАСИНИНГ УЗОҚ МУДДАТЛИ НАТИЖАЛАРИ

Исмаилов С.И., Алимджанов Н.А., Узбеков К.К., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К., Муратов Т.Ф.

THE SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: LONG-TERM RESULTS

Ismailov S.I., Alimjanov N.A., Uzbekov K.K., Omiljonov M.N., Uzbekov R.K., Muratov T.F.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Тақдим этилган алоқада 1994 йилдан 2018 йилгача бўлган бирламчи гиперпаратиреоз билан оғриган 129 беморни ташхислаш ва жаррохлик даволаш муолажаларининг узоқ муддатли натижалари тасвирланган. Диагностика босқичида ва операциядан кейинги даврда умумийва Са⁺⁺, қондаги паратгормон кўрсатгичи, сийдикдаги кальций, ишқорий фосфатаза даражаларининг тебраниш динамикасига алохида эътибор берилади. Кўрсатгичларга кўра динамикада ултратовуш, 99mTc-sestamibi (технитрил) йордамида паратиреодид безлар сцинтиграфия, бўйини ва умуртқа билан кўкрак кафаси оралигини компьютер томографияси текширувлари амалга оширилади. Операциядан кейин беморлар 5 йил мобайнида кузатувда бўлади.

Калит сўзлар: бирламчи гиперпаратиреоз, узоқ муддатли натижалари.

This article describes the long-term results of diagnosis and surgical treatment of 129 patients with primary hyperparathyroidism from 1994 to 2018. At the stage of diagnosis and in the postoperative period, attention was paid to the dynamics of fluctuations in the level of total and Ca^{++} , parathyroid hormone, urine calcium, alkaline phosphatase. In dynamics, ultrasound, parathyroid scintigraphy with 99mTc-sestamibi (technitrile), and X-ray computed tomography (CT) of the neck and mediastinum were performed. Patient'smonitoring in the postoperative period was performed up to 5 years.

Key words: primary hyperparathyroidism, long-term results.

Отечественными и зарубежными хирургами накоплен большой клинический опыт хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. По данным С.И. Исмаилова [2,3], хирургическое лечение было успешным в 88,9% случаев, Ј. Barbier и соавт. [4], – в 92,7%. Вместе с тем, многие хирурги отмечают, что результаты хирургического лечения ПГПТ все же нельзя признать удовлетворительными [1,4].

В Узбекистане до последнего времени в основном диагностировались манифестные (85-90%), часто тяжелые формы ПГПТ, что свидетельствует о слабой выявляемости заболевания на ранних этапах его развития, запоздалой диагностике, частых диагностических ошибках и неадекватном лечении. Также немногочисленны работы об отдаленных результатах лечения ПГПТ.

Цель исследования

Изучение отдалённых результатов хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза.

Задачи:

Определить критерии выздоровления после операции на околощитовидных железах (ОЩЖ).

Проследить течение мочекаменной болезни в отдалённые сроки после операции на ОЩЖ.

Материал и методы

Проведена динамика наблюдения 129 пациентов с ПГПТ, средний возраст 35,8±1,9 года (диапазон от 16 до 68 лет), прооперированных в 1994-2018 гг.

Контрольную группу составили 10 здоровых лиц (5 женщин и 5 мужчин).

ПГПТ почечной формы диагностирован у 58 больных, из них 36 женщин и 22 мужчины. Смешанная форма ПГПТ выявлена у 71 пациента, в том числе 51 женщина и 20 мужчин. Течение болезни в послеоперационном периоде прослежено до 5 лет. Проводились определение уровней общего и Са⁺⁺, ПТГ крови, кальция мочи, щелочной фосфатазы (ЩФ) ультразвуковое исследование (УЗИ), сцинтиграфия ОЩЖ с 99mTc-sestamibi (технитрил), по показаниям рентгенокомпьютерная томография (РКТ) шеи и средостения.

Результаты и обсуждение

При оценке результатов хирургического лечения ПГПТ анализируют уровни Са, Са⁺⁺, ПТГ в сыворотке крови до и после операции. Одним из основных критериев успеха является нормализация уровня кальция, как общего (Са общ.), так и ионизированного (Са⁺⁺). В течение первых 30 минут после операции снижение уровня ПТГ более чем на 50% отмечается у подавляющего числа пациентов [5].

В наших исследованиях содержание сывороточного кальция было либо нормальным, либо пограничным, реже выявлялось незначительное повышение этого показателя. Уровень Са сыворотки при ПГПТ был повышен у 48,6% обследованных (p>0,05). Гиперкальциурия определялась у 74,5% (p<0,001)

больных ПГПТ. Гиперкальциурию нельзя считать специфическим симптомом для ПГПТ, она наблюдается и при мочекаменной болезни.

Относительно диагностической ценности измерения концентрации биологически активного Са⁺⁺ при ПГПТ в литературе существуют противоречивые мнения [6]. Исследования, проведенные сотрудниками нашей лаборатории, подтвердили высокую диагностическую ценность этого показателя. Уровень Са⁺⁺ был повышен у 83,5% больных ПГПТ (р<0,001).

Уровень ПГ в крови при ПГПТ, как правило, повышен. Однако оценивать его необходимо только в комплексе с показателями экскреторной функции почек, так как снижение скорости клубочковой фильтрации (до 70 мл/мин) приводит к повышению уровня ПТГ вне связи с функциональной активностью ОЩЖ [6,7]. Высокий уровень ПТГ в наших исследованиях при сопоставлении с нормой определялся у 89% больных ПГПТ.

Именно уровни ПТГ, Са⁺⁺, Са мочи во многом служили дифференциально-диагностическими критериями и склоняли чашу весов в пользу установления диагноза ПГПТ.

Эффективность паратиреоидэктомии определяется в первые сутки после операции. Помимо клинических признаков (положительные симптомы Хвостека, Труссо, уменьшение болей в костях, приступы почечной колики с отхождением мелких конкрементов 2-6 мм), из биохимических показателей объективно отражают успех операции уровень Са сыворотки, мочи и Са++. Снижение их с дооперационным уровнем носит достоверный характер. Уровень Са сыворотки снижается с 2,58±0,03 до 2,21±0,03 ммоль/л (p<0,001), постепенное повышение уровня отмечается в течение 12 месяцев. Содержание Са мочи у больных ПГПТ снижается от исходного $5,9\pm0,4$ до $3,60\pm0,51$ ммоль/л (p<0,01), постепенно достигая показателя нормы также к 12-му месяцу (p>0,05).

Наиболее выражено снижение содержания Ca^{++} – с 1,05±0,01 до 0,75±0,03ммоль/л. К 12-му после операции этот показатель также приближается к нижней границе нормы (p>0,05).

Показатели щелочной фосфатазы, отражающие костную резорбцию, не подвержены резким колебаниям. Постепенное снижение происходит в течение 3-5 лет (табл. 1).

Таблица 1 Биохимические показатели у больных ПГПТ до и после операции в различные сроки наблюдения до 3-5 лет

Показатель	Контроль n=10	До операции n=129	3 года после операции	5 лет после операции
Са сыв., ммоль/л	2,47±0,05	2,58±0,02	2,45±0,02	2,41±0,05
Са мочи, ммоль/л	2,4±0,1	5,9±0,4ª	2,7±0,1 ⁶	2,5±0,02 ⁶
Ca++, ммоль/л	0,91±0,02	1,05±0,01 ^a	0,92±0,08	0,90±0,06 ⁶
ЩФ, мкм /л	0,5±0,04	0,93±0,12a	0,65±0,03 ^{a6}	0,45±0,02 ⁶

Примечание. а – p<0,05 по сравнению с контролем, б – по сравнению с уровнем до операции.

В первые сутки после операции снижение уровня ПТГ носило достоверный характер, снизившись с 151,98±5,21 до 45,05±4,53 пг/мл (p<0,001). Постепенное выравнивание показателей ПТГ проис-

ходит к 6-му месяцу после операции, что при сравнении с биохимическими показателями носит более быстрый характер. В последующие 3-5 лет уровень ПТГ увеличился у 3 больных (табл. 2).

Таблица 2 Уровень ПТГ у больных ПГПТ до и после операции в различные сроки наблюдения до 3-5 лет

Показатель	Контроль, n=10	До операции, n=129	3 года после операции	5 лет после операции	
ПТГ, пг/мл	59,6±1,6	151,5±5,21ª	72,28±4,3	51,3±1,91 ^{a6}	

Примечание. То же, что и к табл. 1.

Для ПГПТ характерно раннее развитие рецидива уролитиаза. Рецидив среди наших пациентов с уролитиазом гиперпаратиреоидной этиологии в сроки от 3-х до 6 месяцев выявлен у 8 (6,2%), до 6-12 месяцев – у 71 (55,0%). По мнению некоторых авторов [2,6], у 50% больных с мочекаменной болезнью рецидивное камнеобразование возникает, как правило, через год и в течение последующих 5 лет после их удаления (случаи, когда причиной камнеобразования не служил ПГПТ).

Среди больных, поступивших к нам после удаления камней почек (на примере больных с односторонним нефролитиазом), рецидива не было у 62,5%, рецидив развился у 37,5%, а среди тех пациентов, у которых предварительно были удалены ОЩЖ, таких было соответственно 87,5 и 12,5%.

После паратиреоидэктомии транзиторный гипопаратиреоз наблюдался у 29 (22,4%), перманентный – у 14 (10,8%) больных.

Выводы

- 1. Критериями выздоровления после паратиреоидэктомии являются нормализация показателей уровня сывороточного, ионизированного кальция, кальция мочи, ПТГ, отсутствие роста камней в почках, усиление камневыделения.
- 2. После паратиреоидэктомии с последующей нефролитотомией в течение 5 лет рецидив нефролитиаза наступил только у 12,5% больных, протии в 37,5% до операции на ОЩЖ.

Литература

1. Дедов И.И. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Пробл. эндокринол. – 2016. – Т. 62, №4. – С. 40-77.

2. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Гайбуллаев А.А. и др. Сравнительная характеристика методов диагностики первичного гиперпаратиреоза у больных мочекаменной болезнью // Урология. – 2002. – №6. – С. 8-11.

- 3. Исмаилов С.И., Узбеков К.К. и др. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза // Пробл. эндокринол. 2000. Т. 46, №5. С. 15-18.
- 4. Barbier J., Kraimps J.L., Denizoi A. Hyperparathyroidismeprimaire: resultatesd'une etude multicentriquefrancaise // Bull. Acad. Natl. Med. 1992. Vol. 176, N° 7. P. 1033-1047.
- 5. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R. et al. Guidelines for themanagement of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N010. P. 3561-3569.
- 6. Iacobone M., Carnaille B., Palazzo F.F., Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) // Langenbecks Arch. Surg. 2015. Vol. 400, №8. P. 867-886.
- 7. Souberbielle J.-C.P., Roth H., Fouque D.P. Parathyroid hormone measurement in CKD // Kidney Int. 2010. Vol. 77, N^2 . P. 93-100.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Исмаилов С.И., Алимджанов Н.А., Узбеков К.К., Омилжонов М.Н., Узбеков Р.К., Муратов Т.Ф.

Описаны отдаленные результаты хирургического лечения 129 пациентов с первичным гиперпаратире-озом, которые находились на лечении в 1994-2018 гг. На этапе диагностики и в послеоперационном периоде особое внимание было уделено динамике колебаний уровня общего и Са⁺⁺, паратгормона крови, кальция мочи, щелочной фосфатазы. По показаниям, в динамике проводилось ультразвуковое исследование, сцинтиграфия околощитовидных желез с 99т Tc-sestamibi (технитрил), рентгенокомпьютерная томография шеи и средостения. Прослежено течение патологии в послеоперационном периоде до 5 лет.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, отдаленные результаты.



РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.661:616.681-007.41

СПЕРМАТОГЕННАЯ ФУНКЦИЯ ТЕСТИКУЛ У ЮНОШЕЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КРИПТОРХИЗМА

Алимов А.В., Султанова Ш.Т.

КРИПТОРХИЗМ САБАБИ БИЛАН ОПЕРАЦИЯ ҚИЛИНГАН ЎСМИРЛАРНИНГ ТЕСТИКУЛ СПЕР-МАТОГЕН ФУНКЦИЯСИ

Алимов А.В., Султанова Ш.Т.

THE SPERMATOGENIC FUNCTION OF THE TESTICLES IN YOUNG MEN OPERATED FOR CRYPTORCHIDISM

Alimov A.V., Sultanova Sh.T.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Мақсад: ўсмирларда уруғдоннинг орхипексиядан кейинги морфофункционал ҳолатини баҳолаш. Материал ва усуллар: операциядан сўнг узоқ муддатда 27 ўсмирнинг эякулят таҳлили ўтказилди. Орхипексия муддати анамнезга кўра аниқланди. Орхиометрия Прадер орхидометри орҳали топилди. Натижа: қуйидаги кўринишидаги жиддий морфофункционал ўзгаришлар аниҳланди: гонадаларнинг сперматоген функциясининг азоспермиягача бўлган бузилишлари ва ҳажмининг кичрайиши Крипторхизмга чалинган беморлар фертиллик бузилиши бўйича хавф гуруҳига мансубдирлар. Операциядан сўнг узоҳ муддатда 16 ешдан 21 ешгача бўлган крипторхизмли 27 сон ўсмирларда семиологик таҳлил натижасида жиддий морфофункционал ўзгаришлар кўйидаги кўринишда аниҳланди: азоспермиягача сперматоген гонад бузилиши ва хажмининг камайиши. Фертил ёши бузилиши бўйича крипторхизмли пациентлар хавф гурухини намоиш этади. Хулоса: Крипторхизм билан хасталанган беморлар фертил бузилиши буйича хафв гурухига киради. Бундай беморлар комплекс текширувлардан утиши ва кутилаётган репродуктив ҳобилиятини аниҳлаш учун жинсий ривожланиш мониторинги талаб этилади.

Калит сўзлар: крипторхизм, сперматоген функцияси, гонадалар, спермограмма, эякулят, фертил.

Objective: to assess morpho-functional state of testicles among adolescent males after orchiopexy. **Materials and methods:** Analysis of ejaculate among 27 men adolescent in remote postoperative period. Terms of orchiopexy refined by anamnestic data. Orchiometry were defined by Prader orchidometer. **Results** of comparative of semiologic alanalysis of 27 young men, aged 16-21 with cryptorchidism in the late postoperative period revealed serious morphological and functional changes in the form: volume reduction and impaired spermatogenic gonad function, up to azoospermia. **Conclusion:** Cryptorchid patients are a group of risk of impaired fertility and needs complex examination and monitoring sexual development for fertility.

Key words: cryptorchidism, spermatogenic function, semiologic alanalysis, fertility, testicles, ejaculate, orchiopexy.

арушения полового развития у лиц мужско-П го пола являются актуальной проблемой детской эндокринологии и андрологии. Дети и подростки составляют значительную и наиболее перспективную часть нашего общества. В период выраженного демографического спада их здоровье приобретает особую ценность. Среди клинических форм репродуктивных нарушений у детей доминируют врожденные аномалии тестикул. Крипторхизм (К), являясь распространенной аномалией половых органов у детей, вызывает нарушение сперматогенной и гормональной функции яичек, ставя под угрозу репродуктивное здоровье пациента [2,3,6,8]. К сожалению, даже своевременное оперативное лечение, направленное на низведение яичка в мошонку, не гарантирует больному в будущем фертильность. Так, бесплодием страдают 80-100% мужчин, оперированных по поводу двустороннего крипторхизма, и 60% с односторонней формой [1,3-5,7,9]. Принимая во внимание высокую распространенность и выраженные отрицательные отдаленные последствия, крипторхизм необходимо рассматривать как социально значимое заболевание, оказывающее существенное влияние как на здоровье отдельного человека, так и на демографическую ситуацию в целом [7,9].

Решающую роль в оценке мужской фертильности играет обследование органов мошонки с определением объема яичек. Известно, что только при нормальном объеме яичек возможна достаточная продукция половых клеток. В настоящее время имеется ряд исследований, посвященных оценке мужского репродуктивного здоровья, в качестве эталона принят показатель состояния сперматогенной функции [2,3,9].

Цель исследования

Оценка морфофункционального состояния тестикул у юношей, оперированных в детстве по поводу крипторхизма.

Материал и методы

Анализ эякулята проведен у 27 юношей спустя 10-12 лет после односторонней орхиопексии. Возраст обследованных – от 16 лет до 21 года (средний возраст – 18,7±0,31 года). В контрольную группу вошли 10 здоровых юношей сопоставимого возраста (средний возраст 17,3±0,26 года).

В ходе опроса уточнялись сроки орхиопексии. Хирургическое лечение крипторхизма было проведено в возрасте от 2,5 до 5 лет – у 44,5%, от 5 до 10 лет – у 33,3%, от 10 до 13 лет – у 22,2% пациентов. Орхиометрию выполняли с помощью орхидометра Прадера.

О морфофункциональном состоянии гонад судили по спермограмме. Семиологический анализ эякулята проводили с помощью компьютерного анализа подвижности, концентрации и морфологии сперматозоидов с использованием программы «ВидеоТесТсперм 2.1». Сбор спермы осуществлялся с помощью мастурбации в стерильный пластмассовый контейнер. При этом учитывали, что самым высоким дис-

криминационным показателем фертильности спермы является подвижность сперматозоидов.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета программ Excel-2010, Statistica 6.0 (Stat Soft, 2001). Достоверность различий количественных показателей определялась с использованием критерия Вилкоксона. Количественные показатели представлены в виде M±SD. Различия между группами считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

По данным анкетирования выявлены недопустимо поздние сроки орхиопексии (средний возраст орхиопексии составил 6,56±0,13 года; медиана 7,0), то есть в возрасте, когда оптимальные сроки хирургической коррекции уже прошли.

Несмотря на значительный временной интервал после оперативного вмешательства (спустя 10-12 лет), у всех подростков объем низведенного яичка оставался достоверно меньше объема контралатерального и возрастной нормы и составил 9,45±0,62 мл (таблица).

Показатели спермограммы у пациентов основной и контрольной группы M±SD

Таблица

Показатель	Контроль, n=10	Крипторхизм, n=27	р
Средний возраст, лет	17,3±0,26	18,7±0,31*	0,01
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	75,9±8,75	18,1±1,53*	0,0001
Подвижность, класс			
А (высокоподвижные)	25,3±2,24	15,2±1,26*	0,0001
В (подвижные)	33,4±3,17	32,9±1,97	0,90
С (живые)	9,96±2,16	9,54±0,59	0,80
D (мертвые)	31,4±3,32	42,3±1,98*	0,007
Средний объем яичек, мл	20,7±1,04	9,45±0,62*	0,0001

Как известно, снижение суммарного тестикулярного объема на 2 мл и более указывает на нарушение сперматогенеза [4-6]. Концентрация сперматозоидов и средний объем яичек в группе пациентов с крипторхизмом достоверно ниже, чем у их сверстников контрольной группы (р=0,0001). Подвижность сперматозоидов класса А (высокоподвижные) достоверно ниже (р=0,0001), а класса D – выше в группе с крипторхизмом (р=0,007), чем у их здоровых сверстников. Достоверно значимых различий концентрации сперматозоидов класса В и класса С в сравниваемых группах не выявлено.

Семиологический анализ эякулята показал, что у подавляющего большинства юношей с К (n=19) (70,4%) после орхиопексии имеются выраженные нарушения сперматогенной функции яичек [4]. Достоверной связи между объемом гонад и концентрацией сперматозоидов не обнаружено. Однако установлено, что при снижении суммарного объема яичек меньше 10 мл концентрация сперматозоидов резко снижается вплоть до азооспермии. В основной группе концентрация сперматозоидов варьировала от 18 до 53 млн/мл. Азооспермия выявлена у 8 (26,6%) юношей. Более выраженные изменения наблюдались 15 (55,5%) у юношей в поздние сроки после орхиопексии. Суммарный объем гонад у этих больных в среднем составил 9,13±0,94 мл. У 5

(41,7%) из них выявлена азооспермия, у остальных - олигоастеноспермия.

Проведенные нами исследования показали наличие прямой зависимости между размером тестикул и качеством сперматогенеза.

Семиологический анализ эякулята пациентов с К в отдаленные сроки после орхиопексии продемонстрировал достоверное ухудшение основных показателей оплодотворяющей способности спермы за счет уменьшения концентрации и подвижных форм сперматозоидов.

Учитывая сложные и разнообразные патофизиологические механизмы тестикулярной ретенции, крипторхизм следует рассматривать как одно из фенотипических проявлений патологического формирования половой системы. Прогноз фертильности у юношей с К определяется не только тяжестью изначального поражения органа, но и своевременностью и качеством выполнения операции, а также тем, как проводились реабилитационный и диспансерный периоды.

Выводы

1. У подавляющего большинства юношей, оперированных по поводу крипторхизма, наблюдается достоверное ухудшение основных показателей сперматогенной функции за счет уменьшения концентрации подвижных форм сперматозоидов.

2. Пациенты с крипторхизмом нуждаются в проведении комплексного обследования и требуют мониторинга полового развития для составления прогноза фертильности.

Литература

- 1. Даниленко Ю.Л., Эсембаев Б.И., Порощай В.Н., Омурбеков Т.О. Оптимизация сроков хирургического лечения детей с крипторхизмом // Вестн. КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2014. №3. С. 98-101.
- 2. Комарова С.Ю., Цап Н.А., Валамина И.Е. и др. Морфологические характеристики яичка при крипторхизме у детей в разных возрастных группах // Мед. наука и образование Урала. 2017. Т. 18, №4 (92). С. 55-59.
- 3. Кулибин А.Ю., Малолина Е.А., Яцык С.П. и др. Восстановление сперматогенеза путем аллогенной трансплантации недифференцированных клеток сертоли в экспериментальной модели двустороннего абдоминального крипторхизма // Урология. 2015. №6. С. 74-81.
- 4. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Городков С.Ю., Захарова Н.А. Оценка репродуктивной системы и расчет риска развития субфертильности у пациентов с односторонним крипторхизмом // Детская хирургия. 2016. Т. 20, №2. С. 60-65.
- 5. Райгородская Н.Ю., Седова Л.Н., Захарова Н.Б. и др. Половое развитие и становление репродуктивной системы мальчиков, оперированных по поводу одностороннего пахового и абдоминального крипторхизма // Бюл. мед. интернет-конф. 2017. Т. 6, №2. С. 553-556.
- 6. Kolon T.F., Herndon C.D., Baker L.A. et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline // J. Urol. 2014. Vol. 192. P. 337-334.
- 7. Radmayr C., Dogan H.S., Hoebeke P. et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines // J. Pediatr. Urol. 2016. Vol. 12. P. 335-343.

- 8. Romao R.L. Pediatric urologists must advocate for improved quality of care in patients with cryptorchidism // Canad. Urol. Assoc. J. 2017. Vol. 11 (Suppll 1-2). P. S33.
- 9. Savoie K.B., Bachier-Rodriguez M., Schurtz E. et al. Health Disparities in the Appropriate Management of Cryptorchidism // J. Pediatr. 2017. Vol. 185. P. 187-192.

СПЕРМАТОГЕННАЯ ФУНКЦИЯ ТЕСТИКУЛ У ЮНОШЕЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КРИПТОРХИЗМА

Алимов А.В., Султанова Ш.Т.

Цель: оценка морфофункционального состояния тестикул у юношей после орхиопексии. Материал и **методы:** проведен анализ эякулята 27 юношей в отдаленном послеоперационном периоде. Сроки орхиопексии уточнялись анамнестически. Орхиометрию определяли орхидометром Прадера. Результаты: представлены морфологические характеристики семиологического анализа 27 юношей с крипторхизмом в возрасте от 16 ktn до 21 года в отдаленном послеоперационном периоде. Выявлены серьезные морфофункциональные изменения в виде уменьшения объема и нарушения сперматогенной функции гонад вплоть до азооспермии. Выводы: у юношей, оперированных по поводу крипторхизма с наблюдается достоверное ухудшение основных показателей сперматогенной функции. Пациенты с крипторхизмом представляют группу риска по нарушению фертильности.

Ключевые слова: крипторхизм, орхиопексия, сперматогенная функция, тестикулы, эякулят, фертильность.



ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ Хайдарова Ф.А., Умарходжаева 3.

АЁЛЛАРДА ПЕРИМЕНОПАУЗА ДАВРИДА ДЕПРЕССИВ ХОЛАТЛАР УЧРАШИ

Хайдарова Ф.А., Умарходжаева 3.

INCIDENCE OF DEPRESSIONS IN WOMEN IN PERIMENOPAUSE

Khaydarova F.A., Umarkhodjaeva Z.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз

Менопауза даврида аёлларда депрессив ҳолатлар вужудга келиши ва қузишининг (рецидив) юқори даражадаги хатари кузатилади. Шунга қарамасдан, умумий депрессия ва менопауза давридаги депрессия бир бирига ухшаш белгиларга эга, лекин барибир, уларнинг уртасидаги фарқлар, "перименопаузал депрессив" узига хос белгиларга эга булган депрессиянинг тури эканлигидан далолат беради. Мазкур тадқиқотнинг мақсади – Мепо-D саволномаси асосида аёлларда менопауза даврида депрессив бузилишлар (ҳолатлар) қанчалик тез-тез учрашини урганишдан иборат. Натижа: базавий баҳолашни утказиш жараёнида умумий ҳисобда менопауза давридаги 82 аёл жалб қилинган эди. 59,8% (49) аёлларда (49) депрессив бузилишлар (ҳолатлар) кузатилган, шулардан 52,4% (44) аёлда кайфият йуқлиги, 46,3 (38) да – етишмовчилик, чарчоқ ҳолати, 54,9% (45) аёлда – безовталик, 59,8% (49) беморда уйқу бузилиши, қизғинлик (шиддат) ватажангликда намоён булувчи руҳий ҳаволатсизлик, 63,4% (52) беморда эса – намоён булиши турли даражали соматик ҳаволатсизлик кузатилган.

Калит сўзлар: аёллар, менопауза даври (перименопауза), депрессив бузилишлар (холатлар).

In the period of menopause in women there is an increased risk of the onset and recurrence of depressive states. Despite the fact that general depression and depression during menopause have similar symptoms, the differences between them suggest that "perimenopausal depression" can be a separate depression subtype with characteristic symptoms. The purpose of this study is to study the frequency of occurrence of depressive disorders in perimenopausal women based on the Meno-D questionnaire. **Results:** A total of 82 perimenopausal women were involved in the baseline assessment process. Depressive disorders were noted in 59.8% of women (49), of which 52.4% (44) noted depression in mood, feeling of inconsistency, feeling tired, 46.3% (38), anxiety in 54.9% (45), sleep disturbance, mental anxiety, manifested by tension and irritability in 59.8% (49) patients, somatic anxiety of varying severity – in 63.4% (52).

Key words: women, perimenopause, depressive disorders.

Уженщин риск развития депрессии или тревожных расстройств примерно в два раза выше, чем у мужчин [8,14,16]. В период менопаузы у женщин наблюдается повышенный риск возникновения новой депрессии, или возможен рецидив у женщин с депрессией в анамнезе [4,7-9]. Несмотря на то, что общая депрессия и депрессия в период менопаузы имеют схожие симптомы, различия свидетельствуют о том, что «перименопаузальная депрессия» может быть отдельным подтипом депрессии с характерными симптомами [9,10,17]. Диагностика и количественная оценка перименопаузальной депрессии требует единой новой шкалы для оценки отдельной группы симптомов при данном расстройстве. Нами проведена проверка новой шкалы для измерения степени выраженности симптомов при перименопаузальной депрессии.

Перименопаузальным периодом мы называем тот временной отрезок, который непосредственно предшествует менопаузе, когда женщины переходят из репродуктивного в непродуктивное состояние, когда менструации прекратились в течение, по меньшей мере, 12 месяцев. Перименопаузальный период обычно начинается у женщин в возрасте 45-50 лет с наличием изменений физического и психиче-

ского состояния, которые продолжаются в течение примерно 4-5 лет до полного наступления менопаузы. Критерии, приведенные в семинаре по «Стадиям репродуктивного старения» (STRAW), представляют золотой стандарт по характеристикам репродуктивного старения через репродуктивные стадии и менопаузу [22]. Согласно данным STRAW, поздняя репродуктивная стадия сопровождается незначительными эндокринными изменениями, которые переходят и продолжаются в перименопаузальный период, включая в себя «раннюю» и «позднюю» переходную фазу, а также «раннюю» стадию постменопаузы [22].

Перименопаузальный период предполагает ряд эндокринных изменений, которые могут сопровождаться различными биологическими и эмоциональными состояниями и симптоматикой. Изменения менструального цикла обычно подразумевают неравномерность в продолжительности цикла и прогрессируют до прекращения менструации. Эндокринные особенности включают изменения в показателях ФСГ, эстрадиол, АМГ и ингибин-В; хотя показатели STRAW основаны на качественных критериях ФСГ [22]. Вазомоторные симптомы, включая приливы, и выраженная потливость в ноч-

ное время являются наиболее распространенными симптомами менопаузы [23]. Так, женщины в перименопаузе подвержены повышенному риску развития депрессии и тревожных состояний, в отличие от женщин до и после менопаузы, даже с учетом корректировки таких показателей как депрессия в анамнезе, вазомоторные симптомы, стрессовые события в жизни и другие демографические факторы, такие как возраст, раса, социально-экономический статус [3,5,13]. Согласно данным, около 20% женщин в этот период обращаются к своему лечащему врачу с симптомами депрессии [12].

Ряд симптомов, характерных для перименопаузальной депрессии, включает как физические, так и психологические показатели. Среди них наблюдаются мышечная боль, увеличение массы тела, низкий уровень энергии, снижение когнитивной самооценки, чувство изоляции, снижение либидо. У женщин с перименопаузальной депрессией наблюдались все перечисленные симптомы [2,5,12,13]. Хотя данные симптомы совпадают с основными депрессивными симптомами, которые могут наблюдаться у женщин вне периода менопаузы, некоторые ключевые характеристики все же дифференцируют перименопаузальную депрессию. Депрессия при перименопаузе связана с более умеренным проявлением настроения по сравнению с депрессией, переносимой женщинами в детородном возрасте [11]. Общая депрессия часто характеризуется грустным настроением; в то время как профиль симптомов настроения, связанный с перименопаузальной депрессией, включает гнев, раздражительность и паранойю, которые могут проявляться как словесные всплески часто из-за незначительных стрессоров и раздражителей и отчасти не соответствует характеру женщин, переживающих данные симптомы [21]. R. Worsley и соавт. [24] описали свои наблюдения за женщинами в период перимопаузы, которые испытывали перепады настроения как некое явление по типу «хорошее - плохое», которое могло длиться от нескольких минут до нескольких часов, а затем самопроизвольно приходить в норму. Депрессивное состояние женщин детородного возраста и у женщин с перименопаузальной депрессией отличается тем, что перименопаузальная депрессия связана с повышенной утомляемостью и снижением уровня энергии, независимо от качества или нарушений сна [2,5,12,13]. Следовательно, необходимо проводить дальнейшие исследования для точной дифференциации перименопаузальной депрессии и других подтипов депрессии, так как велика вероятность того, что существует уникальный профиль симптомов, характеризующих перименопаузальную депрессию.

Этиология перименопаузальной депрессии хорошо вписывается в биопсихосоциальную модель. Значительные гормональные изменения, происходящие в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, оказывают непосредственное влияние на области мозга и нейротрансмиттерные системы, участвующие в модуляции настроения [1]. Например, в настоящее время существует ряд весомых доказанных

фактов, подтверждающих влияние эстрогенов и прогестерона на многочисленные процессы ЦНС (такие как уменьшение воспаления, усиление нейрогенеза и регенерация нейронов), а также их способность модулировать дофаминергическую и серотонинергическую передачу [6]. Гонадные гормоны также взаимодействуют с другой главной эндокринной осью – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, что свидетельствует о том, что нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может способствовать повышению риска депрессии или усилению восприимчивости к стрессовым ситуациям [7]. Биологическим влиянием на риск депрессии является возраст на период начала менопаузы, а также продолжительность репродуктивных лет. Пожилой возраст в период менопаузы и более длительный репродуктивный период связаны с уменьшением риска депрессии в период менопаузы [11].

Эти биологические влияния и предрасположенность, вероятно, взаимодействуют с несколькими психосоциальными факторами, которые совпадают с менопаузальным периодом, такими как восприятие процесса старения и деторождения, жизненные привычки и стрессовые семейные/жизненные роли. Социальное и индивидуальное отношение к возрасту, такое как тенденция ставить в приоритет молодежь больше, чем людей пожилого возраста, также может повлиять на вероятность депрессии во время менопаузы [3]. В сообществах, которые больше ценят пожилых людей, депрессивные симптомы во время перименопаузы менее выражены. Курение и ограниченная физическая активность также могут сделать женщину более подверженной симптомам перименопаузальной депрессии [20]. Вдобавок к этому стрессовое состояние вследствие заботы о детях или пожилых родителях или негармоничные семейные отношения связаны с более высоким уровнем депрессивных симптомов в период перименопаузы.

Коллективное исследование показало, что перименопаузальная депрессия является подтипом депрессии с отдельной этиологией и специфическими характеристиками симптомов. Согласно некоторым наблюдениям, женщины, испытывающие перименопаузальную депрессию, могут по-разному реагировать на антидепрессанты, в отличие от женщин с депрессивным состоянием вне перименопаузы [23]. Следовательно, для определения оптимального клинического ведения перименопаузальной депрессии с учетом соотношения пользы и вреда лечения пациенток с применением гормональнойи антидепрессивной терапии, с возможным психосоциальным вмешательством, необходимы дальнейшие исследования.

За последнее десятилетие интерес к взаимосвязи депрессии и перименопаузы значительно вырос. Хотя на сегодняшний день существует ряд подтвержденных оценочных критериев и шкал для измерения симптомов депрессии, единая шкала, специально предназначенная для оценки или мониторинга профиля симптомов, связанных с перименопаузальной депрессией, все еще не утверждена [15].

Цель исследования

Изучение частоты встречаемости депрессивных расстройств у женщин в перименопаузе на основании вопросника Meno-D.

Материал и методы

Психологические симптомы менопаузы определяли с помощью обзора литературы, клинических наблюдений и опыта, а также групп, в состав которых входили женщины и врачи, работающие с пациентками в период их перименопаузы. В ходе иссле-

дования особое внимание было уделено симптомам, с которыми сталкиваются женщины в возрасте от 43 до 54 лет в области как физического, так и психического здоровья. В вопроснике были выявлены и разработаны критерии часто повторяющихся симптомов. Было идентифицировано 12 критериев симптомов: энергия, паранойя, раздражительность, самооценка, изоляция, беспокойство, соматическая симптоматика, сон, масса тела, сексуальное либидо, память и концентрация (табл. 1).

Таблица 1

Вопросник Мепо-D

Бопросп	un M	
А: Низкая энергичность		
За последние 2 недели:	0	Без изменений в оценке уровня энергичности, в течение дня чувствую себя как обычно активной
Каков уровень вашей энергии?	1	Наблюдаю большую усталость после физической нагрузки, чем это было раньше
-Вы чувствуете себя более уставшим после занятий, чем обычно это бывает? - Ваша активность снизилась, потому что вы устали?	2	Наблюдаю снижение активности из-за усталости
- Большую часть времени вы чувствуете себя уставшим, несмотря на снижение активности?	3	Большую часть времени чувствую усталость, несмотря на отдых; наблюдаю снижение активности
- Вы постоянно чувствуете себя энергетически истощенной, даже если вам приходится выполнять такие незначительные задачи, как расчесывание волос?	4	Постоянно чувствую себя измотанной, и даже небольшие задачи, такие как расчесывание волос, вызывают истощение «Тело истощено, мозг устал»
В: Параноидальное мышление		
За последние 2 недели:	0	Параноидальное мышление не наблюдается
- Вы чувствовали себя виноватой?	1	Все больше беспокоюсь о том, что другие плохо обо мне думают
-Тебя беспокоило, что другие плохо о тебе думают?	2	Подозреваю, что люди на работе или дома думают обо мне плохо
- Вы подозревали, что другие плохого мнения о вас?	3	Убеждена, что другие имеют плохое мнение обо мне и пытаются быть мне заменой
- Имеется ли у вас убеждение, что другие плохого мнения о вас или пытаются быть вам заменой	4	Убеждена, что другие усердно пытаются причинить мне боль всеми возможными способами
С: Раздражительность		
За последние 2 недели:	0	Раздражительность не наблюдается
- Вы чувствуете себя более раздражительной, чем обычно?	1	Умеренная раздражительность
- Вы обижаетесь или входите в конфликт с кем-то из-за незначительных инцидентов?	2	Повышенный уровень раздражительности на незначительные инциденты
- Возмущаетесь ли вы и имеете ли особенность внезапной вспышки гнева по поводу незначительных инцидентов?	3	Повышенная раздражительность, вызванная незначительной причиной, словесные перепалки по незначительным инцидентам
	4	Яростное состояние, крупные словесные перепалки из-за мелких инцидентов
D: Самооценка		
За последние 2 недели:	0	Высокая самооценка или самооценка без изменений
- Чувствуете ли вы себя хуже, чем обычно?	1	Незначительное снижение самооценки
- Чувствуете ли вы, что вы плохого мнения о себе? - Чувствуете ли вы себя никчемной и высказываете ли вы негативное мнение о себе?	2	Низкая самооценка без каких-либо реальных причин
- Вы считаете, что мир был бы лучше без тебя? - Причиняете ли вы себе какой-либо вред?	3	Очень низкая самооценка во всех сферах жизни, с заметными самоопределяющими доводами
- Планировали ли вы суицид? - Пытались ли вы совершить суицид?	4	Отсутствие самооценки до такой степени, что вы верите, что мир был бы лучше без вас. (Примечание – данный показатель должен определить дальнейшие действия и мысли пациентки о самоубийстве и преднамеренном причинении себе вреда)
Е: Изоляция		
За последние 2 недели:	0	Общаюсь на нормальном уровне

- Ведете общение как обычно?	1	Сниженное общение
- Вы менее заинтересованы в общении? - Становитесь социально замкнутым?	3	Не заинтересована в общении
Становитесь социально замкнутым: - Чувствуете себя изолированно, даже когда находитесь в		Социальная и профессиональная изолированность Чувство изолированности, будто «в пузыре», даже
обществе?	4	при общении с другими лицами
F: Тревожность		
За последние 2 недели:	0	Состояние тревожности отсутствует
- Чувствуете ли вы себя особенно обеспокоенной или нервной, когда находитесь в обществе?	1	Наблюдается повышенная тревожность при высту- плении на публике
- Чувствуете ли вы сильную тревогу при выполнении новых заданий?	2	Сильно беспокоюсь при выполнении новых задач
- Чувствуете ли вы сильную тревогу при выполнении заданий, которые являются привычными или обычными для вас?	3	Повышенная тревожность при выполнении привычных или повседневных заданий
Имеете ли вы панические атаки и чувствуете ли вы сильную тревогу при выполнении обычных повседневных дел?	4	Наблюдаются панические атаки, очень тревожное состояние при выполнении обычных и привычных заданий
G: Соматические симптомы		
За последние 2 недели:	0	Физические симптомы отсутствуют
- Имеются ли какие-нибудь жалобы на физические спо- собности?	1	При физической нагрузке усиление мышечной боли, боли в суставах
- Усиливается ли физическая боль при небольшом усилии?	2	Усиление болей в ногах, спине и суставах при небольшом усилии
- Частые повторяющиеся головные боли или боли в суставах и мышцах, которые ограничивают вашу деятельность?	3	Частые головные боли, боли в мышцах и суставах, ограничивающие физическую активность
- Наличие сильных и изматывающих болей, которые мешают заниматься своей деятельностью?	4	Сильные боли и боли, требующие анальгетиков и приостановки физической активности
Н: Нарушение сна		
За последние 2 недели:	0	Нарушения сна отсутствуют
 - Состояние вашего сна? - Ваш сон был ненадолго прерван, но вы могли снова лег- ко заснуть снова? 	1	Сон нарушается кратким пробуждением один или два раза за ночь, но затем очень легко заснуть снова
-Ваш сон прерывался несколько раз каждую ночь, и вам было трудно снова заснуть?	2	Сон нарушается несколько раз за ночь, но затем очень легко заснуть снова
- Вы просыпались более 2 или 3 раз за ночь из-за приливов, потливости?	3	Сон нарушается три или более раз за ночь из-за приливов и потливости, а также наблюдаются трудности заснуть снова
- Ночами вы спите только 2 часа или даже меньше из-за потоотделения, приливов и ночной прохлады	4	На постоянной основе ночной сон длится два или менее часа в сутки. Наблюдаются потливость, приливы, ощущение жара, затем холода, нарушение сна на всю ночь
I: Bec		
За последние 2 недели:	0	Изменения массы тела отсутствуют
- Наблюдаются ли у вас изменения в весе?	1	Незначительное увеличение массы тела (1-2 кг)
 Какие у вас произошли изменения в весе? Вы набрали умеренную массу, несмотря на отсутствие изменений в диете или физических упражнениях? 	2	Умеренная прибавка массы тела, несмотря на отсутствие изменений в диете или физических упражнениях (3-6 кг)
- Продолжали ли вы набирать массу, несмотря на строгую диету или увеличение физических упражнений?	3	Продолжающаяся прибавка массы и отложение жира в брюшной области, несмотря на ограничительную диету и увеличение физических упражнений
-У вас была большая прибавка массы на 6 кг или больше?	4	Значительное увеличение массы тела (>6 кг) с отложениями жира в брюшной области, груди, ягодицах и бедрах
J: Сексуальное либидо	-	
За последние 2 недели:	0	Изменения в сексуальном либидо не наблюдаются
- Вы наблюдали какие-либо изменения в либидо?	1	Незначительное снижение либидо
- Вы наблюдали снижение либидо? - Вы наблюдали значительное уменьшение либидо?	2	Снижение либидо
-У вас наблюдался дискомфорт от сексуальной активности в дополнение к снижению либидо?	3	Снижение либидо и дискомфорт при сексуальной активности

? 4	Потеря интереса к сексуальной активности в целом
0	Изменения в функции памяти отсутствуют
1	Изменения в функции памяти отсутствуют Незначительные проблемы с запоминанием имен и номеров
1 2	Необходимость списков для работы дома или на работе
3	Нарушение памяти в целом приводит к некоторым дисфункциям
4	Значительная потеря памяти, приводящая к неспособности здорового образа жизни
0	Изменения в показателях концентрации не наблюдаются
1	Незначительные проблемы с концентрацией внимания во время чтения
2	Незначительные проблемы с концентрацией внимания во время чтения и просмотра ТВ / фильмов
a - 3	Видимые проблемы с концентрацией внимания при чтении и просмотре ТВ / фильмов
	0 1 2 2 3 3 - 4 0 1 - 2

Вопросник Мепо-D отражает пять факторов: самоанализ, сексуальное либидо, соматический фактор, когнитивный фактор и сон. Первый фактор представляет собой «самоанализ» и включает в себя следующие элементы: самооценку, изоляцию, параноидальное мышление и тревожное состояние и позволяет оценить, испытывает ли пациент параноидальное состояние, такие как чувство вины или неоднозначные мысли, снижение самооценки (заниженная самооценка) и интереса к общению, чувство тревоги. Второй фактор, «сексуальное либидо», применяется при оценке изменений либидо и сексуальной активности, а также в вопросе снижения энергии. Третий фактор, «соматический», отражает соматические симптомы, любую физическую боль и изменения веса. «Когнитивный» фактор фиксирует любые субъективные изменения в памяти и концентрации, а конечный фактор «сон» отвечает за любое повышение раздражительности и / или нарушения сна.

Каждый из 12 симптомов оценивается по шкале от 0 до 4. Общая оценка может варьировать от 0 до 48.

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование у 82 женщин в возрасте от 43 о 54 лет. Средний возраст анкетированных лиц составил 50,54±4,4 года, из них в браке состояли 57%.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel, и пакетов прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0.

Результаты исследования

На основании полученных результатов нами было установлено, что у 29,3% женщин отмечается заниженная самооценка. У 23,2% имелись когнитивные нарушения в виде снижения памяти и концентрации внимания. Снижение сексуального либидо

регистрировалось у 52,4% женщин. Высокие показатели по соматическому фактору набрали 63,4% женщин. Нарушения сна отмечали 59,8% опрошенных.

Данные вопросника Meno-D

Невозможность сосредоточиться на каких-либо задачах

Полученные данные представлены в таблице 2. Таблица 2

Показатель	Число обследован- ных, абс. (%)		
Самоанализ	26 (31,7)		
Параноидальное мышление	4 (4,9)		
Самооценка	15 (18,3)		
Изоляция	10 (12,2)		
Тревожность	23 (28,0)		
Сексуальное либидо	43 (52,4)		
Сексуальный интерес	43 (52,4)		
Низкая энергия	38 (46,3)		
Соматический фактор	52 (63,4)		
Соматические симптомы	50 (61,0)		
Масса тела	48 (58,5)		
Когнитивный фактор	19 (23,2)		
Память	10 (12,2)		
Концентрация	15 (18,3)		
Сон	49 (59,8)		
Раздражительность	44 (53,7)		
Нарушения сна	49 (59,8)		

Анализ шкалы обследованных женщин выявил большой разброс показателей от 6 до 48 баллов и составил 25,8±2,1 балла.

При анализе структуры депрессивных расстройств подавленность настроения, ощущение несостоятельности отмечали 49 (59,8%) женщин, чувство усталости - 38 (46,3%8), беспокойство - 45 (54,9%), нарушение сна, психическую тревогу, проявлявшуюся напряжением и раздражительностью, -

49 (59,8%), соматическую тревогу различной степени выраженности – 52 (63,4%).

Тревога проявлялась психическим напряжением, беспокойством, чувством внутренней дрожи, особенно усиливающимся под действием стрессовых факторов. У 12 (14,6%) женщин содержанием тревоги были реальные жизненные трудности и ухудшение собственного здоровья. При этом физические симптомы тревоги преобладали над психическими.

Астеническая симптоматика проявлялась в большей степени истощаемости как при интеллектуальной, так и при физической нагрузке, а также включала повышенную сенситивность, ранимость, чувствительность к различным внешним факторам.

Обсуждение

Предыдущие исследования показали, что женщины, страдающие перименопаузальной депрессией, жалуются на физические симптомы больше, чем на когнитивные, которые обычно исключены из предыдущей шкалы оценки общего депрессивного расстройства. Данный фактор может объяснить причину, почему перименопаузальная депрессия часто игнорируется или остается не выявленной со стороны пациента и/или врача. Согласно данным В.L. Jagtap и соавт. [13], которые с целью выявления наиболее распространенных жалоб в период перименопаузы использовали мини-международное нейропсихиатрическое интервью (MINI), среди основных причин выявили следующие: раздражительность (45%), головная боль (39,8%), боль в теле/ физическая боль (34,3%), нарушение сна (33,3%) и боли в суставах (35%). Эти физические аспекты перименопаузальной депрессии рассматриваются и измеряются и с помощью Meno-D.

Депрессивные расстройства отмечались у 49 (59,8%) наблюдаемых нами пациенток, из них 44 (52,4%) отмечали подавленность настроения, 38 (46,3%) – ощущение несостоятельности, 45 (54,9%) – чувство усталости беспокойство, 49 (59,8%) – нарушение сна, психическую тревогу, проявлявшуюся напряжением и раздражительностью, 52 (63,4%) – соматическую тревогу различной степени выраженности. Тревога проявлялась психическим напряжением, беспокойством, чувством внутренней дрожи, особенно усиливающимся под действием стрессовых факторов.

Таким образом, клинически очень важно как можно раньше точно определить и диагностировать перименопаузальную депрессию, чтобы как можно быстрей назначить специфические методы лечения, такие как соответствующее гормональное лечение. Ранняя диагностика перименопаузальной депрессии имеет решающее значение в обеспечении индивидуального лечения для улучшения качества жизни женщин, страдающих перименопаузальной депрессией.

Литература

1. Blazer D.G., Kessler R.C., McGonagle K.A., Swartz M.S. The prevalence and distribution of major // Amer. J. Psychiatry. – 1994. – Vol. 151. – P. 979-986.

- 2. Brinton R.D., Yao J., Yin F. et al. Perimenopauseasa neurological transition state // Nat. Rev. Endocrinol. 2015. Vol. 11. P. 393-405.
- 3. Bromberger J.T., Kravitz H.M. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation (SWAN) over 10 years // Obstet. Gynecol. Clin. North Amer. 2011. Vol. 38. P. 609-625.
- 4. Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F. et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles // Arch. Gen. Psychiatry. 2006. Vol. 63. P. 385-390.
- 5. Douma S.L., Husband C., O'Donnell M.E. et al. Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors // Adv. Nurs. Sci. 2005. –Vol. 28. P. 364-375.
- 6. Epperson C.N., Amin Z., Ruparel K. et al. Interactive effects of estrogen and serotonin on brain activation during working memory and affective processing in menopausal women // Psychoneuroendocrinology. 2012. –Vol. 37. P. 372-382.
- 7. Georgakis M.K. et al. Association of age at menopause and duration of reproductive period with depression after menopause: a systematic review and meta-analysis // J.A.M.A. Psychiatry. 2016. –Vol. 73. P. 139-149.
- 8. Gibbs Z., Lee S., Kulkarni J. What factors determine whether a woman becomes depressed during the perimenopause? // Arch. Women's Ment. Health. 2012. Vol. 15. P. 323-332.
- 9. Gibbs Z., Lee S., Kulkarni J. The unique symptom profile of perimenopausal depression // Clin. Psychol. 2015. Vol. 19. P. 76-84.
- 10. Gordon J.L., Rubinow D.R., Eisenlohr-Moul T.A. et al. Estradiol variability, stressful life events, and the emergence of depressive symptomatology during the menopausal transition // Menopause. 2016. Vol. 23. P. 257-266.
- 11. Harlow S.D. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. P. 843-851.
- 12. Hoyt L.T., Falconi A.M. Puberty and perimenopause: reproductive transitions and their implications for women's health // Soc. Sci. Med. 2015. Vol. 132. P. 103-112.
- 13. Jagtap B.L., Prasad B.S., Chaudhury S. Psychiatric morbidity in perimenopausal women // Indian Psychiatry J. 2016. Vol. 25. P. 86-92.
- 14. Kessler R.C. Epidemiology of women and depression // J. Affect Dis. 2003. Vol. 74. P. 5-13.
- 15. Kline R. Principles and practices of structural equation modeling. 3rd edn. N. Y.: Guilford Press, 2011.
- 16. Kornstein S.G. et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression // Amer. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. P. 1445-1452.
- 17. Kulkarni J. How to Treat Perimenopausal Depression // Australian Doctor. 2017. Vol. 16. P. 17-24.
- 18. Li Y., Yu Q., Ma L. et al. Prevalence of depression and anxiety symptoms and their influence factors during menopausal transition and postmenopause in Beijing city // Maturitas. 2008. Vol. 61. P. 238-242.
- 19. Sarri G., Pedder H., Dias S. et al. Vasomotor symptoms due to natural menopause; systematic review and network meta-analysis (NMA)of treatment effects from the NICE Menopause Guideline // Brit. J. Obstet. Gynecol. 2017. Vol. 124. P. 1514-1523.
- 20. Soares C.N. Perimenopause-related mood disturbance: an update on risk factors and novel treatment strategies available // Meeting Program and Abstracts. Psychopharmacology and Reproductive Transitions Symposium. American Psychiatric

Association 157th Annual Meeting; 2004 May 1-6. – N. Y., NY. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2004..

- 21. Soares C.N., Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? // J. Psychiatry Neurosci. 2008. Vol. 33. P. 331-343.
- 22. Soules M.R. et al. Executive summary: stages of reproductive eaging work shop (STRAW) // J. Int. Menopause Soc. 2001. Vol. 4. P. 267-272.
- 23. Worsley R., Bell R., Kulkarni J., Davis S.R. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: a systematic review // Maturitas. 2014. Vol. 77. P. 111-117.
- 24. Worsley R. et al. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause // Maturitas. 2012. Vol. 73. P. 127-133.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Хайдарова Ф.А., Умарходжаева 3.

В период менопаузы у женщин наблюдается повышенный риск возникновения и рецидива депрессивных состояний. Несмотря на то, что общая депрессия и депрессия в период менопаузы имеют схожие симптомы, все же, имеющиеся между ними различия свидетельствуют о том, что «перименопаузальная депрессия» может быть отдельным подтипом депрессии с характерными симптомами. Целью настоящего исследования является изучение частоты встречаемости депрессивных расстройств у женщин в перименопаузе на основании вопросника Мепо-D. Результаты: в процесс проведения базовой оценки были вовлечены в общей сложности 82 женщины в период перименопаузы. Депрессивные расстройства отмечались у 59,8% женщин (49), из них 52,4% (44) отмечали подавленность настроения, ощущение несостоятельности, чувство усталости 46,3% (38), беспокойство - у 54,9% (45), нарушение сна, психическую тревогу, проявлявшуюся напряжением и раздражительностью у 59,8% (49) пациентов, соматическая тревога различной степени выраженности - у 63,4% (52).

Ключевые слова: женщины, перименопауза, депрессивные расстройства.



КАРДИОЛОГИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

УДК: 616.12-07-036

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЙ

Максутова Н.Н., Ташкенбаева Н.Ф., Тригулова Р.Х., Икрамов А.А.

ЮРАК ҚОН ТОМИР НОМАКБУЛ ОҚИБАТЛАР РИВОЖЛАНИШИ ХАВФИ ҚОРИ БЎЛГАН БЕ-МОРЛАРНИ АНИҚЛАШ ИМКОНИЯТЛАРИ

Максутова Н.Н., Ташкенбаева Н.Ф., Тригулова Р.Х., Икрамов А.А.

OPPORTUNITIES FOR DETECTING PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK OF DEVELOPMENT OF UNDESIRABLE EVENTS

Maksutova N.N., Tashkenbaeva N.F., Trigulova R.Kh., Ikramov A.A.

ГУ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз, Институт математики АН РУз

Мақсад: ЮИК бор беморларда стандарт терапия қабул қилишга мойиллик билан боғлиқ нохуш ходисалар ривожланиши тезланишини синамадан олдинги эхтимоллик, отиш фракцияси ва Дьюк индекси билан таккослаган холда тахлил қилиш. **Материал ва усуллар:** ЮИК бор 309 та бемордан терапияга комплаент (К) бўлган 141 та (45,6%) бемор танлаб олинди. Қолган 168 та (54,3%) бемор нокомплаентлиги (НК) қайд этилди. Беморларнинг ўртача ёши 62,8±7,3 ни ташкил қилди, хужжатлаштирилган ЎМИ 74 та (52,2%) беморда, ҚД2 53 та (37,6%) беморда, артериал гипертония эса 134 та (95%) беморда аниқланди. Барча беморлар 3 та гурухга тақсимланди: 1-гурух беморларига охирги 12 ой ичида 2-ташрифгача қайта госпитализацияга зарурат туғилмаган (мувофик равишда К n-83 ва НК n-61), 2-гурух беморлари охирги 12 ой ичида қайта госпитализация қилинган (мувофик равишда К n-47 ва НК n-88), 3-гурухда летал оқибатли беморлар (мувофиқ равишда К n-11 ва НК n-18). Ўртача қийматни, ўртача чекланишни хисоблаб чиқаришнинг стандарт статистик услублари ва Пирсоннинг корреляция коэффициенти қўлланилди. Маълумотлар С/С++ тилида барпо этилган дастур ёрдамида хисоблаб чиқарилди. **Натижа:** бир йил давомида госпитализация учун мурожаат қилмаган беморлар (1-гурух) орасида анамнезда ўтказилган ЎМИ тезланиши 2- ва 3-гурух беморларига нисбатан 1,5 ва 1,7 марта кам эканлиги қайд этилди. Аналогик тенденция анамнезда ўтказилган инсультлар учраши тезланиши бўйича хам кузатилди. ЧКА ўзаги шикастланиши йил давомида госпитализацияга зарурат бўлган беморларда 3,5 баробар кўп учради. К беморларда нохуш ходисалар ривожланиши стратификациясида қўлланиладиган асосий кўрсаткичларга қуйидагилар кирди: анамнезда ўтказилган МИ, инсульт; синамадан олдинги эхтимоллик, ОФ, Дьюк индекси, ЮКТ, креатинин, ПЗЛП ХС, ЧКА ўзагининг шикастланиши >50%. Касаллик кечиши ижобий бўлган 60% беморда статистик модель (кўп кўрсаткичли нормал тақсимланиш) тузилган бўлиб, бу модель хавф зонасидаги 98 та беморни аниқлашга имкон берди, бу беморлар орасида текширув борасида 40% асоратлар, 11 холда ўлим холати аникланди. Тўғри тузилган хавф стратификацияси натижасида беморларни даволаш самарадорлиги анча ортади, бу эса республика ахолисининг ўртача хаёт давомийлигига ижобий таъсир кўрсатади. **Хулоса:** НК беморлар орасида К беморлар гурухига нисбатан леталлик даражаси 1,6 марта юқори, 12 ой давомида госпитализациялар сони эса 1,8 маротаба кўп. К беморлар гурухида касаллик кечиши прогнозидан мустасно β-блокаторларни 91-98% холларда мунтазам равишда қабул қилинишига қарамай, ЮҚТ нинг мақсад қилинган даражаларига эришилмайди. 1- ва 3-гурухларда препаратларни қабул қилиш фактини қушимча тахлил қилишни талаб этувчи статинлар билан даволашга 82-88% мойиллик кўрсатилди (статинлар гурухлари ва уларнинг суткалик дозалари).

Калит сўзлар: дастур махсулотлари комплекси, хавф стратификацияси, ёмон ходисалар ривожланиш частотаси, даволанишга морйиллик.

Objective: To analyze the incidence of adverse events associated with adherence to standard therapy in patients with coronary artery disease in comparison with the pre-test probability, ejection fraction, and the Duke Index. **Material and methods:** Of 309 patients with coronary artery disease, 141 (45,6%) patients with complimentary (C) treatment were selected. The remaining 168 (54,3%) are non-compliant (NC). The average age was 62,8±7,3 years, documented AMI in 74 (52,5%), DM 2 in 53 (37,6%), and arterial hypertension in 134 (95%). All patients were divided into 3 groups: 1 - there was no need for re-hospitalization for the last 12 months before 2 visits (C n-83 and NC n-61, respectively), 2 - re-hospitalization for the last 12 months (C n-47 and NC n-88, respectively), 3 - with a fatal outcome (C n-11 and NC n-18, respectively). Standard statistical methods were used to calculate the mean, mean deviation, and Pearson's correlation coefficient. Data was calculated using a program created in C/C ++. **Results:** Among patients who did not apply for hospitalization during the year (group 1), the incidence of AMI in history was 1,5 and 1,7 times less than in groups 2 and 3. A similar trend is observed in the frequency of occurrence of past strokes in history. A lesion of the LCA trunk was 3,5 times more common in individuals who had a need for hospitalizations during the

year. The main parameters used in stratifying the risk of adverse events in patients include: history of MI, history of stroke; PTV, PV, Duke index, heart rate, creatinine, LDL cholesterol, LCA trunk lesion> 50%. For 60% of patients with a favorable course, a statistical model was constructed (multi-parameter normal distribution), which made it possible to identify 98 patients at risk, among which 40% of complications and 11 cases of mortality were revealed during the examination. As a result, the competent risk of stratification increases the efficiency of treatment of patients, which positively affects the average life expectancy of the population of the republic. **Conclusions:** Among NC patients, the mortality rate is 1,6 times higher, and the frequency of hospitalizations within 12 months is 1,8 times higher compared to the C group of patients. In the group C of patients, target heart rate levels are not achieved, despite 91-98% of cases of regularity of beta-blocker administration, regardless of the prognosis of the course of the disease. Shown 82-88% adherence to statin therapy requiring additional analysis of the fact of regularity in groups 1 and 3 (classes of statins and their daily doses).

Key words: software package, risk stratification, frequency of adverse events, adherence to treatment.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смерти населения всех экономически развитых стран мира и стран с переходной экономикой. По прогнозам экспертов, количество смертей от ССЗ в мире возрастет за счет увеличения смертности населения планеты с 18,1 млн в 2010 г. до 24,2 млн в 2030 г. Качество научных доказательств в кардиологических исследованиях, являющихся по своей сути экспериментальными, можно оценить путем анализа корректности использования в них статистических методов для извлечения нового знания из баз собираемых данных.

В настоящее время реальный прогноз жизни пациентов со стабильной стенокардией является основой выбора оптимальной тактики лечения с его «унификацией», т. е. применением «усредненного» алгоритма лечения. При обсуждении вопросов прогностической ценности различных предикторов неблагоприятного течения и исхода ишемической болезни сердца (ИБС), следует отметить, что прогностическая ценность параметров существенно повышается при использовании многофакторного подхода к оценке риска и методов математического моделирования [2], которые могут принести реальную практическую пользу для облегчения процесса принятия клинических решений. При планировании и создании таких моделей следует учитывать два основных аспекта: медицинский (анализируемые признаки или комбинации признаков базы медицинских данных) и математический (способ моделирования).

В рамках инновационного проекта в ГУ РСНПМЦК созданы и зарегистрированы: электронная база данных «Аналитическая система мониторирования и прогнозирования различных клинических вариантов ИБС «СНD DM2»» № BGU 00314, совмещенная с программным продуктом «IBS-15» DGU 01035. Система представляет собой комплекс программных продуктов, предназначенных для выполнения задачи автоматизации процессов мониторинга клинической особенности и лечения пациентов с сахарным диабетом (СД2) и различными клиническими формами ИБС в амбулаторных условиях, на основании оценки динамики течения заболевания, полноты назначения рекомендуемых лекарственных препаратов у пациентов с соответствующими показаниями, а также приверженности новым международным руководствам.

Впервые созданный Компьюторный продукт «Калькулятор риска нежелательных событий у

больных со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2» (№ DGU 03323) апробирован и внедрен в РСНПМЦ эндокринологии в отделении кардиодиабета в электронную историю болезни. Используется как дополнительный модуль к существующей системе электронной истории болезни и позволяет врачу проводить своевременную оценку риска развития нежелательных событий (высокий средний, низкий) с рекомендациями по ведению пациента, в частности проведению коронароагиографии.

Цель исследования

Анализ частоты развития неблагоприятных событий, связанной с приверженностью к приему стандартной терапии у больных с ишемической болезнью сердца в начале исследования и при следующем визите и сопоставление с предтестовой вероятностью (ПТВ [4]), фракцией выброса (ФВ [1]), и Индексом Дьюка [3].

Материал и методы

Из 309 пациентов с ИБС отобран 141 (45,6%) больной, комплаентный (К) к терапии (по шкале Мориски – Грина) [4]. Комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла. Остальные 168 (54,3%) – некомплаентные (НК). Средний возраст больных – 62,8±7,3 года, документированный ОИМ имел место у 74 (52,5%) обследованных, СД2 – у 53 (37,6%), артериальная гипертония – у 134 (95%).

Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – не было необходимости в повторной госпитализации за последние 12 месяцев до 2-го визита (соответственно К 83, НК – 61), 2-я – повторная госпитализация за последние 12 месяцев (соответственно 47 и 88), 3-я – с летальным исходом (11 и 18). Использовались стандартные статистические методы вычисления среднего значения, среднего отклонения и коэффициент корреляции Пирсона. Данные высчитывались с помощью программы, созданной на языке С/С++.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 выведены основные параметры, используемые в стратификации риска развития нежелательных событий у К больных.

Среди больных, не обратившихся для госпитализации в течение года (1-я гр.), количество перенесенных ОИМ в анамнезе была в 1,5 и 1,7 раза реже, чем во 2-й и в 3-й группах. Аналогичная тенденция прослеживается и в частоте встречаемости перенесенных инсультов в анамнезе. Интересно, что пора-

жение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в 3,5 раза чаще встречалось у лиц, у которых была необходимость в госпитализациях в течение года.

Таблица 1 Показатели, примененные для стратификации риска

Показатель	1-я группа, n=83	2-я группа, n=47	3-я груп- па, n=11
Перенесенный инфаркт миокарда, абс. (%)	34 (41) 33 (70) 7		7 (64)
Инсульт, абс. (%)	9 (11)	7 (15)	2 (18)
Оценка ПТВ	57,6±19	52,5±12	63,9±24
Фракция выброса, %	63,3±5 51,8±9		52±10
Индекс Дьюка	4,6±2	3,6±1,2	4±1,6
Частота сердечных со- кращений, уд/мин	73,5±8,6	77±11,7	78±6,9
Сывороточный креа- тинин, мг/дл	89±14,8	106±25,8	126±44,6
Холестерин ЛПНП, мг/дл	121±32	117±38	124±34
Поражение ствола ЛКА >50%, абс. (%)	5 (6)	10 (21)	1 (9)

В таблице 2 представлен процент приверженности соблюдению режима приема основных групп рекомендованных препаратов у комплаентных больных.

Таблица 2 Приверженность пациентов лечению по анализируемым группам, абс. (%)

Группа препаратов	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Ингибиторы АПФ/сартаны	44 (53)	26 (55)	5 (45)
β-блокаторы	82 (98,8)	44 (93,6)	10 (91)
Петлевые диуретики	24 (29)	27 (57)	6 (54,5)
Антиаггреганты	79 (95)	37 (78,7)	9 (82)
Антидепрессанты	9 (10,8)	3 (6)	1 (9)
Статины	73 (88)	39 (83)	9 (82)
Дигидропириди- новые антагони- сты кальция	46 (55)	21 (44,7)	4 (36)
Амиодарон	5 (%)	13 (27,7)	1 (9)

Наиболее часто и регулярно используемым является β-адреноблокаторы, антиагреганты, статины независимо от прогноза течения заболевания. Далее по регулярности приема следуют диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ.

Таким образом, к основным параметрам, используемым в стратификации риска развития нежелательных событий у К больных, относятся перенесенный ИМ, инсульт в анамнезе; ПТВ, ФВ, индекс Дьюка, ЧСС, креатинин, ХС ЛПНП, поражение ствола ЛКА более 50%. Нами были использованы методы машинного обучения по выявлению аномалий – у умерших пациентов. На 60% больных с благоприятным течением, то есть комплаентных, построена статистическая модель (многопараметрическое нормальное распределение). Далее при помощи кросс-валидации на 20% пациентов с хорошим течением и 50% пациентов (летальный) был определен нижний порог риска. Эффективность созданной модели была

оценена на тестовой выборке при помощи коэффициента F1score. Данная модель позволила выявить 98 пациентов в зоне риска, у которых в ходе проверки отмечалось 40% осложнений, 11 случаев смерти. Реализована с помощью Octave v3.0.

Анализ по длительному использованию калькулятора риска в системе электронной истории болезни в РСНПМЦ эндокринологии показал следующее.

- наглядная демонстрация прогноза течения заболевания пациенту обеспечивает приверженность его к терапии. Анализ повторных обращений подтвердил это в 30% случаев, что значимо снизило необходимость в госпитализации пациента в стационар:
- применение калькулятора позволило в 50% выявить больных с высоким риском развития нежелательных событий и направить их на проведение коронароангиографии. При проведении последней оказалось, что 70% больных нуждаются в инвазивном вмешательстве. Созданный калькулятор может отсеять пациентов, не нуждающихся в проведении данной процедуры, и увеличить охват больных, которым это необходимо.
- В результате грамотной риск стратификации возрастает эффективность лечения больных, что положительно влияет на среднюю продолжительность жизни населения республики.

Выводы

Среди некомплаентных больных летальность выше в 1,6 раза, а частота госпитализаций в течение 12 месяцев в 1,8 раза больше, чем у комплаентных пациентов.

В группе комплаентных пациентов целевые уровни ЧСС не достигаются, несмотря на 91-98% случаев регулярности приема β-блокаторов независимо от прогноза течения болезни.

Впервые в Узбекистане показана 82-88% приверженность к статинотерапии, что является важным показателем для профилактики развития нежелательных событий. В то же время требует дополнительного анализа факт регулярности приема в 1-й и 3-й группах (классы статинов и их суточные дозы).

Литература

- 1. Крылов В.В., Филатов А.А., Лебедева А.Ю. и др. Поражение коронарного русла и изменения фракции выброса левого желудочка сердца у больных с первичным инфарктом миокарда "без зубца Q" // Рос. кардиол. журн. 2008. №3 (71). С. 4-11.
- 2. Chambless L. Several methods to assess improvement in risk prediction models: Extension to survival analysis // Statistics in Medicine. 2011. Vol. 30 (Issue 1). P. 22-38.
- 3. Fihn et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease // JACC.- 2012. Vol. 60, №24. P. e44-e164.
- 4. Lüscher Th.F., Montalescot G., Sechtem U. et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Europ. Heart J. 2013. Vol. 34 (38). P. 2949-3003.
- 5. Morisky D.E, Green L.W, Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // Med. Care. 1986. Vol. 24, №1. P. 67-74.

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЙ

Максутова Н.Н., Ташкенбаева Н.Ф., Тригулова Р.Х., Икрамов А.А.

Цель: анализ частоты развития неблагоприятных событий, связанную с приверженностью к приему стандартной терапии у больных с ИБС в сопоставлении с предтестовой вероятностью, фракцией выброса, и Индексом Дьюка. Материал и ме**тоды:** из 309 пациентов с ИБС отобран 141 (45,6%) больной комплаентный (К) к терапии. Остальные 168 (54,3%)– некомплаентные (НК). Средний возраст составил 62,8±7,3 года, документированный ОИМ у 74 (52,5%), СД 2 у 53 (37,6 %), артериальная гипертония у 134 (95%). Пациенты разделены на 3 группы: 1-я - не было необходимости в повторной госпитализации за последние 12 месяцев до 2 визита, 2-я – повторная госпитализация за последние 12 месяцев, 3-я – с летальным исходом. Результаты: среди больных, не обратившихся для госпитализации в течение года (1-я гр.) количество перенесенных ОИМ в анамнезе было в 1,5 и 1,7 раза реже, чем во 2-й и в 3-й группах. Аналогичная тенденция прослеживается и в частоте встречаемости перенесенных инсультов в анамнезе. Поражение ствола ЛКА в 3,5 раза встречалось чаще у лиц, у которых была необходимость в госпитализациях в течении года. К основным параметрам, используемым в стратификации риска развития нежелательных событий у К больных, относятся перенесенный ИМ, инсульт в анамнезе; ПТВ, ФВ, индекс Дьюка, ЧСС, креатинин, ХС ЛПНП, поражение ствола ЛКА более 50%. На 60% больных с благоприятным течением, построена статистическая модель (многопараметрическое нормальное распределение), позволившая выявить 98 пациентов в зоне риска, среди которых в ходе проверки было выявлено 40% осложнений, 11 случаев смерти. В результате грамотной риск стратификации возрастает эффективность лечения больных, что положительно влияет на среднюю продолжительность жизни населения республики. Выводы: среди НК больных летальность выше в 1,6 раза, а частота госпитализаций в течение 12 месяцев в 1,8 раза больше, чем у К пациентов. В группе К пациентов целевые уровни ЧСС не достигаются, несмотря на 91-98% случаев регулярности приема β-блокаторов независимо от прогноза течения болезни.

Ключевые слова: комплекс программных продуктов, стратификация риска, частота развития неблагоприятных событий, приверженность к лечению.



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕРМЕНТА ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Мирахмедова М.П., Джураева А.Ш.

ЖИГАР КАСАЛЛИКЛАР ТАШХИСЛАШДА ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗА АНИҚЛАШ КЛИНИК АХАМИЯТИ

Мирахмедова М.П., Джураева А.Ш.

CLINICAL IMPORTANCE OF GAMMA-GLUTAMINTRANSFERASE TESTING IN DIAGNOSIS OF LIVER DISEASES

Mirakhmedova M.P., Djuraeva A.Sh.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз, Ташкентский институт усовершенствования врачей

Хозирги вактда жигар ва ут йўллари хасталликларининг лаборатор ташхислашус уларига катта аҳамият берилмоқда. Улар қаторида ү-глутаминтрансфераза ферментини аниқлаш муҳим ўрин тутади. ү-глутаминтрансфераза жигарнинг яллиғланиши ва заҳарланишининг, шунингдек ут йўллари обструкцияси ва алкогол махсулотларини суистеъмол килишнинг махсус ва сезувчан маркери бўлиб хисобланади.

Калит сўзлар: ү-глутаминтрансфераза, жигар касалликлари.

Currently, great importance is attached to laboratory diagnostic methods for liver and biliary tract pathology. Among them, an important place is occupied by the determination of the enzyme gamma-glutamintransferase. Gamma-glutamintransferase is a specific and sensitive marker for inflammatory, toxic liver damage, biliary obstruction, and alcohol abuse.

Key words: gamma-glutamintransferase, liver diseases.

Внастоящее время большое значение придается совершенствованию методов лабораторной диагностики патологии печени и желчевыводящих путей. Лабораторные показатели в основном информативны в следующих целях:

- определение нарушений функций печени;
- оценка тяжести повреждения печени;
- мониторирование течения заболевания печени и ответа на лечение;
 - уточнение диагноза.

Многие биохимические анализы и показатели, отражающие выделительную функцию, носят название функциональных тестов печени. В таблице 1 показаны изменения основных печеночных маркеров в зависимости от вида поражения (табл. 1).

Таблица 1 Основные синдромы при заболеваниях печени и необходимые лабораторные исследования

Синдром	Патогенез	Характерные лабораторные показатели
Цитолиз	Поражение гепатоцитов и поступление печеночных ферментов в кровь	Повышение содержания АСТ, АЛТ, 5й фракции ЛДГ, ү-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови
Мезенхималь- но-воспалительный	Воспалительное поражение печени	Положительная тимоловая и сулемовая пробы, повышение содержания ү-глобулинов, иммуноглобулинов в сыворотке крови
Холестатический	Нарушение оттока желчи	Увеличение содержания холестерина, прямого билирубина и щелочной фосфатазы
Печеночно-кле- точная недо- статочность	Поражение паренхимы печени с нару- шением функции	Уменьшение содержания альбуминов, холестерина, протромбина в сыворотке крови, снижение показателей бромсульфалеиновой пробы

Тем не менее, часть этих показателей в большей степени отражает количество ферментов, попадающих в кровоток: например, аминотрансферазы (АЛТ, АСТ) из поврежденных клеток печени, щелочная фосфатаза (ЩФ) при холестазе. Только определенные тесты действительно позволяют оценить функцию печени.

Среди них важное место занимает определение фермента у-глутамилтрансферазы (ГГТ). Определение активности ГГТ в сыворотке крови имеет большое значение для диагностики заболе-

ваний печени и гепатобилиарного тракта, а увеличение значений ГГТ в сыворотке – чувствительный показатель при заболеваниях гепатобилиарной системы (маркер холестаза) [1,3,4].

ГГТ относится к белковым ферментам, выполняющим функцию катализатора различных биохимических процессов, которые происходят внутри клеток, а также участвует в обмене аминокислот. Фермент впервые описан Hanes и соавт. в 1952 году [1,2].

Функции ГГТП заключаются в катализации транспорта у-глутамилового остатка с одного на другой пептид, аминокислоту или иную молекулу. Под этим подразумевается участие в белковом обмене, происходящем во всех клетках организма. Особенностью ГГТ является его действие не внутри мембран клеток, а на их поверхности. Это и становится предпосылкой к тому, что при возникновении воспаления или других видов поражения печени и желчевыводящих протоков эти компоненты попадают в кровоток.

В норме удельная активность энзима выше, чем в сыворотке крови: в 7000-7500 раз в почках, в 600-650 раз – в поджелудочной железе, в 200-500 раз – в печени. Незначительная активность фермента регистрируется также в селезенке, кишечнике, мозге, легких, скелетной мускулатуре, сердце, простате. Фермент содержится в лизосомах, мембранах и цитоплазме клетки, причем мембранная локализация ГГТ характерна для клеток с высокой секреторной, экскреторной или реабсорбционной способностью [1,3,4].

Значения у-глутамилтрансферазы могут отличаться у лиц различных возрастных категорий и полов. Например, референсные значения активности у-глутамилтранпептидазы для женщин на 20-25% ниже, чем для мужчин. Существенная разница между мужскими и женскими нормальными значениями объясняется большим количеством ГГТ в предстательной железе. Это учитывается при диагностике простатита и онкологических процессов в данном органе. У детей свои особенности. В плазме крови новорожденных активность у-глутамилтрансферазы в 8-10 раз выше, чем у взрослых, а у недоношенных - еще более. Исключительно высокие показатели у ребенка первых дней жизни наблюдаются вследствие их плацентарного источника. Впоследствии продуцирование ГГТ происходит в печени, постепенно концентрация этих ферментов выравнивается. В течение 7-9 месяцев жизни активность ГГТ в крови уменьшается, оставаясь постоянной до периода полового созревания [1,3,5].

Эти различия представлены в таблице 2.

При всех формах заболеваний печени уровень ГГТ в сыворотке возрастает. Наиболее высокая активность фермента в случаях обструктивных поражений печени (в 5-30 раз выше нормы). Это более чувствительный показатель патологии печени, чем АЛТ и АСТ в диагностике механической желтухи, холангитов и холециститов. Высокий уровень ГГТ в этих случаях, в отличие от других печеночных ферментов, наблюдается раньше и сохраняется дольше. В 2-5 раз выше нормы активность у-глутамилтранфераз при инфекционных гепатитах (в этих случаях определение ГГТ менее полезно, чем АЛТ и АСТ) и у пациентов с жировым перерождением печени. Почти у 100% онкологических больных с метастазами в печень (без желтухи и с желтухой) установлено весьма значительное повышение активности фермента (в 12 раз выше нормы и более). У больных, страдающих острым или хроническим панкреатитами, злокачественными заболеваниями поджелудочной железы, активность ГГТ, как правило, превышает норму в 5-15 раз. Причем изменения в активности у-глутамилтрансфераз наблюдаются ранее и более выражены, чем активность других ферментов [1,2,4].

Таблица Показатели ү-глутамилтрансферазы у обследованных лиц в зависимости от пола и возраста

Возрастная категория, пол	Норма ГГТ, Ед/л		
Норма:			
- мужчины старше 17 лет - женщины старше 17 лет	от 10 до 70 от 6 до 35		
Дети: - первый день - первая неделя - 1 нед. – 6 мес 6-12 мес от 1-го года до 3-х лет - с 3-х 6 лет - 6-12 лет	150 183 203 35 18 24 17		
Мальчики 21-17 лет	до 45		
Девочки 12-17 лет	до 33		

Повышение активности фермента вызывают многие вещества, особенно лекарственные препараты, способные индуцировать микросомальную окисляющую способность, а также любой окислительный стресс (в том числе диабетический кетоацидоз). После прекращения введения препаратов активность ГГТ постепенно возвращается к норме.

Имеются определенные различия между активностью ГГТ в крови больных алкоголизмом и людей, принявших значительную дозу алкоголя (у вторых даже после тяжелого опьянения увеличение активности наблюдается только в течение 12 ч и не превышает 15% от нормы). Выявляется более чем у 80% лиц, употребляющих алкоголь, стойкое повышение ГГТ расценивается как признак хронической алкогольной интоксикации. Поэтому данный показатель используют для контроля эффективности лечения больных алкоголизмом. Высокая удельная активность ГГТ в предстательной железе может быть использована как маркер злокачественных заболеваний предстательной железы. Большое клинико-диагностическое значение приобрело исследование активности ГГТ при поражениях головного мозга [1,3].

Повышение значений у-глутамилтрансферазы наблюдается при следующих заболеваниях:

- 1. Внутри- и внепеченочный холестаз (холецистит, желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз);
- 2. Острый вирусный гепатит;
- 3. Токсическое, радиационное поражение печени;
- 4. Хронический гепатит;
- 5. Острые и хронические панкреатиты;
- 6. Поражение печени, вызванное алкоголем;
- 7. Инфекционный мононуклеоз;
- 8. Тиреотоксикоз;
- 9. Миотоническая дистрофия;
- 10. Сахарный диабет;
- 11.Патология почек (обострения хронического гломеруло- и пиелонефрита);

- 12. Рак поджелудочной железы, предстательной железы. печени:
 - 13. Тромбоз печеночных вен синдром Бадда Киари;
- 14. Наследственные заболевания (гемахроматоз, болезнь Нимана Пика, Гоше, Вильсона Коновалова и пр.);
- 15. Поражения печени вирусами Эпштейна Барра, энтеровирусами;
- 16. Гельминтозы с локализацией в желчных протоках и печени (эхинококкоз, описторхоз);
- 17. Застойные явления в связи с сердечной недостаточностью, постинфарктное состояние;
 - 18. Прием лекарственных препаратов.

Лекарственные средства, приводящие к повышению ГГТ:

- фенобарбитал;
- фенитоин;
- НПВС (в большей степени парацетамол);
- нифедипин;
- карбамазепин;
- антидепрессанты трициклические;
- хлорпромазин;
- половые гормоны, гормональные контрацептивы;
- антибиотики (эритромицин, клиндамицин, амоксициллин);
 - азатиоприн;
 - пропафенон;
 - -циклоспорин;
 - противогрибковые средства;
 - сульпирид;
 - нитрофураны;
 - каптоприл;
 - блокаторы Н2 рецепторы;

- некоторые лекарственные травы и пр.

После отмены медикаментов уровень ГГТ в крови восстанавливается самостоятельно в течение 1-3 месяцев.

Показания к исследованию ГГТ:

Диагностика и дифференциальная диагностика поражений печени.

Мониторинг течения рака поджелудочной железы, предстательной железы, новообразований печени.

Скрининг алкоголизма, контроль лечения лиц с хроническим алкоголизмом.

Оценка гепатотоксичности лекарственных препаратов.

Лабораторные тесты позволяют объективизировать клинические данные. Биологические маркеры помогают получить дополнительную информацию, необходимую для подтверждения эпизода недавнего употребления алкоголя, хронической алкогольной интоксикации, рецидива алкоголизма. Требованиями к таким маркерам является высокая специфичность и чувствительность. В таблице 3 приведены различия в лабораторных показателях при патологических состояниях.

Уровень ГГТ при холестазе выше, чем при поражении паренхимы печени. Наряду с отклонением ГГТ, претерпевают изменения и другие ферменты. Совместное увеличение содержания щелочной фосфатазы и ГГТ указывает на обструктивные процессы. Если отклонение ГГТ сопровождается подъемом АЛТ, то речь идет о гепатите, циррозе и других повреждающих гепатоциты процессах, а застой желчи в этом случае возникает как вторичное явление [1,3,4].

Лабораторные показатели при заболеваниях печени

Таблица 3

Заболевание (состояние)	Билирубин	Альбумин	АЛТ	ЩФ	ГГТ
Гепатит острый (различного генеза)	>/>>	норма	>>>	норма/>	>>
Гепатит хронический (различного генеза)	>	<<</td <td>>></td> <td>норма/></td> <td>>></td>	>>	норма/>	>>
Гепатит С хронический	норма	норма	>>>	норма	норма/>
Обострение хронического гепатита	>/>>	<<	>>>	>	>>>
Передозировка лекарственных средств	норма/>	норма	>>>	норма/>	>>/>>>
Цирроз печени	>>	<<</td <td>>/>></td> <td>>></td> <td>>>/>>>/<</td>	>/>>	>>	>>/>>>/<
Жировой неалкогольный гепатоз (стеатоз)	норма	норма / <	>>/>>>	норма	норма
Холангит	>>	норма	>/>>>	>>>	>>>
Желчные камни в общем желчном протоке	>>	норма	>>/>>>	>>>	>>/>>>
Желчнокаменная болезнь	>/>>	норма	Норма/>	>>>	>>/>>>
Дискенезия желчевыводящих путей	норма	норма	норма	норма	норма
Хронический холецистит	>	норма	>	>/>>	>/>>
Злоупотребление алкоголем	норма	норма	норма/>	норма	
Рак печени (метастазы в печень)	>>	<<</td <td>>></td> <td>>>/>>></td> <td>>>/>>></td>	>>	>>/>>>	>>/>>>
Синдром Жильбера	>>	норма	норма	норма	норма

Методы определения ГГТ основаны на вычислении концентрации/активности ферментов ГГТ при температуре 37°С путем измерения активности NADH₂.

Материал: сыворотка, плазма крови в пробирках с гепарином или ЭДТА.

Референсные значения (границы нормы)

- единицы измерения – мЕ/л или мкмоль/л в секунду; - пересчет единиц измерения: 1 мкмоль/л в секунду = мЕ/л х 0,017.

Для определения содержания ГГТ в крови необходимо придерживаться перечня очень простых правил:

- воздержание от приема пищи за 8 часов до сдачи крови из вены;
- по возможности воздержаться от приема любых лекарственных препаратов;

- не пить алкоголь и употреблять наркотики; -не заниматься изнуряющим спортом.

Наряду с ГГТ при подозрении на поражение печени следует выполнять анализ:

- щелочная фосфатаза;
- АЛТ и АСТ;
- билирубин общий и прямой;
- фракции белка;
- общий анализ крови;
- -УЗИ органов брюшной полости.

Заключение

С целью диагностики заболеваний, связанных с проявлением такого симптома как желтуха, холецистит, холангит, ранее применялись показатели ферментов АЛТ и АСТ. На сегодняшний день определение концентрации ГГТ считается более достоверным методом, так как изменение показателей этого фермента особенно характерно для ранних стадий печеночной патологии.

В случаях инфекционных заболеваний печени фермент ГГТ менее информативна, чем АЛТ и АСТ.

Незаменимо определение ГГТ при неопластических процессах печени, поджелудочной железы, как первичных, так и вторичных, что объясняется высокой чувствительностью метода при выявлении онкологии на ранних стадиях. Активен данный фермент и при опухолях предстательной железы.

Любые лекарственные интоксикации, тяжелые обменные нарушения с проявлением окислительного стресса вызывают подъем ГГТ в сыворотке в несколько раз.

Отдельно следует выделить ценность данного фермента как супериндикатора в диагностике алко-

гольных поражений печени, алкогольной интоксикации, циррозов.

Уровень этого фермента возрастает до высоких концентраций при приеме сильнодействующих лекарственных средств, таких как барбитураты, антибиотики цефалоспариновой группы, эстрогены [2-4].

Литература

- 1. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика: Нац. руководство. М., 2012.
- 2. Куфтова Ю.В., Глинкина И.В. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени в практике терапевта // Рус. мед. журн. 2018. №5. С. 17-25.
- 3. Невзорова М.С., Чепкасова Н.И., Боталов Н.С. Клиниколабораторная и инструментальная диагностика алкогольной болезни печени // Междунар. студ. науч. вестн. – 2018. – №6.
- 4. Рустамова Х.Т., Абдуллаева Х.Н., Мирахмедова М.П. Клинико-диагностическое значение изменений активности // Журн. теорет. и клин. медицины. 2011. №7. С. 56-59.
- 5. Хиггинск К. Расшифровка клинических лабораторных анализов: Клин. руководство. М., 2016.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕРМЕНТА ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Мирахмедова М.П., Джураева А.Ш.

В настоящее время большое значение придается совершенствованию методов лабораторной диагностики патологии печени и желчевыводящих путей. Срединих важное место занимает определение фермента у-глутамилтрансферазы, который является специфичным и чувствительным маркером воспалительного, токсического поражения печени, обструкции желчевыводящих путей и злоупотребления алкоголем.

Ключевые слова: *γ-глутамилтрансфераза, забо- левания печени.*



МУАЛЛИФЛАР УЧУН МАЪЛУМОТ

Мақолалар фақат юқорида кўрсатилган қоидаларга қатъий риоя қилинган ҳолда қабул қилинади! Қўлёзмани тайёрлаш қоидалари

- I. Мақола қўлёзмаси ўзбек ёки рус тилида, икки нусхада, дискети, ўзбек ёки рус тилларида эксперт хулосаси, юбораётган муассасанинг илова хати ва ўзбек, рус, инглиз тилида реферат (10 ва 15 қатордан ортиқ бўлмаслиги керак).
- II. Қўлёзма фақат компютерда «Word.» дастурида ёзилиши керак ва аниқ ҳарфлар билан, ўлчамлари бир томонда 14 ҳажмда (форматА4) ва майдонлар билан бир ярим оралиқда босилган бўлиши керак. Мақола ҳажми ҳар бир бўлим учун белгиланган ҳажмдан ошмаслиги лозим.
 - III. Мақоланинг тузилиши:
 - -Кириш қисми;
 - Тадқиқот усуллари;
 - -Тадқиқот натижалари;
 - Мухокамаси;
 - -Хулосалар;
 - Фойдаланилган адабиётлар рўйхатини библиографик қоидаларга мувофиқ тузиш.

Материалларни аниқ, қисқа ва лўнда, узун кириш сўзисиз ифодалаш зарур, матнда қайтариқлар, жадвал ва расмларнинг такрорланиши мумкин эмас.

- IV. Ҳар бир мақолада қуйидагилар бўлиши керак:
- 1. УДК шифри;
- 2. Мақоланинг тўлиқ номи;
- 3. Муаллифларнинг илмий даражаси ва унвони, исми насаби;
- 4. Иш бажарилган муассасанинг номи;
- 5. Муаллифнинг почта манзили ва телефон рақами;
- 6. Илмий иш рахбарининг чоп этиш учун берган рухсатномаси, мақола матни пастки қисмида эса барча муаллифларнинг имзоси бўлиши шарт.
- 7. Матнда ажратилиб бериладиган сўзларнинг пастки қисми муаллиф томонидан чизиб кўрсатилиши керак. Махсус ҳарфлар ва рамзлар (масалан, грек алифбосидаги ҳарфлар) ни, шунингдек, расм ва жадвалларга бериладиган ҳаволаларни матнда биринчи бор эслатилгандаёқ ёзув қоғозининг чап ҳошиясига ёзилади.
- 8. Ўлчов бирликларини Халқаро тизим (СИ), да ифодаланиши керак, зарурат бўлганда, бошқа тизимлардаги СИ ўлчов бирлигидан кейин қавс ичида кўрсатилиши мумкин.
- 9. Аннотациялар ўзбек, рус, инглиз тилларида бўлиши керак.

V. Фойдаланилган адабиётлар рўйхатини библиографик қоидаларга қатъий риоя этган ҳолда амалга ошириш керак. VI. Барча иллюстрациялар (чизмалар, диаграммалар, суръатлар) СРТ, ВМР, CDR, JPG, TIF форматида сақланган алоҳида файлда бўлиши керак. Ҳар бир расмнинг орқасида «усти», расмнинг тартиб рақами, биринчи муаллифнинг исми ва мақола номи кўрсатилади. Расмлар матнда берилиши тартиби бўйича рақамланиши керак. Расмларга берилган изоҳлар, расмнинг тартиб рақами кўрсатилган ҳолда алоҳида қоғозга босилади.

Микрофотографияларга бериладиган изохларга эса окуляр ёки объективни катталаштириш тартиби кўрсатилиши керак. VII. Жадвалларни бериш тартиби.

Хар бир жадвални алохида қоғозга, икки интервалда босилиб, унинг номи, зарур ҳолларда ҳаторнинг тегида изоҳлари берилиши лозим. Жадвалларда фаҳат тегишли зарур маълумотлар акс этиш ва тадҳиҳот материаллари статистик жаҳатдан умумлаштирилган бӱлиши шарт.

VIII. Формулаларни бериш тартиби. Формулаларда қуйидагиларни белгилаш керак:

- кичик ва катта ҳарфларни (катта ҳарфларни пастки икки чизиқ билан кўрсатилади ва кичик ҳарфларни устидан иккита чизиқча чизиб белгиланади);
 - лотин, юнонча харфларни (лотин харфларни қизил рангда, юнон харфларини эса кўк рангда доира ичига олинади);
 - қатор усти ва қатор тегидаги ҳарфлар ва рақамларни ажратиб белгиланади.
 - IX. Фойдаланилган адабиётларни бериш тартиби.

Адабиётлар рўйхати охирги 5 йил ичида нашр этилган бўлиши, сони 10 тадан ортмаслиги керак (тадқиқот мақолалари бундан мустасно). Матнда ҳаволалар адабиётларнинг рўйхатдаги тартиб рақами бўйича ҳавсда берилади. Мақола матнининг охирида, биринчи муаллиф фамилиясига кўра алифбо тартибида берилади. Агар бир муаллифнинг бир неча асари берилаётган бўлса, уни хронологик тартибида жойлаштирилади. Мақолалар, китоблар ва журналларнинг нашрлари улар нашр этилган тилда берилади. Қабул қилинган мақоланинг тилига таржима қилинмайди!!!

Х. Рўйхатга қуйидагилар киради: китоблар орқали – муллиф (лар) нинг исми ва фамилияси, китобнинг тўлиқ номи, нашр жойи ва йили; журналларда, илмий асарлар тўпламларида: муаллифнинг фамилияси ва исми, мақола номи, журнал ёки тўплам номи, журналнинг рақами, саҳифа рақами – тўлиқлигича. Рўйхатга диссертация ва авторефератлар кирмайди.

Рўйхатни муаллиф томонидан диққат билан тасдиқлаш керак.

- XI. Бошқа нашрларга юборилган ёки чоп этилган мақолаларни нашриётда қабул қилиниши мумкин эмас.
- XII. Қоидаларға кўра тайёрланмаган мақолалар эътиборга олинмайди.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Статьи принимаются только оформленные в строгом соответствии с приведенными правилами!

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

- I. Рукопись статьи представляется в двух экземплярах с электроной версией, на узбекском или русском языках с экспертным заключением, сопроводительным письмом направляющего учреждения и рефератом (не менее 10 и не более 15 строк) на узбекском, русском и английском языках.
- II. Рукопись должна быть набрана только на компьютере в программе «Word.» и распечатана четким шрифтом, размером 14 на одной стороне листа (форматА4) через полтора интервала с полями. Объем статьи не должен превышать указанного в каждой конкретной рубрике.

III. Структура статьи:

- вводная часть;
- методы исследований;
- результаты исследований;
- обсуждение;
- выводы;
- список использованной литературы, составленный в соответствии с библиографическими правилами.

Изложение материала должно быть ясное, сжатое, без длинных введений, повторений и дублирования в тексте таблиц и рисунков.

IV. Каждая статья должна содержать:

- 1) шифр УДК;
- 2) полное название статьи; на русском, узбекском и на английском языках
- 3) ученую степень, научное звание, инициалы и фамилии авторов;
- 4) название учреждения, в котором выполнена работа, с указанием инициалов и фамилии научного руководителя;
- 5) почтовый электронный адрес и телефоны автора, с кем следует вести редакционную работу.
- 6) визу руководителя работы или учреждения на право ее опубликования, а в конце статьи подписи всех авторов.
- 7) слова, которые, по мнению автора должны быть выделены, подчеркиваются им в тексте. Специальные буквенные шрифты и символы (например, буквы греческого алфавита), а также ссылки на рисунки и таблицы выносятся на левое поле при первом их упоминании.
- 8) Единицы измерения должны быть выражены в единицах Международной системы (СИ), при необходимости в скобках после единицы измерения СИ может быть указана размерность в других системах.
 - 9) обязательным должны быть аннотации на русском, узбекском и на английском языках
- V. Список использованной литературы должен быть оформлен в строгом соответствии с правилами библиографического описания.
- VI. Оформление иллюстраций. Все иллюстрации (рисунки, схемы, фотографии) должны быть в отдельном файле, сохраненные вформате CPT, BMP, CDR, JPG, TIF. Наобороте каждой иллюстрации указывается «верх», номеррисунка, фамилия первого автора и название статьи. Иллюстрации должны быть пронумерованы согласно порядку их следования в тексте.

Подписи к рисункам печатаются на отдельном листе с указанием номера рисунка. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение окуляра и объектива.

VII. Оформление таблиц. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала, должна иметь название и, при необходимости, подстрочные примечания. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы исследования.

VIII. Оформление формул. В формулах необходимо размечать:

- строчные и прописные буквы (прописные обозначаются двумя черточками снизу, а строчные двумя черточками сверху);
- латинские и греческие буквы (латинские обводятся красным, а греческие синим цветом);
- подстрочные и надстрочные буквы и цифры.

IX. Оформление литературы. В библиографический список вносится не более 10 работ(за исключением обзорных статей), опубликованных за последние 5 лет. На все работы, включенные в библиографический список, в тексте обязательно приводятся ссылки в квадратных скобках!!!. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом «Библиографическое описание документа» и помещается в конце статьи. Библиография составляется строго в алфавитном порядке по фамилии первого автора и в хронологическом, если приводится несколько публикаций одного и того же автора. Названия статей и книг и журналов приводятся на том языке, на котором они были изданы. Перевод на язык представляемой статьи не допускается!!!

X. В списке должны быть приведены: по книгам – фамилия автора (ов) и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам научных трудов: фамилия автора и его инициалы, название статьи, название журнала или сборника, номер журнала, номер страницы – от и до. В список не включаются диссертации и авторефераты к ним.

Список должен быть тщательно выверен автором.

- XI. Направление в редакцию работ уже посланных в другие издания или ранее опубликованных, недопустимо.
- XII. Статьи, оформленные не по правилам не рассматриваются.