

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

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АБДУРАЗАКОВА ДИЛБАР СОДИКОВНА

**АНДИЖОН ВИЛОЯТИДА ЯШОВЧИ АЁЛЛАРДА
СУБКЛИНИК ГИПОТИРЕОЗ, ДАВОЛАШНИНГ КАРДИОВАСКУЛЯР
ХАВФ ОМИЛЛАРИГА ТАЪСИРИ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Абдуразакова Дилбар Содиковна

Андижон вилоятида яшовчи аёлларда субклиник гипотиреоз,
даволашнинг кардиоваскуляр хавф омилларига таъсири..... 3

Абдуразакова Дилбар Содиковна

Субклинический гипотиреоз у женщин Андижанской области:
влияние лечения на кардиоваскулярные риск факторы..... 21

Abdurazakova Dilbar Sodikovna

Subclinic hypothyroidism in women of Andijan region, influence of
treatment on cardiovascular risk factors..... 37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 40

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

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АБДУРАЗАКОВА ДИЛБАР СОДИКОВНА

**АНДИЖОН ВИЛОЯТИДА ЯШОВЧИ АЁЛЛАРДА
СУБКЛИНИК ГИПОТИРЕОЗ, ДАВОЛАШНИНГ КАРДИОВАСКУЛЯР
ХАВФ ОМИЛЛАРИГА ТАЪСИРИ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.PhD/Tib541 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Андижон давлат тиббиёт институтида баъбарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Исмаилов Сайдиғаниходжа Ибрагимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шагазатова Барно Хабибуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алиханова Нодира Миршавкатовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларини касбий малакасини
ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «15» апрел соат 13⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: ta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (737 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «02» апрел да тарқатилди.
(2021 йил «02» апрел даги 18 рақамли реестр баённомаси)



А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

Д.К. Нажмутдинова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда гипотиреоз эндокрин патологиянинг энг кўп тарқалган шакли ҳисобланади, айниқса, охириги йилларда субклиник гипотиреоз (СГ)нинг ортиб бориш ҳолати қайд этилмоқда. Умумий популяцияда ушбу касалликнинг тарқалганлиги жинс ва ёшга боғлиқ ҳолда 10% дан 20% гача ўзгариб, эркакларга нисбатан аёллар кўпроқ азият чекади. Бир йил давомида СГ 5-10% ҳолда манифестли гипотиреоз (МГ)га ўтади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...дунёда эндокрин бузилишлар орасида қалқонсимон без касалликлари тарқалиши бўйича қандли диабетдан кейин иккинчи ўринни эгаллайди...»¹. Ушбу ҳолатни олдини олиш, касалликни тўғри ташхислаш ва асоратларни бартараф этиш замонавий эндокринологиянинг асосий муаммолардан биридир.

Жаҳонда олиб борилаётган илмий тадқиқотлар СГни организмнинг қатор ички аъзо ва тизимлар фаолиятига салбий таъсири, ҳаёт сифатининг пасайиши ва қариш жараёнининг тезлашувига олиб келиши, ушбу муаммонинг долзарб тиббий - ижтимоий аҳамиятга эгаллигини тасдиқлайди. Тиреоид етишмовчилик аёллар орасида кенг тарқалганлиги, энг аввало дунёда ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабчиси бўлиб қолаётган юрак-қон томир тизими касалликларини ривожлантириши, танланган йўналишни долзарблигини аниқлайди ва тиббий хизмат сифатини юқори даражага кўтарилиши, аёллар саломатлигини мустаҳкамлаш ва ҳаёт сифатининг ижобий ўзгаришида алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалари белгиланган. Шу муносабат билан республика аҳолиси учун ижтимоий ва тиббий хизмат сифатини ошириш, шунингдек, давлат муҳофазасига муҳтож аҳоли ўртасида касалликларнинг ривожланишига қарши кураш бўйича профилактика чораларини такомиллаштиришга эътибор қаратилмоқда.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасига аҳолига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сонли қарорларида, Ўзбекистон Республикасининг 2007 йил 3 майдаги ЎРҚ-97-сон «Йод етишмаслиги касалликлари профилактикаси тўғрисида»ги Қонуни, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон «2019–2022 йилларда юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси даражасини ошириш тўғрисида»ги Қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда организмда турли патологик жараёнларнинг кўзғалиши ва сақланиб туришида қалқонсимон без дисфункциясининг роли фаол ўрганилмоқда. Кўпинча субклиник гипотиреознинг юрак-қон томир хавфига қўшган улушини баҳолаш илмий тадқиқотларнинг предмети бўлиб ҳисобланади. Қатор йирик тадқиқотларда кўрсатилишича, юрак-қон томир тизими касалликлари хавфи эҳтимоли СГ билан оғриган катта ёш гуруҳларидаги шахсларда ортиб боради (Дыгун О.Д., 2019; Bekkering G., 2019; Cappola A., 2019; Chang Y.-C., 2019). Субклиник ёки манифестли гипотиреоз кўринишида намоён бўлувчи қалқонсимон без дисфункцияси липидлар метаболизмига салбий таъсир кўрсатади, гиперхолестеринемияга олиб келиб, бу юрак-қон тизими касалликлари ривожланиш хавфини прогрессив оширади ва ўлимни ошириши мумкин. Турли этник гуруҳлардаги беморларда қалқонсимон без дисфункцияси тарқалганлигини аниқлашга йўналтирилган ретроспектив когорт тадқиқотда аниқланишича, гиперлипидемия ташхисланган 49,5% беморлардан 5,2% да ТТГ юқори бўлган. Хусусан, ТТГ даражаси беморларнинг 3,5% да – 5 дан 10 мМЕ/л гача, 1,7% да – >10 мМЕ/л кўрсаткичда бўлиб, бу ҳатто СГ ҳам гиперлипидемиянинг иккиламчи сабаби бўлиши мумкинлигини тахмин қилиш имконини беради (Duntas L., 2018; Wartofsky L., 2013; Willard D., 2014).

Истиқболли тадқиқотларда юрак-қон томир тизими касалликлари хавф маркерларидаги сезиларли ўзгаришлар $ТТГ \geq 7,0$ мМЕ/л даражасида аниқланган (Biondi B., 2019; Decandia F., 2018), бироқ бошқа тадқиқотлардан олинган маълумотларга асосан ТТГ даражасининг $\geq 5,25$ мМЕ/л бўлиши юрак-қон томир касалликлари асоратлари хавф омили бўлиши мумкин (Некрасова Т.А., 2015). Туғун гипотиреоз миокард шикастланишини оғирлаштириши ва миокардиал ҳужайралар ва юрак дисфункциясига олиб келиши мумкин. Бу юрак етишмовчилиги бўлган беморларнинг яқин ва узоқ муддатларда кечишини башоратлашга таъсир кўрсатади. Субклиник ва манифестли гипотиреознинг юракнинг систолик ва диастолик функцияси бузилишлари ҳамда эндотелиал дисфункцияга салбий таъсири мавжудлиги тасдиқланган (Zhang X., 2019).

Хозирги кунга қадар ТТГ қуйи ва юқори меъёрий кўрсаткичлари клиник аҳамияти яққол аниқланмаган ва адабиётларда бу борада келтирилган маълумотлар ҳам бир-бирига зид. Бундан ташқари ханузга қадар кардиал хавф билан ассоциирланган ТТГ кўрсаткичининг диапазони кўплаб баҳсларга сабаб бўлмоқда. Субклиник гипотиреоз даволанмаганда кўпинча касаллик зўраяди ва манифестли гипотиреозга ўтади, бу ўз навбатида кардиал асоратлар ривожланишига туртки бўлади. Шу нуқтаи назардан кардиал хавф билан ассоциирланган ТТГ кўрсаткичи диапазонини аниқлаш, асоратлар хавфининг олдини олиш, касалликнинг ривожланишини башоратлаш ҳамда уни даволашнинг комплекс, индивидуаллаштирилган усуллари ва даволаш-профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Юқорида келтирилган далиллар, шунингдек, республикамизда яшовчи аёлларда ортиқча тана вазнга эга бўлганлар сони ва семизлик учрашини ортиши юрак – қон тизимида салбий ўзгаришларнинг ўсиб бориши, илмий тадқиқот изланишлар зарурияти ва мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти ИТСС 13.1 «Йод етишмаслиги ҳолатларини ва қалқонсимон без касалликларининг клиник шаклларини даволаш ва олдини олиш усуллари оптимизация қилиш» илмий лойиҳаси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: Андижон вилоятида истиқомат қилувчи аёллар орасида субклиник гипотиреоз тарқалганлиги, даволашнинг кардиоваскуляр хавф омиллари ва ҳаёт сифатига таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Андижон вилоятида истиқомат қилаётган аёллар орасида субклиник гипотиреоз тарқалганлигини таҳлил қилиш;

Андижон вилоятида истиқомат қилаётган аёлларда референс диапазон чегарасида ТТГ даражасига боғлиқ ҳолда тиреоид ҳолат кўрсаткичларини баҳолаш;

субклиник гипотиреоз аниқланган беморлар орасида кардиоваскуляр хавф даражасини асослаш;

ўринбосар терапиянинг кардиоваскуляр хавф омиллари ва субклиник гипотиреозли аёллар ҳаёт сифатига таъсирини исботлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2012-2018 йилларда Андижон вилоятида истиқомат қилувчи 18 ёшдан 65 ёшгача бўлган 1302 нафар аёл танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар амбулатор карталари, SF–36 ҳаёт сифати сўровномаси, тиреотроп гормон, тиреоид гормонлар, тиреопероксидазага нисбатан антитана миқдори ва липид спектр ўзгаришини аниқлаш учун қон зардоби, шунингдек эндотелиал дисфункцияни ўрганишда олинган натижалар.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун сўровнома маълумотлари, умумий клиник, биокимёвий (липид

спектр), радиоиммунологик (тиреотроп гормон, тироксин эркин, трийодтиронин эркин, тиреопероксидазага нисбатан антитана миқдори) инструментал текширув (қалқонсимон без ультратовуш текшируви, елка артерияси ва уйқу артериялар доплер текшируви) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор гипофизнинг тиреотроп гормон даражасига боғлиқ ҳолда аёлларда гормонал, биохимик кўрсаткичлар, эндотелий дисфункцияси ва ҳаёт сифати ўзгариши асосланган;

клиник – гормонал кўрсаткичларнинг кардиоваскуляр хавф омилларининг (СГ ва МГда юрак қон томир касалликлар ривожланиш хавфи юқориликдан дарак берувчи эндотелийга боғлиқ вазодилатация пасайиши липид алмашинувида миқдорий ва сифатли ўзгаришлар) ортиши билан ўзаро боғлиқлиги баҳоланган;

левотироксинли ўринбосар давонинг СГ ва МГ мавжуд аёлларда липид алмашинуви кўрсаткичларига (мақсадли қийматларга эришув), қон томирлар эндотелий фаолиятига (елка артерияси диаметри кўрсаткичи ишончли ўсиши) ижобий таъсири исботланган;

СГ ва МГда левотироксинли ўринбосувчи давонинг ўз вақтида тўғри танлаш ва олиб бориш, аёллар ҳаёт сифатининг жисмоний ва психик компонентларига ижобий таъсири аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илк бор Андижон вилоятида истиқомат қилувчи 18 ёшдан 65 ёшгача бўлган аёллар орасида субклиник гипотиреоз учраши аниқланган;

тадқиқот асосида қалқонсимон без дисфункцияси бўлган аёлларни аниқлаш учун анкета – сўровнома ишлаб чиқилган;

СГ ва МГ мавжуд аёлларда кардиоваскуляр хавф омилларининг аниқлашни амалиётга жорий этиш билан касаллик ва асоратларини олдиндан башоратлаш, қиёсий ташхислаш асосланган;

Ўринбосувчи даво олиб борилганда ТТГ нинг мақсадли кўрсаткичлари СГ мавжуд аёлларда кардиоваскуляр асоратларнинг ривожланиш хавфини бартараф этиш имконини берган;

СГ мавжуд аёлларда ҳаёт сифатининг жисмоний ва психик компонент кўрсаткичлари пасайиши ҳисобга олинган ҳолда, психолог маслаҳати тавсия этилиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий ишда қўлланиладиган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, тасдиқланган замонавий, бир-бирининг ўрнини тўлдирувчи клиник-инструментал, лаборатор усуллар ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, сўровнома ва ўтказилган таҳлиллар натижаларининг аниқлиги ва статистик ишлов берилганлиги билан, ҳамда олинган маълумотларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланиши, хулосалар асосланганлиги ва уларнинг ишонччилигини тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Андижон вилоятида истиқомат қилувчи 18

ёшдан 65 ёшгача бўлган аёллар орасида тиреоид патология тарқалганлигини баҳолаш, томирли эндотелий функциясига таъсир кўрсатувчи ТТГ даражасини аниқлаш, клиник-гормонал кўрсаткичларнинг кардиоваскуляр хавф омиллари билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти субклиник ва манифестли гипотиреознинг юрак-қон томир хавф омилларини баҳолаш кардиал асоратлар хавфи бўлган гуруҳни аниқлаш ва беморларнинг ушбу тоифасини даволаш тамойилларини мувофиқлаштириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Андижон вилоятида истиқомат қилувчи 18 ёшдан 65 ёшгача бўлган аёлларда субклиник гипотиреозни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Субклиник гипотиреоз ташхислаш ва даволаш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 19 ноябрдаги 8н-р/274-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома субклиник гипотиреозни ўз вақтида аниқлаш чораларини такомиллаштириш, ташхислаш-даволаш тактикасини мувофиқлаштириш, кардиоваскуляр асоратлар ривожланиш хавфи ва манифестли гипотиреознинг учраш сонини камайтириш имконини берган;

Субклиник гипотиреоз билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволаш сифатини ошириш бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон вилояти эндокринология диспансери тиреидология бўлими ва Андижон вилояти Андижон туман тиббиёт бирлашмаси терапия бўлими амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 15 декабрдаги 8н-з/191-сон маълумотномаси). Олинган натижалар субклиник гипотиреозни эрта ташхислаш ва асоратлар ривожланишининг олдини олиш йўллари оптималлаштириш, реабилитация муддатларини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та, жумладан, 3 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ҳамда предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор

йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Субклиник гипотиреоз муаммосига замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида олиб борилган тадқиқот натижалари, маҳаллий ва хорижий адабиётлар шарҳи батафсил баён этилган. Ушбу бобда субклиник гипотиреоз эпидемиологияси, этиологияси ва кечиши, ҳамда СГни юрак-қон томир касаликлари хавф омили сифатидаги роли, липид алмашув ва эндотелиал дисфункция ҳолати, СГнинг ҳаёт сифатига таъсири, шунингдек, даволашга замонавий қарашлар ҳақида маълумотлар келтирилган. Ушбу муаммонинг илмий ечимига доир муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот усуллари ва материалининг умумий тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг объекти, материал ҳажми, беморлар характеристикаси ҳамда баҳолаш усуллари ёритилган.

Тадқиқотга 1302 нафар аёл жалб этилган. Тадқиқотнинг биринчи босқичида Андижон вилоятида истиқомат қилувчи аёллар орасида субклиник гипотиреоз тарқалганлигини баҳолаш учун 18 ёшдан 65 ёшгача бўлган аёллар текширувидан ўтказилди. Ҳар бир кўриқдан ўтказилган аёл учун биз томонимиздан ишлаб чиқилган анамнез маълумотлари, шунингдек, клиник-лаборатор ва инструментал маълумотлар қайд этилувчи анкета тўлдирилди. Беморларни тадқиқотга жалб этиш мезонлари қуйидагича: Андижон вилоятида туғилган, шу ерда вояга етган ва айни пайтда ҳам истиқомат қилаётган 18 ёшдан 65 ёшгача бўлган аёллар. Қуйидагилар тадқиқотдан истисно этиш мезонлари бўлиб ҳисобланди: 18 ёшгача бўлган ёш, қалқонсимон без функциясига таъсир кўрсатувчи препаратлар қабул қилаётган шахслар, ҳомиладор ва эмизикли аёллар, руҳий касалликлари, ёмон ва яхши сифатли ўсмалари ва бошқа эндокрин касалликлари, жумладан, қандли диабет касаллиги бор аёллар. Ташхис Европа тиреоид ассоциациясининг 2014 йилдаги мезонларига мувофиқ эркин Т₄ нинг меъёр таркиби бўлган шароитда ТТГ даражасининг >4,0 мМЕ/л дан баландлиги беморларнинг қон зардобидида 3–6 ой оралиғи билан икки мартаба аниқланганда қўйилди. Эркин Т₄ меъёр ёки қуйи даражасида ТТГ даражаси 10 мМЕд/л дан юқори бўлган ҳолатларда манифестли гипотиреоз ташхисланди. Тадқиқотнинг иккинчи босқичида СГнинг клиник-гормонал хусусиятлари ўрганилди, шунингдек, эндотелий дисфункциясининг оғирлик даражаси аниқланди. Ушбу босқич доирасида беморларнинг анамнези, шикоятлари, клиник ва гормонал текширув маълумотларини қайд этиш орқали сўровнома ҳам ўтказилди. Тадқиқотнинг учинчи босқичида SF-36 сўровномаси ёрдамида ҳаёт сифати баҳоланди.

Радиоиммунологик усул ёрдамида IMMUNOTECH (Чехия) стандарт жамланмасидан фойдаланиб қон зардобидидаги ТТГ, эркин Т₄ ва ТПОга Ат

даражаларини аниқлаш орқали гормонал ҳолат текширилди. Қондаги липид спектрини текшириш ферментатив колориметрик усулда (Human, Германия) амалга оширилди.

Допплерографик тадқиқотлар 7 МГц чизиқли датчикли “Sono Scape SSI–5000” (АҚШ–Хитой) ультратовушли тизимида ўтказилди.

Маълумотларга Statistica 6.0 (StatSoft, USA) амалий дастурлар пакети ёрдамида ишлов берилди. Меъёрий тақсимланишда микдорий кўрсаткичлар $M \pm SD$ кўринишида, меъёридан фарқланувчи маълумотларни тақсимлашда 25 ва 75 перцентилда (IQR) медианалар (Me) кўринишида тақдим этилди. Имкониятлар нисбати (ИН) ва 95% ли ишонч интервали логистик регрессия кўлланган ҳолда ҳисобланди. Кўрсаткичлардаги фарқлар ишончилиги χ^2 нопараметрик мезон (Пирсон мезони) ёрдамида баҳоланди. Кўрсаткичларнинг ўзаро алоқаси таҳлили Спирмен методи бўйича нопараметрик корреляцион таҳлилдан фойдаланиб бажарилди. Фарқлар ёки ўзгаришлар ($p < 0,05$) аҳамиятлар даражасида ишончли ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Шахсий тадқиқот натижалари**» деб номланган учинчи боби учта кичик қисмлардан иборат бўлиб, унинг биринчиси «**Андижон вилоятида 18–65 ёшдаги аёлларда субклиник гипотиреознинг тарқалганлиги**» деб номланган. 2012–2013 йиллар давомида 315 нафар, 2014–2015 йилларда 319 нафар аёл кўрикдан ўтказилди, 2016 йилда 546 нафар аёл иштирок этди, 2017–2018 йилларда 122 нафар аёл текширилди. Қалқонсимон без касалликлари 2012–2013 йилларда 260 нафар (82,5%) аёлда аниқланди. Энг кўп тарқалган нозологиялар I–II даражали диффуз эндемик бўқоқ бўлди – 146 нафар (56,2%) бўқоқнинг тугунли шакли – 42 нафар (16,2%), АИТ – 9 нафар (3,5%) беморда аниқланди. Грейвс касаллиги (ГК) 5 нафар (1,9%) аёлда кузатилди. Бирламчи гипотиреоз (ТТГ даражаси $>4,05$ mlU/L) 58 нафар (22,3%) аёлда қайд этилди. Кўрикдан ўтказилганларнинг умумий микдоридан субклиник (ТТГ даражасининг аҳамияти 4,05–10,0 mlU/L, эркин T_4 меъёр чегарасида) ва манифестли (ТТГ даражаси 10 mlU/L дан баланд, эркин T_4 меъёрдан паст) гипотиреозлар улуши мос ҳолда 15,0% (39 нафар) ҳамда 7,3% (19 нафар)ни ташкил этди.

2014–2015 йилларда 319 нафар аёл кўрикдан ўтказилди ва уларнинг 258 нафар (80,9%)ида тиреоид патология аниқланди. Ушбу аёлларнинг 121 нафар (46,9%)ида I–II даражали диффуз эндемик бўқоқ қайд этилди. Тугунли бўқоқ 55 нафар (21,3%), АИТ – 11 нафар (4,3%), КГ – 5 нафар (1,9%) аёлда ташхисланди. Бирламчи гипотиреоз кўрикдан ўтказилганларнинг 65 нафар (25,2%)ида кузатилди. Кўрикдан ўтказилганларнинг умумий когортида субклиник ва манифестли гипотиреоз улуши мос ҳолда 17,1% (44 нафар) ҳамда 8,1% (21 нафар)ни ташкил этди. Текширишнинг икки босқичидан олинган маълумотлар таҳлили диффуз эндемик бўқоқ сонининг ишончли пасайганлигини кўрсатди (56,2% дан 46,2% гача; $\chi^2=4,08$; $p=0,04$). Тугунли бўқоқ (16,2% дан 21,3% гача; $p=0,16$), АИТ (3,5% дан 4,3% гача; $p=0,81$), ГК (1,9% дан 2,3% гача; $p=0,99$) учраш сонининг ортиб бориш ҳолати қайд этилди. Шунингдек, субклиник (15,0% дан 17,1% гача; $p=0,61$) ҳамда манифестли

(7,3% дан 8,1% гача; $p=0,85$) гипотиреоз учраш сонининг ошиши кузатилди.

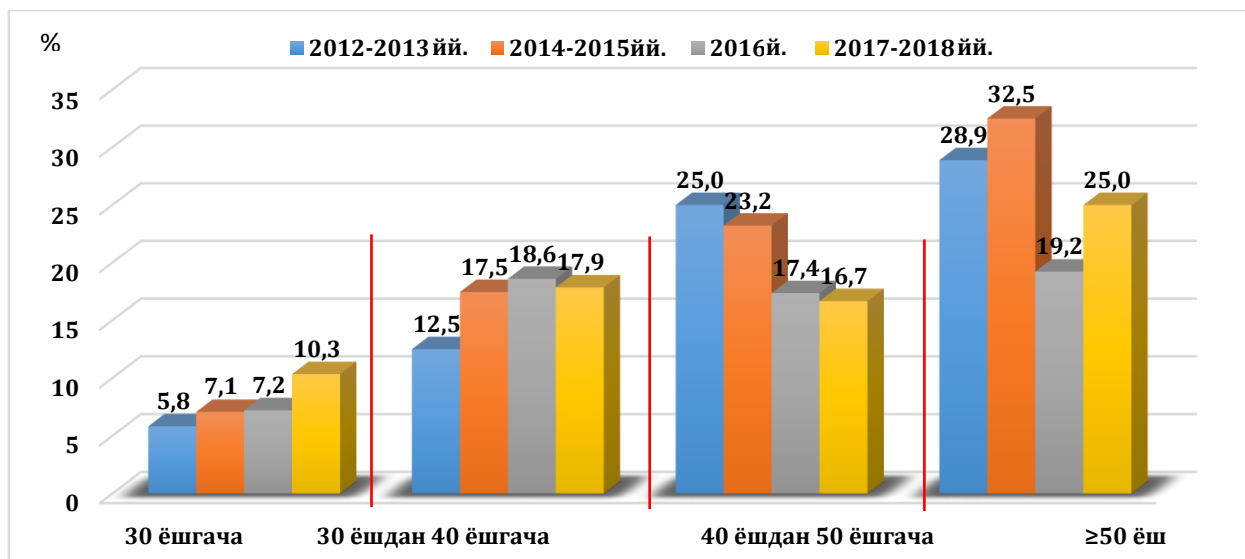
Шундай қилиб, 2012–2016 йиллар давомида 634 нафар аёл кўриқдан ўтказилди. Тиреоид патология кўриқдан ўтказилган аёлларнинг 518 нафар (81,7%)ида аниқланди, жумладан, уларнинг 267 нафар (51,5%)ида – диффуз эндемик бўқоқ, 97 нафар (18,7%)ида – тугунли бўқоқ, 20 нафар (3,9%)ида – АИТ, 11 нафар (2,1%)ида – ГК, 83 нафар (16,0%)ида субклиник ҳамда 40 нафар (7,7%)ида манифестли гипотиреоз ташхисланди.

2016 йилда Андижон вилоятида истиқомат қилувчи, 18 ёшдан 60 ёшгача бўлган 546 нафар аёл текширувдан ўтказилди. Текширувдан олинган натижаларга кўра диффуз эндемик бўқоқнинг учраш сони 40,1% (191 нафар)ни ташкил этди. Тугунли бўқоқ 127 нафар (26,7%), АИТ – 32 нафар (6,7%), ГК – 12 нафар (2,5%) кўриқдан ўтказилган аёлда ташхисланди. Кўриқдан ўтказилганларнинг умумий миқдоридан субклиник ва манифестли гипотиреозлар мос ҳолда 83 нафар (16,0%) ҳамда 40 нафар (7,7%)ни ташкил этди. 2017–2018 йилларда 18 ёшдан 60 ёшгача бўлган 122 нафар аёл кўриқдан ўтказилди. Олинган маълумотларга кўра диффуз эндемик бўқоқнинг учраш сони 32,0% (33 нафар)ни ташкил этди. Тугунли бўқоқ – 29 нафар (28,2%), АИТ – 8 нафар (7,8%), ГК – 4 нафар (3,9%) аёлда ташхисланди. Ушбу давр мобайнида субклиник ва манифестли гипотиреозлар улуши мос ҳолда 16,5% (17 нафар) ҳамда 11,7% (12 нафар)ни ташкил этди.

Ушбу бобнинг иккинчи кичик қисмида «**Ёшга боғлиқ ҳолда субклиник ва манифестли гипотиреознинг учраш сони**» деб номланган. Барча аёллар 4 та ёш гуруҳига ажратилди: 1-гуруҳни – 30 ёшгача; 2-гуруҳни – 30 дан 40 ёшгача; 3-гуруҳни – 40 дан 50 ёшгача ҳамда 4-гуруҳни ≥ 50 ёш аёллар ташкил этди.

30 ёшгача бўлган ёш аёлларда СГ 7,1% ҳолатда кузатилди, ёш ошиб бориши билан унинг учраш сони ҳам ортиб борди ва ≥ 50 ёшдагилар гуруҳида 26,1% га етди. Айтиш жоизки, 40 ёшдан катта аёллар гуруҳида 40 ёшдан кичик аёллар гуруҳига нисбатан СГ ишончли кўп қайд этилди (26,0% қарши 10,5%; ИН 2,98; 95% ИИ 2,12–4,20; $p<0,0001$). МГ ҳам 40 ёшдан катта аёллар гуруҳида ишончли кўп учради (12,3% қарши 7,2%; ИН 1,81; 95% ИИ 1,20–2,72; $p=0,006$).

Олиб борилган текширишлар шуни кўрсатдики, бутун кузатув даврида СГнинг юқори сони ≥ 50 ёш тоифасида (2012–2013 йилларда 28,9%; 2014–2015 йилларда 32,5%; 2016 йилда 19,2% ҳамда 2017–2018 йилларда 25,0%; $\chi^2=0,72$; $p=1,0$), қуйи сони эса 30 ёшгача бўлган аёллар орасида (2012–2013 йилларда 5,8%; 2014–2015 йилларда 7,1%; 2016 йилда 7,2% ва 2017–2018 йилларда 10,3%; $\chi^2=2,31$; $p=0,70$) қайд этилди (1-расмга қаранг).



1-расм. Текширишнинг турли даврларида СГнинг учраш сони.

Бироқ ёш кесимида СГнинг учраш сонидида ишончли фарқлар кузатилмади. Ўтказилган таҳлиллар шуни кўрсатдики ёш аёлларда СГ ҳолатларининг ортиб бориши мумкинлиги тенденцияси мавжуд. МГнинг учрашида ҳам шунга ўхшаш вазият кузатилганлиди ≥ 50 ёш тоифасида МГ юқори кўрсаткичда қайд этилди (2012–2013 йилларда 13,3%; 2014–2015 йилларда 15,0%). 2016 йилда ўтказилган текширув натижаларига кўра МГ, кўп холда, 40 ёшдан 50 ёшгача бўлган тоифада учради (18,8%), бу пайтда кўриқдан ўтказилган ≥ 50 ёш аёллар когортида МГ ҳолатлари қайд этилмади. 2017–2018 йилларда МГ, асосан, 30–40 ёшдаги аёлларда кузатилди (14,3%).

«ТТГ даражасига боғлиқ ҳолда аёлларнинг қиёсий тавсифи» деб номланган учинчи қисмида Андижон вилоятида истиқомат қилувчи аёллар орасида ТТГнинг қуйи ва юқори меъёр даражалари, шунингдек, эркин тироксин (эркин T_4) ва тиреопероксидазга антитаналар (ТПОга Ат) тарқалганлиги ўрганилган. Кўриқдан ўтказилган 412 нафар аёлдан 94 нафар (22,8%)ида ТТГ даражаси 0,4–2,5 мМЕ/л чегарасида бўлди ва гормоннинг «қуйи меъёр» кўрсаткичларига мос келди (1-гурух). «Юқори меъёр» (ТТГ 2,5 дан 4,0 мМЕ/л гача) кўрсаткичи 52 та (12,6%) ҳолатда аниқланди (2-гурух). Ўрганилган популяцияда ТТГнинг субклиник гипотиреозга мувофиқ келувчи $4,0 < 10$ мЕд/л кўрсаткичлари (эркин T_4 нинг меъёр даражасида) кўриқдан ўтказилган аёлларнинг 165 нафар (40,0%)ида аниқланди (3-гурух). ТТГнинг субклиник гипотиреозга мувофиқ келувчи $\geq 10,0$ мМЕ/л кўрсаткичи (эркин T_4 нинг меъёр даражасида) 48 та (11,7%) ҳолатда учради (4-гурух). ТТГнинг манифестли гипотиреозга мувофиқ келувчи $\geq 10,0$ мМЕ/л кўрсаткичи (эркин T_4 нинг қуйи даражасида) 53 нафар (12,9%) аёлда қайд этилди (5-гурух). Ўтказилган таҳлиллар шуни кўрсатдики, асосан, 30 ёшгача (45,7%), шунингдек, 30 ёшдан 40 ёшгача (27,7%) ва 40 ёшдан 50 ёшгача (24,5%) бўлган аёллар гуруҳида ТТГнинг қуйи меъёр аҳамиятлари кузатилади ($\chi^2=48,2$; $p=0,0001$). ТТГнинг юқори меъёр кўрсаткичлари бўлган гуруҳда ҳам ўхшаш манзара қайд этилди: 30 ёшгача 44,2%, 30 ёшдан 40 ёшгача 34,6% ҳамда 40

ёшдан 50 ёшгача 17,3% ($\chi^2=26,9$; $p=0,0001$).

Субклиник гипотиреозли гуруҳ (ТТГ 4–10 мЕд/л, эркин Т₄ меъёрда) ҳақида сўз юритилганда айтиш мумкинки, ушбу гуруҳдаги аёлларнинг ярмидан кўпроғи (54,5%, $\chi^2=14,1$; $p=0,004$) 40 ёшдан катта ёш тоифасида бўлди. Субклиник гипотиреозли гуруҳда (ТТГ ≥ 10 мЕд/л, эркин Т₄ меъёрда) барча ёш тоифаларидаги аёллар тенг миқдорда учради ($\chi^2=0,22$; $p=1,0$). Манифест гипотиреозли гуруҳ (эркин Т₄ нинг қуйи даражасида ТТГ $\geq 10,0$ мМЕ/л)нинг жуда катта қисмини ёши 40 ёшдан юқори бўлган аёллар ташкил этди (77,4%, $\chi^2=22,0$; $p=0,0001$).

Таҳлилларни амалга ошириш жараёнида аниқланишича ТТГ даражаси 0,4–2,5 мЕд/л (1-гуруҳ) ва 2,5–4 мЕд/л (2-гуруҳ) бўлган гуруҳларда шикоятлар номахсус бўлди (бош оғриғи – 4,2%, эшитиш қобилятининг сусайиши – 3,0%, уйқусизлик – 3,6%, тирноқларнинг синувчанлиги – 5,5%) ва аҳамиятсиз миқдордаги ҳолатларда учради. Шундан келиб чиққан ҳолда ТТГ даражаси ≥ 4 мЕд/л бўлган учта гуруҳ маълумотлари таҳлил қилинди.

Таҳлиллар жараёнида ТТГ даражаси ва ёш ($r=0,32$, $p<0,0001$), артериал гипертензия (АГ) давомийлиги ($r=0,52$; $p<0,0001$), систолик артериал босим (САБ) ($r=0,43$, $p<0,0001$) ва диастолик артериал босим (ДАБ)нинг ($r=0,25$, $p<0,0001$) ўртасида ўртача ижобий корреляция, шунингдек, ёш ҳамда эркин Т₄ даражаси ($r=-0,13$, $p=0,01$) ўртасида заиф салбий корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди. АГ давомийлиги ва САБ даражаси ТТГ даражаси ≥ 10 мЕд/л бўлган гуруҳларда ишончли юқори бўлди.

ТТГнинг юқори даражаси ҳамда эркин Т₄ нинг меъёр даражаси бўлган шахсларнинг (213 нафар аёл) 48 нафар (22,5%)ида ТТГ кўрсаткичи ≥ 10 мЕд/л бўлди.

ТТГ даражалари ва айрим клиник кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик таҳлил қилинганда САБ ($r=0,28$, $p<0,0001$), умумий холестерин (УХС) ($r=0,26$, $p=0,001$) ва паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП) ($r=0,27$, $p=0,001$) ўртасида заиф ижобий корреляция мавжудлиги аниқланди.

Шундан кейин кўриқдан ўтказилган аёллар орасида ТТГ даражасига боғлиқ ҳолда кардиоваскуляр хавф омилларининг учраш сонини ўрганишга киришилди.

Қалқонсимон без касалликларига нисбатан ирсий мойиллик (20,8% ва 35,8%; $\chi^2=14,4$; $p=0,003$) ҳамда АГ (18,8% ва 30,2%; $\chi^2=13,1$; $p=0,006$) ТТГ даражаси ≥ 10 мЕд/л бўлган шахслар орасида ишончли кўп қайд этилди (4- ва 5-гуруҳлар) (1-жадвалга қаранг).

ЮИК ва ҚДга ирсий мойиллик ҳақида сўз юритилганда айтиш жоизки, бу ишончсиз, бироқ улар, кўпинча, 4-гуруҳ (мос ҳолда 12,5% ва 14,6%) ҳамда 5-гуруҳда (мос ҳолда 15,1% ва 11,3%) ҳам кузатилади.

Эрта менопауза ТТГ даражаси ≥ 10 мЕд/л бўлган гуруҳда кўпроқ тарқалган (5-гуруҳ, 15,1%), буни, эҳтимол, назорат гуруҳи (75,3%), 3-гуруҳ (45,5%) ва 4-гуруҳ (47,9%) таркибида, асосан, 40 ёшгача бўлган аёллар бўлганлиги билан тушунтириш мумкин. 5-гуруҳда 40 ёшгача бўлган аёллар 22,6% ни ташкил этди.

**ТТГ даражасига боғлиқ ҳолда кўриқдан ўтказилганлар
характеристикаси**

Кўрсаткич	Назорат		3-гуруҳ		4-гуруҳ		5-гуруҳ		χ^2 ; p	
	ТТГ даражаси									
	<4,0 МЕд/л, n=146		4,0<10 МЕд/л, n=165		≥10 МЕд/л, n=48		≥10 МЕд/л, n=53			
	свТ ₄ ↔						свТ ₄ ↓			
	N	%	n	%	N	%	N	%		
Ирсият куйдагилар бўйича										
ҚБ касалликлари	21	14,4	24	14,5	10	20,8	19	35,8	14,4; 0,003	
АГ	17	11,6	19	11,5	9	18,8	16	30,2	13,1; 0,006	
ЮИК	9	6,2	12	7,3	6	12,5	8	15,1	5,30; 0,20	
ҚД	6	4,1	11	6,7	7	14,6	6	11,3	7,34; 0,08	
45 ёшгача менопауза	9	6,2	10	6,1	7	14,6	8	15,1	5,42; 0,07	
Камқонлик	50	34,2	57	34,5	28	58,3	39	73,6	27,8; 0,0001	
АГ	4	2,7	12	7,3	8	16,7	18	34,0	23,6; 0,0001	
Қандли диабет			12	7,3	4	8,3	8	15,1	7,05; 0,09	
ТВИ >25 кг/м ²	59	40,4	78	47,3	23	47,9	28	52,8	0,50; 0,78	
БА >80 см	41	28,1	46	27,9	18	37,5	24	45,3	7,28; 0,08	
САБ ≥130 мм рт. ст.	3	2,1	37	22,4	12	25,0	20	37,7	4,92; 0,09	
ДАБ ≥80 мм рт. ст.	5	3,4	29	17,6	8	16,7	13	24,5	1,45; 0,49	
антиТПО >12 МЕ/мл	2	1,4	28	17,0	13	27,1	21	39,6	12,0; 0,003	
Гиподинамия	26	17,8	30	18,2	15	31,3	17	32,1	6,4; 0,04	
УХС ≥4,5 ммоль/л	2	1,4	23	13,9	14	29,2	22	41,5	19,3; 0,0001	
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	1	0,7	16	9,7	8	16,7	10	18,9	3,82; 0,15	
ЮЗЛП ≤1,03 ммоль/л	1	0,7	21	12,7	6	12,5	8	15,1	0,22; 0,90	
ПЗЛП ≥2,5 ммоль/л	4	2,7	14	8,5	7	14,6	19	35,8	23,5; 0,0001	

ТТГ даражаси ≥10 МЕд/л бўлган аёлларнинг (4-гуруҳ – 58,3%; 5-гуруҳ – 73,6%; $\chi^2=27,8$; p=0,001) аҳамиятли қисмида камқонлик аниқланди. Шунингдек, ушбу гуруҳлардаги аёлларнинг кўп нафарида артериал гипертензия (АГ) кузатилди (4-гуруҳ – 16,7%; 5-гуруҳ – 34,0%; $\chi^2=23,6$; p=0,001). Қанди диабет ишончсиз, бироқ, асосан, 5-гуруҳ аёлларида қайд этилди (15,1%).

Ортиқча тана вазни (ОТВ>25 кг/м²) ва бел айланаси (БА)>80 см мос ҳолда 5-гуруҳдаги кўриқдан ўтказилган 52,8% ҳамда 45,3% аёлларда аҳамиятга эга бўлди. САБ ≥130 мм сим. уст. (25,0% ва 37,7%) ва ДАБ ≥80 мм сим. уст. (16,7% ва 24,5%) даражалари кўпинча ТТГ даражаси ≥10 МЕд/л бўлган аёлларда аниқланди (мос ҳолда 4- ва 5-гуруҳ кўрсаткичлари).

Маълумки, СГли беморларда ТПОга АТнинг мавжудлиги келгусида турғун

гипотиреоз ривожланишининг ишончли предиктори ҳисобланади. ТПОга Ат даражасининг 12 МЕ/мл дан баланд бўлиши диагностик аҳамиятли саналди. Таҳлил натижаларига кўра ТПОга Ат нинг 12 МЕ/мл даражаси 4-гуруҳдаги аёлларнинг чорак қисмидан кўпроғида (27,1%) ва 5-гуруҳдаги аёлларнинг учдан бир қисмида (39,6%) қайд этилди ($\chi^2=12,0$; $p=0,003$).

ТТГ даражаси ≥ 10 мЕд/л бўлган аёллар кўпинча камҳаракат ҳаёт тарзига амал қилишган (4-гуруҳ – 31,3% ва 5-гуруҳ – 32,1%; $\chi^2=6,4$; $p=0,04$).

УХС $\geq 4,5$ ммоль/л (4-гуруҳ – 29,2%; 5-гуруҳ – 41,5%; $\chi^2=19,3$; $p=0,0001$) ҳамда ЛПКЗ $\geq 2,5$ ммоль/л (4-гуруҳ – 14,6%; 5-гуруҳ – 35,8%; $\chi^2=23,5$; $p=0,0001$) кўринишидаги дислипидемия кўпроқ ТТГ даражаси ≥ 10 мЕд/л бўлган шахслар учун хос бўлди. Липидограмманинг бошқа кўрсаткичлари бўйича бирон-бир аҳамиятли фарқлар аниқланмади.

Диссертациянинг «**Андижон вилоятида истиқомат қилувчи аёлларнинг ТТГ даражасига боғлиқ ҳолда ҳаёт сифати**» деб номланган тўртинчи бобида камайтирилган ТТГ даражасининг ҳаёт сифатига таъсири ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Тадқиқотда 18 ёшдан 65 ёшгача бўлган 1302 нафар аёл иштирок этди. Кўриқдан ўтказилганлар ТТГ даражаси бўйича 4 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳга ТТГ даражаси $< 4,0$ мЕд/л бўлган 21 нафар аёл киритилди (назорат гуруҳи). 2-гуруҳни (субклиник гипотиреоз) ТТГ даражаси $4,0 < 10$ мЕд/л бўлган (эркин Т₄ нинг меъёрий даражасида) 32 нафар аёл ташкил этди. 3-гуруҳ таркибига (СГ1) ТТГ даражаси $\geq 10,0$ мМЕ/л бўлган (эркин Т₄ нинг меъёрий даражасида) 26 нафар аёл киритилди. 4-гуруҳ ТТГ даражаси $\geq 10,0$ мМЕ/л бўлган (эркин Т₄ нинг қуйи даражасида) 29 нафар аёлдан иборат бўлди.

Саломатликнинг жисмоний компоненти таҳлилида МГли беморлар гуруҳида ТТГ даражасининг ошиши турли жисмоний юкламаларни бажариш имконияти (назорат, СГ ва СГ1 гуруҳлари кўрсаткичлари билан таққосланганда жисмоний фаолият (ЖФ)нинг мос ҳолда 29,3%, 14,2% ва 7,1% га камайиши), кундалик ролли фаолият (РФнинг мос ҳолда 32,5%, 16,4% ва 13,3% га камайиши), кундалик фаолият билан шуғулланиш имкониятлари (Б – мос ҳолда 32,7%, 14,1% ва 0,6%)га тўсқинлик қилиши аниқланди. Буларнинг барчаси беморлар томонидан ўз саломатликларини баҳолашдаги субъектив баҳонинг пасайишида акс этди (саломатликнинг умумий ҳолати (СУХ) – мос ҳолда 36,2%, 15,9% ва 0,2%). МГли беморларда саломатликнинг жисмоний компоненти мос ҳолда 32,7%, 15,1% ва 5,6% га камайди. Саломатликнинг психик компоненти таркиби таҳлил қилинганда МГли беморларда ҲСнинг ўртача паст кўрсаткичлари кузатилди (назорат, СГ ва СГ1 гуруҳлари кўрсаткичлари билан таққосланганда мос ҳолда 29,3%, 15,2% ва 10,7% га камайди), бу ижтимоий алоқаларнинг чегараланиши, ҳиссий ва жисмоний ҳолатнинг ёмонлашуви туфайли мулоқот даражасининг пасайиши, ҳиссий ҳолатнинг ёмонлашуви билан боғлиқ ҳолда кундалик фаолиятнинг чекланишидан далолат беради. ТТГ даражаси, ҲС параметрлари ва гипотиреоз симптомлари ўртасидаги корреляцион таҳлил натижалари гормоннинг ҲСнинг жисмоний фаолият ($r=-0,32$; $p=0,02$), ролли фаолият ($r=-0,31$; $p=0,04$),

хаётий фаоллик ($r=-0,33$; $p=0,04$), ижтимоий фаолият ($r=-0,28$; $p=0,04$), саломатликнинг жисмоний компоненти ($r=-0,54$; $p=0,002$), шунингдек, ёш ($r=0,28$; $p=0,02$), юқори толиқиш ($r=0,32$; $p=0,03$), хотира ва диққатнинг сусайиши ($r=0,31$; $p=0,04$) каби кўрсаткичлари билан ўртача салбий алоқада эканлигидан дарак беради. Жисмоний фаолият ва юқори толиқиш ($r=-0,48$; $p=0,01$) ҳамда мадорсизлик ($r=-0,38$; $p=0,04$) кўрсаткичлари ўртасида ҳам ўртача салбий корреляция мавжудлиги қайд этилди.

Диссертациянинг «**Субклиник ва манифестли гипотиреоз ўринбосар терапиясининг кардиоваскуляр хавф омилларига таъсирини баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида кардиоваскуляр хавф омиллари нуктаи назаридан субклиник ва манифестли гипотиреознинг ўринбосар терапияси самарадорлиги баҳоланган.

Тадқиқотда 38 ёшдан 50 ёшгача бўлган 76 нафар аёл қатнашди. Улардан 11 нафари назорат гуруҳини ташкил этди. 2–3 ойдан кейин ТТГ даражаси қайта аниқланганда 65 нафар аёлдан 11 нафар (16,9%)ида ТТГ даражасининг ўз-ўзидан тикланиши қайд этилди. Биринчи ташрифда ТТГ даражаси 6,4 мЕ/л, қайта ташрифда – $3,12 \pm 0,46$ мЕ/л, эркин T_4 – $14,1 \pm 3,2$ пмоль/л, ТПОга Ат – $8,1 \pm 1,1$ МЕ/мл ни ташкил этди. Шундай қилиб, кейинги тадқиқотларда ТТГнинг ошган даражаси 2–3 ой интервал билан икки марта тасдиқланган 54 нафар аёл иштирок этди ва улар икки гуруҳга ажратилди. Левотироксиннинг бошланғич дозаси ТТГнинг тавсия этилган мақсадли кўрсаткичгача (0,4–2,5 мМЕ/л) препарат дозасининг навбатдаги титрацияси (25 мкг қадам) билан гормоннинг бошланғич даражасига боғлиқ ҳолда 25–50 мкг ни ташкил этди (Фадеев В.В., 2012).

6 ойдан кейин левотироксинли терапия фониди ТТГ даражаси ҳамда ТПОга Ат нинг аҳамиятли камайиши ва эркин T_4 даражасининг ошиши кузатилди. Қайд этиш жоизки, СГли 9 нафар (36,0%) аёлда ТТГ даражаси қайта текширилганда унинг ТТГ юқори меъёр даражаси диапазолига (2,5–4 мЕд/л) мос келиши аниқланди. Қолган беморларда ТТГ концентрациясининг сезиларли камайиши кузатилди. Бир йилдан кейин ўринбосар терапия фониди ТТГ даражаси 18 нафар (72,0%) аёлда қуйи меъёр (0,4–2,5 мЕд/л) ҳамда 7 нафар (28,0%) аёлда юқори меъёр кўрсаткичларга мос келди.

МГли беморлар гуруҳида 6 ойдан кейин аналогик ўзгаришлар кузатилди, фақат шу фарқ биланки, барча аёлларда ТТГ даражаси сезиларли камайди, бироқ юқори меъёр даража диапазолига етмади. Аёлларнинг учдан бир қисмидан кўпроғида (34,5%) эркин T_4 даражаси меъёрлашди. Бу, эҳтимол, айрим беморларнинг препаратни қабул қилиш бўйича берилган тавсияларга амал қилмаганликлари билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шунинг учун левотироксин дозаси гормоннинг бошланғич даражасига боғлиқ ҳолда 75–100 мкг гача оширилди. Бир йилдан кейин левотироксинли терапия фониди ТТГ даражаси 7 нафар (24,1%) аёлда қуйи меъёр аҳамиятларга (0,4–2,5 мЕд/л), 22 нафар (75,9%) аёлда – юқори меъёр аҳамиятларга мос келди. Шу билан бирга текширилган барча беморларда эркин T_4 даражаси норматив кўрсаткичлар чегарасида бўлди.

Липид алмашинувининг бузилиши нафақат миқдорий, балки сифат жиҳатидан ҳам аҳамият касб этди. Ҳар иккала гуруҳ аёлларида липид спектрнинг асосий параметрлари ўзгаришларининг турли вариантлари аниқланди. Бундан ташқари СГли беморлар гуруҳида УХС \geq 4,5 ммоль/л (44,0%), ТГ \geq 1,7 ммоль/л (32,0%), ЛПНД \leq 1,03 ммоль/л (28,0%), ЛПНД \geq 2,5 ммоль/л (48,0%) кўринишидаги дислипидемия аниқланди. 36,0% ҳолатда \geq 3,0 атерогенлик коэффиенти аҳамияти қайд этилди. МГда УХС \geq 4,5 ммоль/л (72,4%– $\chi^2=4,52$; $p=0,03$), ЛПНД \geq 2,5 ммоль/л (79,3%– $\chi^2=4,48$; $p=0,03$) ҳолатлари ишончли кўп кузатилди. ТГ \geq 1,7 ммоль/л, ЛПНД \leq 1,03 ммоль/л кўринишидаги дислипидемия мос ҳолда 20,7% ва 24,1% ҳолатда аниқланди. 48,3% ҳолатда \geq 3,0 атерогенлик коэффиенти аҳамияти қайд этилди.

Шундан кейин намунада елка артериясининг реактив гиперемияси, шунингдек, СГ ва МГли аёлларда умумий уйқу артерияси қон оқими тезлик кўрсаткичлари билан эндотелийга боғлиқ вазодилатация (ЭБВД)ни баҳолаш орқали эндотелий функциясини ўрганишга киришилди

Эндотелий дисфункция (ЭД) даражалари бўйича кўриқдан ўтказилган беморларни саралаш жараёнида аниқланишича, ҳар иккала гуруҳ аёлларида ҳам бошланғич меъёр томирлар реактивлиги кузатилмади.

I даражали ЭД СГли беморлар гуруҳида ҳам (24,0%), МГли беморлар гуруҳида ҳам тахминан бир хил частотада учради (24,2% ИН 0,99; 95% ИИ 0,28–3,47; $p=0,76$). II даражали эндотелий дисфункцияси МГли аёллар билан таққосланганда СГли беморлар гуруҳида ишончли кўп қайд этилди (68,0% қарши 37,9%; ИН 3,48; 95% ИИ 1,13–10,7; $p=0,03$), бу пайтда III даражали ЭД МГли беморлар гуруҳида ишончли кўп кузатилди (СГда 37,9% қарши 8,0%; ИН 0,14; 95% ИИ 0,03–0,72; $p=0,02$).

Бошланғич ҳолатда ва реактив гиперемия билан намунадан кейин елка артерияси (ЕА) диаметри гарчи назорат гуруҳи билан таққосланганда катталашган бўлса ҳам, бироқ фақат МГли аёлларда статистик аҳамиятли бўлди. Компрессия бевосита баргараф этилгандан кейин барча гуруҳларда бошланғич даража билан таққосланганда елка артериясининг аҳамиятсиз вазодилатацияси кузатилди. Бироқ ЕА диаметри реактив гиперемия билан намуна фонида ишончли ўзгармади

Эндотелиал вазодилатация СГ гуруҳидаги шахсларда ҳам ($5,8\pm 1,9\%$), МГли беморлар гуруҳидаги шахсларда ҳам ($5,6\pm 2,7\%$) назорат гуруҳи кўрсаткичлари ($10,5\pm 2,20\%$) билан таққосланганда ишончли паст бўлди. Ўринбосар терапия ҳар иккала гуруҳда ҳам эндотелийга боғлиқ вазодилатация (ЭБВД) ўртача даражасининг ишончли ошишига ёрдам берди, шунингдек, МГ гуруҳига нисбатан СГ гуруҳида у ишончли юқори бўлди.

Эндотелийга боғлиқ вазодилатация ҳамда ХС ($r=-0,31$, $p=0,02$), ЛПНД ($r=-0,27$, $p=0,04$), ТГ ($r=-0,24$, $p=0,04$) концентрацияларида заиф негатив корреляция аниқланди.

УУА диаметри ва ёш ўртасида заиф ижобий корреляцион алоқа қайд этилди ($r=0,26$, $p=0,04$). қИМК ва ёш ($r=0,32$; $p=0,02$), УХС даражаси ($r=0,29$, $p=0,03$) ва ТГ ($r=0,33$, $p=0,02$) ўртасида корреляцион чамбарчас алоқа

мавжудлиги аниқланди.

Шундай қилиб, гипотиреозли аёллар гуруҳида ЭБВД даражасининг пасайиши аниқланди, ушбу ҳолат МГли беморларда анча яққол кўзга ташланди, бу СГ ва МГли беморлар учун ЮҚТКнинг юқори хавфидан далолат бериши мумкин. Томирли эндотелий функциясининг яхшиланиши терапия фониди ЕА диаметри ортиб боришининг ишончли ўсган кўрсаткичини акс эттиради.

ТТГ даражаси ва липидли спектр кўрсаткичлари ўртасида ўзаро алоқа мавжудлиги аниқланди. Левотироксинли ўринбосар терапия бир йил давомида ТТГнинг мақсадли кўрсаткичлари, липид алмашинувида ижобий силжишларга эришишга ёрдам беради.

ХУЛОСАЛАР

«Андижон вилоятидаги аёлларда субклиник гипотиреоз, даволашнинг кардиоваскуляр хавф-омилларига таъсири» мавзусида олиб борилган тадқиқот асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. 2012–2018 йилларда Андижон вилоятида 18 ёшдан 65 ёшгача бўлган 1302 нафар аёллар текширилди. Аёллар орасида тиреоид патологиянинг 82,5% дан 84,4% га ортганлиги кузатилди. Диффуз эндемик бўқоқнинг камайиши (56,2% дан 32,0% гача) фониди субклиник (13,7% дан 17,1% гача) ҳамда манифестли (7,3% дан 11,7% гача) гипотиреоз учраш сонининг ортиб бориш ҳолати қайд этилди. 40 ёшдан катта аёллар гуруҳида 40 ёшгача бўлган аёллар гуруҳига нисбатан СГ (26,0% қарши 10,5%) ва МГ (12,3% қарши 7,2%) ишончли кўп қайд этилди.

2. ТТГ даражаси ≥ 10 мЕд/л бўлган шахсларда ТТГ даражаси ва ёш, АГ давомийлиги, САБ ва ДАБ орасида ўртача ижобий корреляция, ёш ва T_4 эркин даражаси орасида заиф салбий корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди. ТПОга нисбатан антителонинг ошиши ТТГнинг жуда юқори даражалари билан ассоциирланади.

3. СГ ва МГли аёлларда қуйидаги кўрсаткичда дислипидемия аниқланди: УХС $\geq 4,5$ ммоль/л (мос ҳолда 44,0% ва 72,4%),

ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (мос ҳолда 32,0% ва 20,7%),

ЛПНД $\leq 1,03$ ммоль/л (мос ҳолда 28,0% ва 24,1%),

ЛПҚЗ $\geq 2,5$ ммоль/л (мос ҳолда 48,0% ва 79,3%)

Эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг пасайиши МГли аёлларда СГ мавжуд аёлларга нисбатан яққолроқ намоён бўлди, бу ушбу тоифадаги беморлар учун ЮҚТКривожланишининг юқори хавфидан далолат бериши мумкин. Эндотелийга боғлиқ вазодилатация ва ХС, ЛПҚЗ ва ТГ концентрацияси, шунингдек, қИМК ва ёш, УХС даражаси ва ТрГ ўртасида ўзаро алоқа мавжудлиги қайд этилди.

4. Левотироксинли ўринбосар терапия бир йил давомида ТТГнинг мақсадли кўрсаткичлари, липид алмашинувида ижобий силжишларга эришишга ёрдам беради: дислипидемияли аёлларда липид спектрининг

мақсадли кўрсаткичлари 36,0% (СГ) ва 24,1% (МГ) бўлишига эришилди. Томирли эндотелий фаолиятидаги ижобий ўзгаришлар терапия фонида елка артерияси диаметрининг ишончли даражада ўсганлигини акс эттиради.

5. ТТГ даражаси ≥ 10 мЕд/л бўлган аёлларда ҳаёт сифатининг жисмоний ҳамда психик компонентлари пасайиши кузатилади. ТТГ кўрсаткичи жисмоний фаолият, ролли фаолият ва ижтимоий фаолият, саломатликнинг ҳаётий фаоллик ҳамда жисмоний компонентлари билан ўзаро боғлиқ.

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

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

АБДУРАЗАКОВА ДИЛБАР СОДИКОВНА

**СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ У ЖЕНЩИН
АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ, ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НА
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСК ФАКТОРЫ**

14.00.03 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ -2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2018.1.PhD/Tib541.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Исмаилов Сайдиганиходжа Ибрагимович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шагазатова Барно Хабибуллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Алиханова Нодира Миршавкатовна
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников при
МЗРУз

Защита диссертации состоится «15» апреля 2021 г. в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № 737); (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «02» апреля 2021 год.

(Протокол рассылки № 18 от «02» апреля 2021 года)



А.Г. Гадаев

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук,
профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Д.К. Нажмутдинова

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время гипотиреоз является одной из самых распространенных форм эндокринной патологии. За последние годы отмечается тенденция к увеличению тиреоидной недостаточности, особенно субклинического гипотиреоза (СГ). Распространенность СГ в общей популяции варьирует от 10 до 20% в зависимости от пола и возраста, причем женщины страдают чаще чем мужчины. Приблизительно у 5–15% больных СГ в течение года переходит в манифестный гипотиреоз (МГ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди эндокринных нарушений заболевания щитовидной железы по распространенности занимают второе место после сахарного диабета¹. Профилактика, своевременная, правильная диагностика СГ и устранение осложнений являются одной из актуальных проблем современной эндокринологии.

Мировые научно-исследовательские работы доказывают негативное влияние СГ на целый ряд органов и систем организма, на качество жизни женщин, на процессы ускорения старения и подтверждают медико-социальный приоритет выбранной проблемы.

Высокая распространенность тиреоидной недостаточности среди женщин, негативное влияние прежде всего на сердечно-сосудистую систему, которая является основной причиной инвалидности и смертности в мире определяют актуальность выбранного направления, решение которых имеет особое место при оптимизации оказания качественной медицинской помощи и обслуживания, способствующей укреплению здоровья и улучшению качества жизни женщин.

Развитие медицинской отрасли нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, снижение и предотвращение распространения хронических заболеваний на различных уровнях среди населения «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»². Общеизвестно, что в масштабах любого государства наиболее эффективна и экономически выгодна первичная профилактика заболеваний, которая включает поиск факторов риска, способствующих раннему выявлению лиц из групп высокого риска, адекватный мониторинг и своевременное лечение.

Данное диссертационное исследование в известной степени служит выполнению задач, определенных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014.

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», Закон Республики Узбекистан № ЗРУ-97 от 3 мая 2007 года «О профилактике йоддефицитных заболеваний», Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП №–4063 от 2018 года 18 декабря «О профилактике неинфекционных заболеваний 2019–2022 годы», также других нормативно-правовых актах, имеющих отношение к данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в республике по лечению эндокринных заболеваний, а также приоритетному направлению развития науки и технологий Республики Узбекистан «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последнее время активно изучается роль дисфункции щитовидной железы в провоцировании и поддержании различных патологических процессов в организме. Чаще всего предметом научных исследований является оценка вклада субклинического гипотиреоза в сердечно-сосудистый риск. В ряде крупных исследований показано, что вероятность развития сердечно-сосудистых событий возрастает у лиц старшей возрастной группы с СГ (Дыгун О.Д., 2019; Bekkering G., 2019; Cappola A., 2019; Chang Y.-C., 2019).

Дисфункция щитовидной железы, проявляющаяся в виде субклинического или манифестного гипотиреоза, отрицательно влияет на метаболизм липидов, что приводит к гиперхолестеринемии, которая прогрессивно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и, возможно, смертности.

В ретроспективном когортном исследовании по определению распространенности дисфункции щитовидной железы у пациентов различных рас / этнических групп было обнаружено, что ТТГ был высоким у 5,2% из 49,5% пациентов, у которых была диагностирована гиперлипидемия. В частности, 3,5% имели уровень ТТГ от 5 до 10 мМЕ/л, а 1,7% имели уровень ТТГ > 10 мМЕ/л, это позволяет предположить, что даже СГ может быть вторичной причиной гиперлипидемии (Duntas L., 2018; Wartofsky L., 2013; Willard D., 2014).

В проспективных исследованиях существенные изменения маркеров сердечно-сосудистого риска обнаруживаются при уровне ТТГ $\geq 7,0$ мМЕ/л (Biondi B., 2019; Decandia F., 2018), однако по данным других исследований уровень ТТГ $\geq 5,25$ мМЕ/л может стать фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (Некрасова Т.А., 2015).

Стойкий гипотиреоз может усугубить повреждение миокарда и привести к дисфункции миокардиальных клеток и сердца, что влияет на краткосрочные и долгосрочные прогнозы пациентов с сердечной недостаточностью. Подтверждается наличие отрицательного воздействия субклинического и манифестного гипотиреоза на нарушения систолической и диастолической функций сердца и эндотелиальной дисфункции (Zhang X., 2019).

До настоящего времени клиническая значимость низко - и высоко нормальных значений ТТГ четко не определена, и данные литературы противоречивы. Кроме того, до сих пор дискутируется диапазон значений ТТГ, ассоциированный с кардиальным риском.

При отсутствии лечения субклинический гипотиреоз зачастую прогрессирует в манифестный гипотиреоз, который в свою очередь является триггером развития кардиальных осложнений.

На основе вышеуказанных проблема субклинического и манифестного гипотиреоза, также увеличения частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения у женщин, развитие кардиоваскулярных риск-факторов и осложнений с научной и практической точек зрения является актуальной проблемой медицины.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа входит в план научно-исследовательских работ Андиганского государственного медицинского института. Выполнена в рамках научного проекта «Оптимизация состояний йододефицита, лечения и способов профилактики клинических форм заболеваний щитовидной железы», выполненного на основании ИТСС 13.1

Целью исследования является изучение распространённости субклинического гипотиреоза среди женщин Андиганской области, влияние лечения на кардиоваскулярные риск-факторы и качество жизни женщин.

Задачи исследования:

оценить распространённость субклинического гипотиреоза среди женщин Андиганской области;

оценить показатели тиреоидного статуса у женщин, проживающих в Андиганской области, в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона;

обосновать кардиоваскулярный риск среди выявленных пациентов с субклиническим гипотиреозом;

доказать влияние заместительной терапии на кардиоваскулярные риск – факторы и качество жизни женщин с субклиническим гипотиреозом.

Объектом исследования были 1302 женщины в возрасте 18–65 лет, проживающих в Андиганской области.

Предметом исследования были сыворотка крови для оценки уровня тиреотропного гормона, тиреоидных гормонов, антител к тиреопероксидазе, липидного спектра, а также результаты изучения эндотелиальной дисфункции и данные опросника качества жизни SF-36.

Методы исследований. Для решения поставленных задач использованы данные анкетирования, результаты клинических, биохимических, гормональных, инструментальных и статистических методов исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые обоснована необходимость комплексного исследования гормональных, биохимических показателей, оценка эндотелиальной дисфункции и качества жизни у женщин в зависимости от уровня

тиреотропного гормона гипофиза;

оценена взаимосвязь кардиоваскулярных риск-факторов (снижение уровня эндотелийзависимой вазодилатации, изменения количественных и качественных показателей липидного обмена, свидетельствующие о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СГ и МГ) с клинико-гормональными показателями;

доказано положительное влияние заместительной гормональной терапии левотироксином на показатели липидного обмена (достижение целевых значений), функции сосудистого эндотелия (достоверно возросший показатель прироста диаметра плечевой артерии) у женщин с СГ и МГ;

определено, что своевременное и правильное проведение заместительной гормональной терапии левотироксином оказывает положительное влияние на физические и психические компоненты качества жизни женщин с СГ и МГ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые была определена распространенность субклинического гипотиреоза среди женщин 18–65 лет, проживающих в Андижанской области;

в разработке анкеты-опросника, позволяющей провести скрининг для выявления лиц с дисфункцией щитовидной железы;

обосновано внедрение в практику определения кардиоваскулярных риск факторов у женщин с СГ и МГ, что позволит предположить и дифференцировать заболевание;

Проведение заместительной гормональной терапии у женщин с СГ, достижение целевых показателей ТТГ позволит предотвратить риск развития кардиоваскулярных осложнений;

Обоснована рекомендация консультации психолога, учитывая снижение показателей физического и психического компонентов качества жизни у женщин с СГ.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов обоснована использованием объективных критериев оценки состояния пациентов, современных методов диагностики и лечения, корректным применением методологических подходов и наборов статистического анализа. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость состоит в оценке распространенности тиреоидной патологии среди женщин 18–65 лет в Андижанской области, определении уровня ТТГ, влияющего на функцию сосудистого эндотелия.

Практическая значимость результатов исследования определяется оценкой вклада субклинического и манифестного гипотиреоза на факторы сердечно-сосудистого риска, что позволит своевременно определить группу риска кардиальных осложнений и оптимизировать лечебную тактику этой категории больных.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по выявлению СГ у женщин 18–65 лет, проживающих в Андижанской области:

внедрены методические рекомендации «Субклинический гипотиреоз:

диагностика и лечение» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/274 от 19.10.2018 г.). Предложенные рекомендации позволят усовершенствовать меры по своевременному выявлению СГ, оптимизировать лечебно-диагностическую тактику, уменьшить частоту встречаемости манифестного гипотиреоза и риск развития кардиоваскулярных осложнений;

Полученные научные результаты диссертационной работы по улучшению качества диагностики и лечения больных с СГ внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в отделение тиреологии Андижанского областного эндокринологического диспансера, медицинский центр и терапевтическое отделение Андижанского районного медицинского объединения Андижанской области (Справка Министерства здравоохранения № 8н-з/191 от 15.12.2020 г.). Полученные результаты исследования позволили оптимизировать раннюю диагностику субклинического гипотиреоза и профилактику развития осложнений, сократить сроки реабилитации.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 25 научных работы, в том числе 11 журнальных статей, 9 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, практические рекомендации и списка литературы. Объем текстового материала составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрывается их научная и практическая значимость, приводятся данные о внедрении в практику результатов исследования, результатах апробации работы, опубликованности результатов работы и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Современные взгляды на проблему субклинического гипотиреоза» описаны современные данные зарубежной и отечественной литературы в освещении основного вопроса темы. В этой главе приведены сведения об эпидемиологии, этиологии и течении субклинического гипотиреоза, СГ как факторе сердечно-сосудистого риска, о состоянии липидного обмена и эндотелиальной дисфункции, влиянии СГ на качество

жизни, а также о современных аспектах терапии СГ. Разработан авторский подход к научному решению этой проблемы.

Во второй главе «Общая характеристика материала и методов исследования» описаны объекты исследования, объём материала и характеристика больных, методы оценки. В исследование включены 1302 женщины. На первом этапе для оценки распространенности субклинического гипотиреоза среди женщин Андижанской области проводили скрининг женщин в возрасте от 18 до 65 лет. На каждую обследованную заполнялась разработанная нами анкета, в которой отмечались данные анамнеза, клинико-лабораторные и инструментальные данные. Критерии включения пациентов в исследование: женщины от 18 до 65 лет включительно, родившиеся, выросшие и ныне проживающие в Андижанской области. Критериями исключения из исследования были лица женского пола до 18 лет; лица, принимающие препараты, влияющие на функцию щитовидной железы; беременные и кормящие женщины, женщины с психическими заболеваниями, со злокачественными новообразованиями и другими эндокринными заболеваниями, в том числе сахарным диабетом. Диагноз выставлялся в соответствии с критериями Европейской тиреоидной ассоциации 2014 года, при двукратном определении повышенного уровня ТТГ $>4,0$ мМЕ/л в условиях нормального содержания свТ₄ в сыворотке крови больных с интервалом 3–6 мес. Манифестный гипотиреоз диагностировался в том случае, если имело место повышение уровня ТТГ выше 10 мМЕд/л при нормальном или сниженном уровне свТ₄. На втором этапе изучали клинико-гормональные особенности СГ, а также определяли степень тяжести дисфункции эндотелия. В рамках данного этапа также проведено анкетирование с подробной регистрацией данных анамнеза, жалоб, клинических и гормональных данных. На третьем этапе оценивали качество жизни с помощью опросника SF-36.

Гормональный статус исследовали определением в сыворотке крови уровней ТТГ, св.Т₄ и АТ к ТПО при помощи радиоиммунологического метода с использованием стандартных наборов IMMUNOTECH (Чехия). Исследование липидного спектра крови проводили ферментативным колориметрическим методом (Human, Германия).

Допплерографические исследования проводили ультразвуковой системой “Sono Scape SSI-5000” (США–Китай) с линейным датчиком 7 МГц.

Математическую обработку данных провели с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Количественные показатели при нормальном распределении представлены в виде $M \pm SD$, при распределении данных, отличающихся от нормального, в виде медианы (Me) в 25 и 75 перцентили (IQR). Отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) рассчитывали с применением логистической регрессии. Достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 (критерий Пирсона). Анализ взаимосвязи показателей проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена. Различия или изменения считали достоверными при уровне

значимости ($p < 0,05$).

Третья глава диссертации состоит из трех подглав. Первая подглава «**Распространенность тиреоидной патологии у женщин 18–60 лет в Андижанской области**». За период 2012–2013 гг. обследовали 315 женщин, за 2014–2015 гг. 319 женщин, в 2016 году в скрининге участвовали 546 женщин, и 2017–2018 гг. 122 женщины. Заболевания щитовидной железы в 2012–2013 годах выявлены у 260 (82,5%) женщин. Наиболее распространенными нозологиями были диффузный эндемический зоб (ДЭЗ) 1–2-й степени, выявлен у 146 (56,2%), узловые формы зоба – у 42 (16,2%), АИТ – у 9 (3,5%). Болезнь Грейвса (БГ) встречалась у 5 (1,9%) женщин. Первичный гипотиреоз (уровень ТТГ $> 4,05$ mIU/L) выявлен у 58 (22,3%) пациенток. Из общего числа обследованных доля субклинического (значения уровня ТТГ 4,05–10,0 mIU/L, свТ₄ в пределах нормы) и манифестного (уровень ТТГ более 10 mIU/L, свТ₄ ниже нормы) гипотиреозов составила соответственно 15,0% (39) и 7,3% (19).

В 2014–2015 гг. обследовали 319 женщин, среди которых у 258 (80,9%) выявлена тиреоидная патология. Из них у 121 (46,9%) женщины выявлен диффузный эндемический зоб 1–2-й степени. Узловой зоб диагностирован у 55 (21,3%) женщин, АИТ – у 11 (4,3%), БГ – у 5 (1,9%) женщин. Первичный гипотиреоз установлен у 65 (25,2%) обследованных. В общей когорте обследованных доля субклинического и манифестного гипотиреоза составила соответственно 17,1% (44) и 8,1% (21). Анализ данных двух этапов обследования показал достоверное снижение частоты диффузного эндемического зоба (с 56,2% до 46,2%; $\chi^2 = 4,08$; $p = 0,04$). Отмечается тенденция к увеличению узлового зоба (с 16,2% до 21,3%; $p = 0,16$), АИТ (с 3,5% до 4,3%; $p = 0,81$), БГ (с 1,9% до 2,3%; $p = 0,99$). Также незначительно увеличилась частота субклинического (с 15,0% до 17,1%; $p = 0,61$) и манифестного (с 7,3% до 8,1%; $p = 0,85$) гипотиреоза.

Таким образом, всего за период 2012–2016 гг. обследованы 634 женщины. Тиреоидная патология выявлена у 518 (81,7%) обследованных, в том числе у 267 (51,5%) – диффузный эндемический зоб, узловой зоб диагностирован у 97 (18,7%) женщин, АИТ – у 20 (3,9%), БГ – у 11 (2,1%) женщин, субклинический у 83 (16,0%) и манифестный гипотиреоз у 40 (7,7%) обследованных женщин.

В 2016 году было проведено скрининговое обследование 546 женщин в возрасте 18–60 лет, проживающих в Андижанской области. По результатам скрининга частота диффузного эндемического зоба составила 40,1% (191). Узловой зоб диагностирован у 127 (26,7%) женщин, АИТ – у 32 (6,7%), БГ – у 12 (2,5%) обследованных. Из общего числа обследованных субклинический и манифестный гипотиреозы встречались соответственно у 83 (16,0%) и 40 (7,7%) обследованных женщин. В 2017–2018 гг. обследовали 122 женщины в возрасте от 18 до 60 лет. Полученные данные свидетельствуют, что частота диффузного эндемического зоба составила 32,0% (33). Узловой зоб диагностирован у 29 (28,2%) обследованных, АИТ – у 8 (7,8%), БГ – у 4 (3,9%) женщин. За этот период доля субклинического и манифестного гипотиреозов составила соответственно 16,5% (17) и 11,7% (12).

Вторая подглава «Частота встречаемости субклинического и манифестного гипотиреоза у женщин в зависимости от возраста». Все женщины были разделены на 4 возрастные группы: 1-я группа – до 30 лет; 2-я группа – от 30 до 40 лет; 3-я группа – от 40 до 50 лет и 4-я группа ≥ 50 лет.

У молодых женщин до 30 лет СГ встречался в 7,1% случаев, с повышением возраста его частота увеличивалась, достигая 26,1% в возрастной группе ≥ 50 лет. Следует отметить, что в группе женщин старше 40 лет СГ встречается достоверно чаще, чем в группе до 40 лет (26,0% против 10,5% ОШ 2,98; 95% ДИ 2,12–4,20; $p < 0,0001$). МГ также достоверно чаще отмечается в возрастной группе старше 40 лет (12,3% против 7,2% ОШ 1,81; 95% ДИ 1,20–2,72; $p = 0,006$).

Проведенные исследования показали, что за весь период наблюдения высокая частота СГ отмечалась в возрастной категории ≥ 50 лет (28,9% в 2012–2013 гг.; 32,5% в 2014–2015 гг.; 19,2% в 2016 г. и 25,0% в 2017–2018 гг.; $\chi^2 = 0,72$; $p = 1,0$), а низкая среди женщин до 30 лет (5,8% в 2012–2013 гг.; 7,1% в 2014–2015 гг.; 7,2% в 2016 г. и 10,3% в 2017–2018 гг.; $\chi^2 = 2,31$; $p = 0,70$) (см. рис. 1).

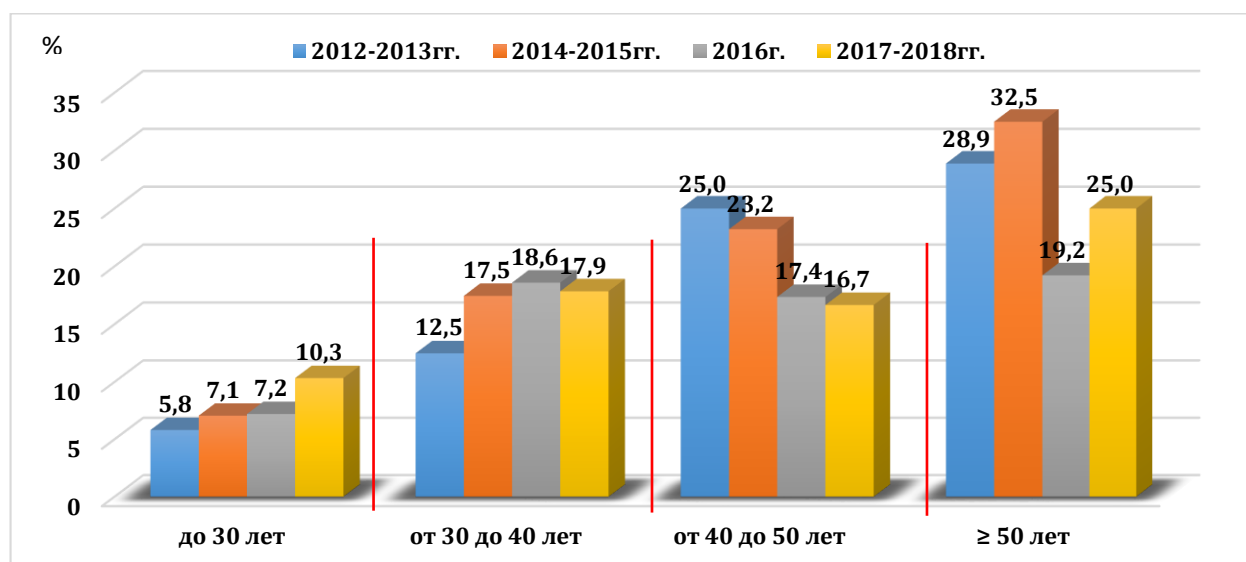


Рис. 1. Частота встречаемости СГ в различные периоды обследования

Однако достоверной разницы в частоте встречаемости СГ в возрастном аспекте не отмечалось. Тем не менее, проведенный анализ выявил тенденцию к увеличению случаев СГ у молодых женщин. Что же касается встречаемости МГ, то наблюдается аналогичная ситуация: высокая частота МГ отмечалась в возрастной категории ≥ 50 лет (13,3% в 2012–2013 гг.; 15,0% в 2014–2015 гг.). По результатам проведенного в 2016 г. скрининга, МГ чаще встречался в возрастной категории от 40 до 50 лет (18,8%), тогда как среди обследованной когорты женщин ≥ 50 лет случаи МГ не зарегистрированы. В 2017–2018 гг. МГ чаще фиксировался среди женщин в возрасте 30–40 лет (14,3%).

Третья подглава «Сравнительная характеристика женщин в зависимости от уровня ТТГ». На данном этапе исследований изучена распространенность низко- и высококонормального уровня ТТГ, а также свободного тироксина (св.Т₄) и антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО) среди

женщин, проживающих в Андижанской области. Из 412 обследованных женщин у 94 (22,8%) уровень ТТГ находился в пределах 0,4–2,5 мМЕ/л и соответствовал «низконормальным» значениям гормона (1-я группа). «Высоконормальные» (ТТГ от 2,5 до 4,0 мМЕ/л) значения установлены в 52 (12,6%) случаях (2-я группа). В изученной популяции показатели ТТГ 4,0 <10 мЕд/л (при нормальном уровне свТ₄), соответствующие субклиническому гипотиреозу, выявлены у 165 (40,0%) обследованных (3-я группа). Показатель ТТГ ≥10,0 мМЕ/л (при нормальном уровне свТ₄), соответствующий субклиническому гипотиреозу, обнаружен в 48 (11,7%) случаях (4-я группа). Показатель ТТГ ≥10,0 мМЕ/л (при низком уровне свТ₄), соответствующий манифестному гипотиреозу, обнаружен в 53 (12,9%) случаях (5-я группа). Проведенный анализ показал, что группа с низконормальными значениями ТТГ в основном представлена женщинами до 30 лет (45,7%), а также лицами от 30 до 40 лет (27,7%) и от 40 до 50 лет (24,5%) ($\chi^2=48,2$; $p=0,0001$). Аналогичная картина и в группе с высококонормальными значениями ТТГ: до 30 лет 44,2%, от 30 до 40 лет 34,6% и от 40 до 50 лет 17,3% ($\chi^2=26,9$; $p=0,0001$).

Что же касается группы с субклиническим гипотиреозом (ТТГ 4–10 мЕд/л, свТ₄ норма), то более половины (54,5%, $\chi^2=14,1$; $p=0,004$) женщин были в возрастной категории более 40 лет. В группе с субклиническим гипотиреозом (ТТГ ≥10 мЕд/л, свТ₄ норма) в равной степени встречались женщины всех возрастных категорий ($\chi^2=0,22$; $p=1,0$). В группе с манифестным гипотиреозом (ТТГ ≥10,0 мМЕ/л при низком уровне свТ₄) подавляющее большинство женщин были старше 40 лет (77,4%, $\chi^2=22,0$; $p=0,0001$).

В ходе анализа установлено, что жалобы женщин в группах с уровнем ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л (1-я группа) и 2,5–4 мЕд/л (2-я группа) были неспецифичны (головная боль – 4,2%, понижение слуха – 3,0%, бессонница – 3,6%, ломкость ногтей – 5,5%) и встречались в незначительном количестве случаев. Поэтому в дальнейшем мы анализировали данные трех групп с уровнем ТТГ ≥4 мЕд/л.

В ходе анализа выявлена умеренная положительная корреляция между возрастом и уровнем ТТГ ($r=0,32$, $p<0,0001$), длительностью АГ ($r=0,52$; $p<0,0001$), САД ($r=0,43$, $p<0,0001$) и ДАД ($r=0,25$, $p<0,0001$), а также слабая отрицательная корреляционная связь между возрастом и уровнем свТ₄ ($r=-0,13$, $p=0,01$). Длительность АГ и уровень САД достоверно выше в группах с уровнем ТТГ ≥10 мЕд/л.

Среди лиц (213 женщин) с повышенным уровнем ТТГ и нормальным уровнем свТ₄ показатель ТТГ ≥10 мЕд/л оказался у 48 (22,5%).

Анализ корреляционной зависимости между уровнем ТТГ и некоторыми клиническими показателями выявил слабую положительную корреляцию с САД ($r=0,28$, $p<0,0001$), ОХС ($r=0,26$, $p=0,001$) и ЛПНП ($r=0,27$, $p=0,001$).

Далее мы изучали частоту встречаемости факторов кардиоваскулярного риска среди обследованных женщин в зависимости от уровня ТТГ.

Наследственная отягощенность в отношении заболеваний щитовидной железы (20,8% и 35,8%; $\chi^2=14,4$; $p=0,003$) и АГ (18,8% и 30,2% - $\chi^2=13,1$; $p=0,006$) достоверно чаще отмечается среди лиц с уровнем ТТГ ≥10 мЕд/л (4- и

5-я группы) (см. табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных в зависимости от уровня ТТГ

Показатель	Контроль		3-я группа		4-я группа		5-я группа		χ^2 ; p
	Уровень ТТГ								
	<4,0 МЕд/л, n=146		4,0<10 МЕд/л, n=165		≥10 МЕд/л, n=48		≥10 МЕд/л, n=53		
	свТ ₄ ↔						свТ ₄ ↓		
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Наследственность по									
заболеваниям ЦЖ	21	14,4	24	14,5	10	20,8	19	35,8	14,4; 0,003
АГ	17	11,6	19	11,5	9	18,8	16	30,2	13,1; 0,006
ИБС	9	6,2	12	7,3	6	12,5	8	15,1	5,30; 0,20
СД	6	4,1	11	6,7	7	14,6	6	11,3	7,34; 0,08
Менопауза до 45 лет	9	6,2	10	6,1	7	14,6	8	15,1	5,42; 0,07
Анемия	50	34,2	57	34,5	28	58,3	39	73,6	27,8; 0,0001
АГ	4	2,7	12	7,3	8	16,7	18	34,0	23,6; 0,0001
Сахарный диабет			12	7,3	4	8,3	8	15,1	7,05; 0,09
ИМТ >25 кг/м ²	59	40,4	78	47,3	23	47,9	28	52,8	0,50; 0,78
ОТ >80 см	41	28,1	46	27,9	18	37,5	24	45,3	7,28; 0,08
САД ≥130 мм рт. ст.	3	2,1	37	22,4	12	25,0	20	37,7	4,92; 0,09
ДАД ≥80 мм рт. ст.	5	3,4	29	17,6	8	16,7	13	24,5	1,45; 0,49
антиТПО >12 МЕ/мл	2	1,4	28	17,0	13	27,1	21	39,6	12,0; 0,003
Гиподинамия	26	17,8	30	18,2	15	31,3	17	32,1	6,4; 0,04
ОХС ≥4,5 ммоль/л	2	1,4	23	13,9	14	29,2	22	41,5	19,3; 0,0001
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	1	0,7	16	9,7	8	16,7	10	18,9	3,82; 0,15
ЛПВП ≤ 1,03 ммоль/л	1	0,7	21	12,7	6	12,5	8	15,1	0,22; 0,90
ЛПНП ≥2,5 ммоль/л	4	2,7	14	8,5	7	14,6	19	35,8	23,5; 0,0001

Что же касается наследственной предрасположенности по ИБС и СД, то недостоверно, но чаще они наблюдаются также в 4-й (соответственно 12,5% и 14,6%) и 5-й (соответственно 15,1% и 11,3%) группах.

Тот факт, что ранняя менопауза в большей степени встречается в группе с уровнем ТТГ ≥10 МЕд/л (5-я группа – 15,1%), вероятно, объясняется тем, что в составе группы контроля (75,3%), 3-й (45,5%) и 4-й (47,9%) групп были в основном женщины до 40 лет. В 5-й группе женщин до 40 лет оказалось 22,6%.

У значительной части женщин с уровнем ТТГ ≥10 МЕд/л (4-я группа – 58,3%; 5-я группа – 73,6%, $\chi^2=27,8$; p=0,001) выявлена анемия. Также у достоверно большего количества женщин этих групп встречается артериальная гипертензия (АГ) (4-я группа – 16,7%; 5-я группа – 34,0%, - $\chi^2=23,6$; p=0,001). Сахарный диабет недостоверно, но чаще отмечался у женщин 5-й группы (15,1%).

Избыточная масса тела (ИМТ >25 кг/м²) и ОТ >80 см имели место соответственно у 52,8% и 45,3% обследованных 5-й группы. Уровни САД ≥130 мм рт. ст. (25,0% и 37,7%) и ДАД ≥80 мм рт. ст. (16,7% и 24,5%) выявляются чаще у женщин с ТТГ ≥10 МЕд/л (соответственно показатели 4- и 5-й групп).

Известно, что наличие Ат к ТПО у больных с СГ является надежным предиктором развития стойкого гипотиреоза в последующем. Диагностически значимым считали повышение уровня Ат к ТПО более 12 МЕ/мл. По результатам анализа уровень Ат к ТПО >12 МЕ/мл отмечался более чем у четверти женщин 4-й группы (27,1%) и трети 5-й группы (39,6%) ($\chi^2=12,0$; $p=0,003$).

Малоподвижный образ жизни достоверно чаще вели женщины с ТТГ \geq 10 мЕд/л (4-я группа – 31,3% и 5-я группа 32,1%, - $\chi^2=6,4$; $p=0,04$).

Дислипидемия в виде ОХС \geq 4,5 ммоль/л (4-я группа – 29,2%; 5-я группа – 41,5%; - $\chi^2=19,3$; $p=0,0001$) и ЛПНП \geq 2,5 ммоль/л (4-я группа – 14,6%; 5-я группа – 35,8%, $\chi^2=23,5$; $p=0,0001$) была более характерна для лиц с уровнем ТТГ \geq 10 мЕд/л. По остальным показателям липидограммы каких-либо значимых различий выявлено не было.

В четвертой главе «Качество жизни женщин Андижанской области в зависимости от уровня ТТГ» представлены данные о влиянии сниженного уровня ТТГ на качество жизни.

В исследовании принимали участие 108 женщин. По уровню ТТГ обследованные были разделены на 4 группы: в 1-ю группу вошла 21 женщина с уровнем ТТГ <4,0 мЕд/л (контроль). Во 2-ю группу (субклинический гипотиреоз – СГ) – 32 женщины с ТТГ 4,0 <10 мЕд/л (при нормальном уровне свТ₄). В состав 3-й группы (СГ1) входили 26 женщин с ТТГ \geq 10,0 мМЕ/л (при нормальном уровне свТ₄). В 4-ю группу вошли 29 женщин с уровнем ТТГ \geq 10,0 мМЕ/л (при низком уровне свТ₄).

При анализе составляющих физического компонента здоровья выявлено, что в группе с МГ повышение уровня ТТГ влияло на возможность выполнения различных физических нагрузок (снижение ФФ по сравнению с показателями групп контроля, СГ и СГ1 соответственно на 29,3%, 14,2% и 7,1%), на повседневную ролевую деятельность (РФ – соответственно на 32,5%, 16,4% и 13,3%), на возможность заниматься повседневной деятельностью (Б – соответственно на 32,7%, 14,1% и 0,6%). Всё это отражало снижение субъективной оценки пациентами своего здоровья (ОЗ – соответственно на 36,2%, 15,9% и 0,2%). Физический компонент здоровья снизился у больных МГ соответственно на 32,7%, 15,1% и 5,6%. При анализе составляющих психического компонента здоровья у больных МГ наблюдались умеренно низкие значения КЖ (снижение по сравнению с показателями групп контроля СГ и СГ1 соответственно на 29,3%, 15,2% и 10,7%), что свидетельствует об ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением эмоционального и физического состояния, ограничении повседневной деятельности, обусловленном ухудшением эмоционального состояния. Результаты корреляционного анализа между уровнем ТТГ, параметрами КЖ и симптомами гипотиреоза свидетельствуют об отрицательной умеренной связи гормона с такими показателями КЖ как физическое функционирование ($r=-0,32$; $p=0,02$), ролевое функционирование ($r=-0,31$; $p=0,04$), жизненная активность ($r=-0,33$; $p=0,04$), социальное функционирование ($r=-0,28$; $p=0,04$) и физический компонент здоровья ($r=-0,54$; $p=0,002$), а также прямая – с возрастом ($r=0,28$; $p=0,02$), повышенной утомляемостью ($r=0,32$;

$p=0,03$), ухудшением памяти и внимания ($r=0,31$; $p=0,04$). Между показателем физического функционирования, повышенной утомляемостью ($r=-0,48$; $p=0,01$) и слабостью ($r=-0,38$; $p=0,04$) также отмечается умеренная отрицательная корреляция.

В пятой главе «Оценка влияния заместительной терапии субклинического и манифестного гипотиреоза на кардиоваскулярные риск-факторы» оценена эффективность заместительной терапии субклинического и манифестного гипотиреоза в плане кардиоваскулярных риск-факторов.

В исследовании принимали участие 76 женщин в возрасте 38–50 лет, из них 11 женщин составили группу контроля. При повторном измерении ТТГ через 2–3 месяца у 11 (16,9%) из 65 женщин отмечалось спонтанное восстановление уровня ТТГ. Уровень ТТГ при первом визите составил 6,4 мЕ/л, при повторном – $3,12 \pm 0,46$ мЕ/л, свТ₄ – $14,1 \pm 3,2$ пмоль/л, Ат к ТПО – $8,1 \pm 1,1$ МЕ/мл. Таким образом, в дальнейших исследованиях приняли участие 54 женщины с дважды повышенным уровнем ТТГ с интервалом в 2–3 месяца, которые были разделены на 2 группы. Исходная доза левотироксина составила 25–50 мкг в зависимости от исходного уровня гормона с последующей титрацией дозы препарата (с шагом в 25 мкг) до рекомендуемых целевых значений ТТГ (0,4–2,5 мМЕ/л) (Фадеев В.В., 2012).

Через 6 месяцев на фоне терапии левотироксином наблюдается существенное снижение уровня ТТГ и АтТПО и повышение уровня свТ₄. Следует отметить, что у 9 (36,0%) женщин с СГ при повторном определении уровня ТТГ он соответствовал так называемому диапазону высококонормального уровня ТТГ (2,5–4 мЕд/л). У остальных наблюдалось заметное снижение концентрации ТТГ. Через год на фоне заместительной терапии у 18 (72,0%) уровень ТТГ соответствовал низконормальным значениям (0,4–2,5 мЕд/л), у 7 (28,0%) – высококонормальным значениям.

Через 6 месяцев в группе с МГ произошли аналогичные изменения с той лишь разницей, что у всех женщин заметно снизился уровень ТТГ, но не достиг диапазона высококонормального уровня. Более чем у трети (34,5%) женщин уровень свТ₄ нормализовался. Возможно, это связано с несоблюдением частью пациентов рекомендаций по приему препарата. Поэтому доза левотироксина была увеличена до 75–100 мкг в зависимости от исходного уровня гормона. Через год на фоне терапии левотироксином у 7 (24,1%) женщин уровень ТТГ соответствовал низконормальным значениям (0,4–2,5 мЕд/л), у 22 (75,9%) – высококонормальным значениям, при этом у всех обследованных уровень свТ₄ находился в пределах нормативных значений.

Нарушения липидного обмена носили не только количественный, но и качественный характер. Различные варианты изменения основных параметров липидного спектра обнаружены у женщин обеих групп. Так, в группе женщин с СГ выявлена дислипидемия в виде ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л (44,0%), ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (32,0%), ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль/л (28,0%), ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л (48,0%). Значение коэффициента атерогенности $\geq 3,0$ отмечено в 36,0% случаев. При МГ достоверно чаще встречаются случаи ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л (72,4%, $\chi^2=4,52$; $p=0,03$), ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л (79,3%, $\chi^2=4,48$; $p=0,03$). Дислипидемия в виде ТГ $\geq 1,7$

ммоль/л, ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль/л наблюдалась соответственно в 20,7% и 24,1% случаев. Значение коэффициента атерогенности $\geq 3,0$ обнаружено в 48,3% случаев.

В дальнейшем мы изучали функцию эндотелия путем оценки эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии, а также скоростные показатели кровотока в общей сонной артерии головы у женщин с СГ и МГ.

При ранжировании обследованных по степеням дисфункции эндотелия выявлено, что исходно нормальная сосудистая реактивность не наблюдалась у женщин обеих групп.

ЭД I степени встречается примерно с одинаковой частотой как у пациенток с СГ (24,0%), так и МГ (24,2% ОШ 0,99; 95%ДИ 0,28-3,47; $p=0,76$). Дисфункция эндотелия II степени достоверно чаще отмечается у пациенток с СГ по сравнению с женщинами с МГ (68,0% против 37,9%; ОШ 3,48; 95% ДИ 1,13–10,7; $p=0,03$), тогда как ЭД III степени значимо чаще встречается в группе с МГ (37,9% против 8,0% при СГ; ОШ 0,14; 95% ДИ 0,03–0,72; $p=0,02$).

В исходном состоянии и после пробы с реактивной гиперемией диаметр ПА хотя и увеличивался по сравнению с группой контроля, но статистически значимым был только у женщин с МГ. Непосредственно после устранения компрессии во всех группах наблюдалась незначительная вазодилатация плечевой артерии по сравнению с исходным уровнем. Однако диаметр ПА на фоне пробы с реактивной гиперемией достоверно не изменялся.

Эндотелиальная вазодилатация была достоверно ниже как у лиц с СГ ($5,8 \pm 1,9\%$), так и с МГ ($5,6 \pm 2,7\%$) по сравнению с показателями группы контроля ($10,5 \pm 2,20\%$). Заместительная терапия способствовала достоверному повышению среднего уровня ЭЗВД в обеих группах, причем в группе с СГ он оказался достоверно выше, чем в группе с МГ.

Выявлена слабая негативная корреляция между эндотелий зависимой вазодилатацией и концентрацией ХС ($r=-0,31$, $p=0,02$), ЛПНП ($r=-0,27$, $p=0,04$) и ТГ ($r=-0,24$, $p=0,04$).

Отмечена слабая положительная корреляционная связь между диаметром ОСА и возрастом ($r=0,26$, $p=0,04$). Выявлена тесная корреляционная связь между тКИМ и возрастом ($r=0,32$; $p=0,02$), уровнем ОХС ($r=0,29$, $p=0,03$) и ТГ ($r=0,33$, $p=0,02$).

Таким образом, в группе женщин с гипотиреозом выявлено снижение уровня ЭЗВД, более выраженное у пациенток с МГ, что может свидетельствовать о повышенном риске ССЗ для пациентов с СГ и МГ. Улучшение функции сосудистого эндотелия отражает достоверно возросший показатель прироста диаметра ПА на фоне терапии.

Установлена взаимосвязь между уровнем ТТГ и показателями липидного спектра. Заместительная терапия левотироксином в течение года способствует достижению целевых значений ТТГ, позитивным сдвигам в липидном обмене.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы «Субклинический гипотиреоз у женщин Андижанской области: влияние лечения на кардиоваскулярные риск факторы» можно сделать следующие выводы:

1. За период 2012–2018 гг. в Андижанской области обследованы 1302 женщин. Распространенность тиреоидной патологии среди женщин в возрасте 18–65 лет увеличилась с 82,5% до 84,4% на фоне снижения диффузного эндемического зоба (с 56,2% до 32,0%) отмечается тенденция к увеличению субклинического (с 13,7% до 17,1%) и манифестного (с 7,3% до 11,7%) гипотиреоза. Причем в когорте женщин старше 40 лет распространенность СГ (26,0% против 10,5%) и МГ (12,3% против 7,2%), существенно выше, чем в группе до 40 лет.

2. У лиц с уровнем ТТГ ≥ 10 мЕд/л установлена положительная корреляция между возрастом и уровнем ТТГ, длительностью АГ, САД и ДАД ОХС и ЛПНП а также отрицательная корреляционная связь между возрастом и уровнем свТ₄. Повышение Ат к ТПО ассоциировано с более высокими значениями уровня ТТГ.

3. У лиц с СГ и МГ выявлена дислипидемия в виде
ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л (соответственно 44,0% и 72,4%),
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (соответственно 32,0% и 20,7%),
ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль/л (соответственно 28,0% и 24,1%),
ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л (соответственно 48,0% и 79,3%).

У женщин с МГ снижение эндотелий зависимой вазодилатации, более выражено, чем у пациенток с СГ, что может свидетельствовать о повышенном риске ССЗ для этой категории больных. Выявлена корреляция между эндотелий зависимой вазодилатацией и концентрацией ХС, ЛПНП и ТГ, диаметром ОСА и возрастом, а также между тКИМ и возрастом, уровнем ОХС и ТГ

4. Заместительная терапия левотироксином в течение года способствует достижению целевых значений ТТГ, позитивным сдвигам в липидном обмене: целевые значения липидного спектра были достигнуты у 36,0% (СГ) и 24,1% (МГ) женщин с дислипидемией. Улучшение функции сосудистого эндотелия отражает достоверно возросший показатель прироста диаметра плечевой артерии на фоне терапии.

5. У женщин с уровнем ТТГ ≥ 10 мЕд/л наблюдается снижение физического и психического компонентов качества жизни. Уровень ТТГ коррелировал с показателем физического, ролевого и социального функционирования, жизненной активностью и физическим компонентом здоровья.

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

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

ABDURAZAKOVA DILBAR SODIKOVNA

**SUBCLINIC HYPOTHYROIDISM IN WOMEN OF ANDIJAN REGION,
INFLUENCE OF TREATMENT ON CARDIOVASCULAR
RISK FACTORS**

14.00.03 – Endocrinology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2018.1.PhD/Tib541.

The dissertation was prepared at the Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at (www.ziyo.net.uz).

Scientific adviser:

Ismailov Saydiganikhodja Ibragimovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Shagzatova Barno Khabibullaevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Alihanova Nodira Mirshavkatovna
Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Center for the development of Professional qualifications of Medical Workers

The defense of the dissertation will take place on «15 April» 2021, at 13⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No 238, (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «02 April» 2021 year.
(mailing report No 18 on «02 April» 2021 year).



A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

D.K. Najmutdinova

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to study the prevalence of Subclinical hypothyroidism among women of Andijan region, the effect of treatment on cardiovascular risk factors and quality of life.

The object of research: 1302 women aged 18-65 years living in Andijan region.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time substantiated the need for a comprehensive study of hormonal, biochemical parameters, assessment of endothelial dysfunction and quality of life in women, depending on the level of thyroid-stimulating hormone of the pituitary gland;

the relationship of cardiovascular risk factors (a decrease in the level of endothelium-dependent vasodilation, changes in the quantitative and qualitative indicators of lipid metabolism, indicating an increased risk of cardiovascular diseases in women with FH and MG) with clinical and hormonal indicators was assessed;

the positive effect of hormone replacement therapy with levothyroxine on lipid metabolism indicators (achievement of target values), vascular endothelial function (significantly increased growth rate of the brachial artery diameter) in women with FH and MG was proved;

it was determined that the timely and correct administration of hormone replacement therapy with levothyroxine has a positive effect on the physical and mental components of the quality of life of women with FH and MG.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained on the detection of FH in women 18–65 years old living in the Andijan region:

methodological recommendations "Subclinical hypothyroidism: diagnosis and treatment" were introduced (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 274 of 19.10.2018). The proposed recommendations will improve measures for the timely detection of FH, optimize therapeutic and diagnostic tactics, and reduce the incidence of overt hypothyroidism and the risk of cardiovascular complications;

The obtained scientific results of the dissertation work on improving the quality of diagnosis and treatment of patients with FH have been introduced into practical health care activities, in particular, in the thyroidology department of the Andijan regional endocrinological dispensary, the medical center and the therapeutic department of the Andijan regional medical association of the Andijan region (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-z / 191 dated 15.12.2020). The obtained results of the study made it possible to optimize the early diagnosis of subclinical hypothyroidism and prevent the development of complications, and to shorten the rehabilitation period.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of text material is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Abdurazakova D.S., Ismailov S.I. The Quality of Life of Woman with Subclinical Hypothyroidism Depending on the Level of Thyroid Stimulating Hormone // European Science Review. – Austria, 2016. – № 7-8, pp. 69–71. (14.00.00; №19)

2. Абдуразакова Д.С. Субклинический гипотиреоз среди женщин, проживающих в Андижанской области // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – Тошкент, 2019, № 3, 76–79-бет. (14.00.00; №3)

3. Абдуразакова Д.С., Исмаилов С.И. Распространенность субклинического гипотиреоза среди женщин Андижанской области // Ўзбекистон терапевтлар ахборотномаси. – Тошкент, 2014, №3, 26–29-бет. (14.00.00; №7)

4. Абдуразакова Д.С., Исмаилов С.И. Тиреоидный статус женщин, проживающих в Андижанской области, в зависимости от уровня ТТГ // Назарий ва клиник тиббиёт. – Тошкент, 2014, №2, 36–39-бет. (14.00.00; №3)

5. Исмаилов С.И., Абдуразакова Д.С. Частота встречаемости повышенных концентраций антител к тиреоидной пероксидазе у женщин, проживающих в Андижанской области // Назарий ва клиник тиббиёт. – Тошкент, 2014, № 6, 9–12-бет. (14.00.00; №3)

6. Исмаилов С.И. Абдуразакова Д.С. Липидный спектр и эндотелиальная дисфункция у женщин с субклиническим гипотиреозом // Инфекция, иммунитет ва фармакология, 2015, № 1, 54–60-бет. (14.00.00; №15)

7. Абдуразакова Д.С., Исмаилов С.И., Юсупова Ш.К., Собиров А.А., Субклиник гипотиреоз билан хасталанган Андижон вилоятида яшовчи 18-60 ёшдаги аёлларда эндотелиал дисфункция ва липидлар алмашинуви // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – Тошкент, 2017, № 5, 9–11-бет. (14.00.00; №3)

8. Солиев Ж.Т., Абдуразакова Д.С., Исмаилов С.И. Субклинический гипотиреоз и липидный спектр у женщин в Избасканском районе Андижанской области // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2016, № 3-4, 162–164-бетлар. (14.00.00; №22)

9. Юлдашева Н.Э., Солиев Ж.Т., Абдуразакова Д.С., Холматова Г.А., Дустмуратова Д.А. Гипотиреоз ва анемия // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2016, № 3-4, 251–253-бет. (14.00.00; №22)

10. Солиев Ж.Т., Абдуразакова Д.С., Исмаилов С.И. Андижон вилояти Избоскан туманида яшовчи гипотиреоз билан хасталанган аёлларнинг хаёт сифатини узгариши // Халқаро илмий журнал «Биология ва тиббиёт муаммолари». – Самарканд, 2017, №2 (95). 246-247-бет. (14.00.00; №19)

11. Абдуразакова Д.С. Андижон вилоятида яшовчи аёлларда субклиник гипотиреоз ва липидлар алмашинуви // Назарий ва клиник тиббиёт – махсус сон Эндокринология. – Тошкент, 2013, 9–11-бет. (14.00.00; №3)

II бўлим (II часть; II part)

12. Абдуразакова Д.С., Юсупова Ш.К., Чартакова Х.Х., Мухамедова В.М., Холматова Г.А. Эндотелиальная дисфункция и нарушение липидного обмена у женщин в городе Андижане // Вестник современных исследований, 2018, № 8 – 1 [23]. – Омск. – С. 51–57.

13. Абдуразакова Д.С. Субклинический гипотиреоз и метаболический синдром у женщин Избасканского района Андижанской области / Межвузовский научный конгресс «Высшая школа, научные исследования». – М., 2020. – С. 135–140.

14. Abdurazakova D.S., Saliev J.T. The Quality of Women with Subclinical Hypothyroidism, Depending on the Level of Thyroid Stimulating // The International Scientific Conference for Students and Young Researches in English “Topical Issues on Medicine”, Tashkent, 2017, April 11.

15. Ismailov S.I., Abdurazakova D.S. Prevalence of subclinical hypothyroidism among female residents of Andijan region in Uzbekistan/ Medical and Health Science Journal, MHSJ/ Prague Development Center. 2014. pp, 69-73

16. Абдуразакова Д.С., Исмаилов С.И., Сайфутдинова Р.Ш. Распространенность тиреоидной патологии среди женщин Андижанской области / Сборник трудов 16-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука», 15-17 апреля 2017 г. – С. 106-107.

17. Абдуразакова Д.С., Солиев Ж.Т. Субклинический гипотиреоз в Андижанской области // Актуальные вопросы современной медицины. – Иркутск, 2017.

18. Абдуразакова Д.С., Исмаилов С.И., Юсупова Ш.К., Мухамедова В.М. Субклинический гипотиреоз среди женщин, проживающих в Андижанском районе Андижанской области. «Профилактик тиббиёт бугун ва эртага» республика илмий амалий анжуман материаллари - Андижан. 2018 й. – 6 бет.

19. Абдуразакова Д.С., Солиев Ж.Т. Аёлларда субклиник гипотиреоз ва липидлар спектри / Халқ билан мулоқот ва инсон манфаатлари йилига бағишланган талабалар илмий жамиятининг анъанавий 74-илмий анжуман материаллари. – Тошкент, 2017, 16-17 май.

20. Исмаилов С.И., Абдуразакова Д.С. Андижон вилоятида яшовчи аёлларда субклиник гипотиреозда липидлар алмашинуви / Ёш олимлар республика конференцияси «Соғлиқни сақлаш ва қишлоқ хўжалиги муаммоларини ечишда биорганик кимёнинг роли». – Тошкент, 2016, 15-16 ноябрь. – 81-82-бет.

21. Абдуразакова Д.С., Исмаилов С.И. Метаболический синдром и субклинический гипотиреоз у женщин Андижанской области / Халқаро иштирокдаги Республика илмий-амалий анжумани тезислари Ташкент, 2019 йил, 5 апрель. – 43 бет.

22. Абдуразакова Д.С., Юнусов А.А., Абдуразакова Р.С. Окружающая среда и влияние функции щитовидной железы на иммунный статус / Сборник научных трудов Научно-практической конференции с международным

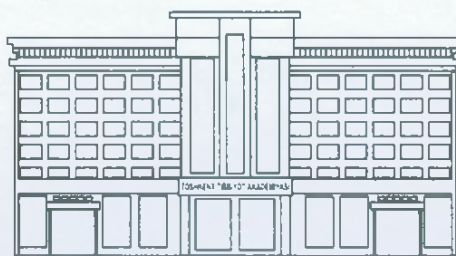
участием «Современные подходы к профилактике инфекций, связанных со здравоохранением». – Ташкент, 29-30 ноября 2018 г. – С. 97.

23. Исмаилов С.И., Абдуразакова Д.С. Субклинический гипотиреоз у женщин Андижанской области / Ёш олимлар республика конференцияси «Соғлиқни сақлаш ва қишлоқ хўжалиги муаммоларини ечишда биорганик кимёнинг роли». – Тошкент, 2016, 15-16 ноябрь. – 82-бет.

24. Абдуразакова Д.С., Кравченко Л.Ш., Кулдашева Я.М., Абдуразакова Р.С. Ожирение у женщин с гипотиреозом / Халқаро иштирокдаги Республика илмий-амалий анжумани тезислари. – Ташкент, 2019 й, 5 апрель. – 8-9-бет.

25. Абдуразакова Д.С., Ниёзова Ё.М., Сахаталиева Р.Р. Субклинический гипотиреоз и метаболический синдром у женщин Избасканского района Андижанской области / Материалы Международной онлайн-конференции «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения». – Самарканд, 1 мая 2020. – С. 189-190.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 02 апреля 2021 года
Объем – 2,35 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0947 - 2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru