

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ХАЙИТБОЕВА КОМИЛА ХЎЖАЯЗОВНА

**ДИФФУЗ – ТОКСИК БЎҚОҚНИНГ (ГРЕЙВС КАСАЛЛИГИ)
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ 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)

Хайитбоева Комила Хўжаязовна

Диффуз – токсик бўқокнинг (Грейвс касаллиги)
диагностикаси ва давосини такомиллаштириш 3

Хайитбоева Комила Хужаязовна

Оптимизация диагностики и лечения диффузно –
токсического зоба (болзень Грейвса) 26

Khayitboeva Komila Khujayazovna

Optimization of diagnosis and treatment of diffuse –
toxic goiter (Graves' disease) 50

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 54

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ХАЙИТБОЕВА КОМИЛА ХЎЖАЯЗОВНА

**ДИФФУЗ – ТОКСИК БЎҚОҚНИНГ (ГРЕЙВС КАСАЛЛИГИ)
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib617 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академияси ва Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиалида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.rscs.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбар:	Исмаилов Сайдиганиходжа Ибрагимович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Петунина Нина Александровна тиббиёт фанлари доктори, профессор, РФА мухбир-аъзоси Халимова Замира Юсуфовна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги ___ 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
ўринбосари тиббиёт фанлари доктори,
профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Грейвс касаллиги (ГК) – бу тиреоид гормонлар ишлаб чиқарилишининг ошиши ва қалқонсимон безнинг (КБ) диффуз катталашини билан тавсифланиб, барча аутоиммун касаллик сингари, наслий оилавий анамнезга эга беморларда тез-тез учрайди. ГКда тиреоид гормонларнинг ортиқча таъсири деярли барча аъзоларнинг, биринчи навбатда, юрак – қон томир тизимининг шикастланишига олиб келади. Хорижий муаллифларнинг маълумотларига кўра, «...эндокрин касалликлар сонининг ўсиши билан бир қаторда, диффуз – токсик бўқоқнинг (ДТБ) ўсиш даражаси ҳам ортиб бормоқда. ҚБ касалликларининг умумий учраш даражаси, ҳатто эндемик бўлмаган худудларда ҳам умумий касалланишнинг 20% ини ташкил қилмоқда. Эндемик худудларда эса бу кўрсаткич 50% дан ошади...»¹. Шунинг учун касалликнинг эрта муддатларида ташхислаш ва даволашнинг самарали усуллари аниқлашда ДТБ беморларнинг ҳаёт сифатини (ҲС) аниқлаш долзарб ҳисобланади.

Жаҳонда диффуз – токсик бўқоқни ташхислашда, даволашда янги усулларнинг ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Диффуз – токсик бўқоқнинг атипик кечиши ва клиник симптомларининг яққол бўлмаслиги кўпинча кеч ташхис кўйишга ва ушбу патологиянинг узок муддат самарасиз даволашга олиб келади. «...ГК сабабли манифест тиреотоксикоз беморлар даво турларидан: йод (¹³¹I) билан радиойодтерапия, тиреостатик воситалар ёки тиреоидэктомиядан бирини олиши зарур...»². Медикаментоз, радиойодтерапия ва жарроҳлик усули ёрдамида даволашдан асосий мақсад нафақат патологик ўчоқни баратараф этиш, балки беморларнинг аъзолари фаолиятини тиклаш, касбий фаолиятига тўлиқ қайтариш ва ҲС яхшилашдир. Шунинг учун турли муолажалардан кейинги ҳар хил салбий функционал натижаларга эга беморларни қайта даволаш жиҳатлари муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт ходимлари олдида соҳани, шу жумладан эндокринология йўналишини янада мукаммаллаштириш ва халқаро стандартлар талабларига мослаштириш борасида қатор вазифалар кўйилган. «...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...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида диффуз – токсик бўқоқ касаллигини эрта ташхислаш, эрта асоратлар олдини олиш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади.

¹Ross DS et al. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis // Thyroid. Volume 26, Number 10, 2016.

²Fadeyev VV. Review of American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Clinical and experimental thyroidology. 2017;13(3):45-56.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

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

Диссертация мавзусининг Республика илмий-тадқиқот ишларининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ГК – аутоиммун касаллик бўлиб, биринчи навбатда ҚБни зарарлайди. Шу билан бирга бошқа кўплаб аъзоларга, жумладан, юрак, кўзлар, скелет мушаклари, суяк, жигар ва терига таъсир қилиши мумкин. Бу гипертиреознинг энг кенг тарқалган сабабидир (Wémeau JL. et al., 2018). ГК гипертиреознинг 60% дан 80% гача ҳолатига тўғри келади. АҚШда гипертиреознинг умумий тарқалиши 1,2% ни ташкил қилади ва 20/100000 дан 50/100000 гача қайд этилади. Касаллик 20 ёшдан 50 ёшгача одамларда кўпроқ аниқланиб, эркакларга нисбатан аёлларда кўпроқ учрайди. Баъзи маълумотларга кўра, унинг аёллар ва эркаклар учун ҳаёт давомидаги хавфи мос равишда 3% ва 0,5% ни ташкил қилади. Nursing Health Study II нинг маълумотларига кўра, 25 ёшдан 42 ёшгача бўлган аёллар орасида 12 йиллик касалланиш даражаси 4,6/1000 ни ташкил қилди. ДТБ барча аутоиммун касалликлари каби, оилавий анамнезида мойиллиги бўлган беморларда тез-тез учрайди. Бунга стресс, чекиш, инфекция, йоднинг таъсири ва туғруқдан кейинги давр, атроф-муҳит омиллари, шунингдек, иммунитетни тиклаш учун юқори фаолликдаги ретровирусга қарши даводан кейинги муолажалар сабаб бўлади (Hussain YS. et al., 2017).

ДТБ ташхиси чуқур йиғилган анамнез ва физик текширишдан бошланади. Анамнезда ДТБга наслий мойиллик бўлиши керак (Kahaly GJ. et al., 2018). Гипертиреоз ташхисини аниқлаш учун ҚБнинг функционал синамалари мавжуд. Биринчи синама, бу тиреотроп гормонига (ТТГ) тест ҳисобланади. Агар ТТГ пасайган бўлса, эркин Т4 (FT4) ва эркин Т3 (FT3)ларни аниқлаш зарур. FT4 ёки FT3 ёки/ва юқори кўрсаткичлари билан ТТГнинг пасайиши гипертиреозни ташхисини тасдиқлайди. Субклиник гипертиреозда фақат ТТГ пасаяди, аммо FT4 ва FT3 меъёрда бўлади (Binod P. et al., 2020). ГКни гипертиреознинг бошқа сабабларидан қиёслаш керак. ГКни тасдиқловчи белгилар орасида ушбу касалликка бўлган оилавий анамнези, орбитопатия, ҚБнинг диффуз катталашуви. Аммо, ташхис ушбу белгиларнинг бир ёки бир нечтаси етишмаслиги сабабли шубҳа туғдирса, қатор тестлар ўқтазилади. ТТГ рецепторларга антителаларни (АТ-рТТГ)

аниқлаш. Иккита қулай таҳлил мавжуд: тиреоид иммунитет стимулловчи иммуноглобулин ва тиреотропин боғланишини ингибицияловчи иммуноглобулин. ГК ташхиси учун таҳлилнинг учинчи авлоди ёрдамида АТ-рТТГни ўлчаш сезгирлик 97% ва махсуслик 99%ни ташкил қилади (Kotwal A. et al., 2018).

ДТБни даволашда касаллик белгиларини тезда бартараф қилиш ва ҚБ гормонлари секрециясини камайтиришдан иборат. β -адреноблокатор тахикардия, анамнезида юрак-қон томир касалликлари (ЮКК) бўлган ва кекса ёшдаги беморларга тавсия қилиниши керак (Subekti I. et al., 2018). ҚБ гормонлари синтезини камайтиришнинг учта тури мавжуд: антиретоид воситалар; радиойодтерапия; тиреоидэктомия. Тионамидлар ҚБда тиреоглобулинни тиреоид пероксидаза билан йодланишини ингибиция қилиб, Т4 ва Т3 ҳосил бўлишини блоклайди. Кузатув давомида ТТГ ва АТ-рТТГ даражаси нормал ҳолатга келса, биз 12-18 ойдан кейин давони тўхтатиш имкониятини кўриб чиқишимиз мумкин. Агар беморлар клиник ва биокимёвий эутиреоид ҳолатда қолсалар, даводан кейин биринчи 6 ой давомида ҳар 2-3 ойдан, кейинги 6 ойда ҳар 4-6 ойдан, кейинчалик ҳар 6-12 ойдан ҚБ функционал синамаларини такроралашимиз мумкин. 1 йил давомида ТТГ меъёрда турса, йилига ТТГ мониторинги етарли бўлади (Binod P. et al., 2020). Радиойодтерапияни 21 ёшдан ошган ҳомиладор бўлмаганлар, муолажадан кейин 6-12 ой мобайнида ҳомиладорликни режалаштирилмаган беморлар, жарроҳлик аралашув учун хавф туғдирадиган беморлар ва тионамидлар қўлланишига қарши кўрсатмаси бўлган беморларга афзал кўришади (Aung ET. et al., 2019). Тиреоидэктомия жуда катта бўқоқ (80 граммдан ортиқ), бўйин олдинги қисмини босиш белгилари, ҚБ шубҳали саратони, ҚБ катта тугунлари (4 см.дан юқори), совуқ тугунлар, ҚБ олди бези аденомаси, жуда юқори АТ-рТТГ ва сустан тортиб оғир бўлган Грейвс орбитопатияси беморлари учун афзал ҳисобланади. Жарроҳлик амалиётидан кейин тионамидлар ва β -блокаторларни қабул қилишни тўхтатиш керак. Левотироксин тана вазнига 1,6 мкг дан бошланади, миқдори эса ҳар 6-8 ҳафтадан ТТГ даражасига қараб ўзгартирилади (Garstka M. et al., 2018).

Беморларнинг меҳнатга лаёқатли ёши, ёшлар орасида касалликнинг тарқалиши, патогенетик давонинг йўқлиги, консерватив ва жарроҳлик даво усулларининг етарли даражада самарсизлиги ДТБни даволашнинг янги усулларини такомиллаштириш ва ишлаб чиқишни талаб қилади. Мукамал даво усулини танлашда кўшимча тўсиқ – бу консерватив даво оқибатининг аниқ мезонлари йўқлиги, натижада консерватив даво ва жарроҳлик аралашувдан сўнг касаллик рецидивининг юқори кузатилашидир. Шундай қилиб, мукамал ёндашувни танлаш учун ДТБни консерватив ва жарроҳлик даволаш натижаларини таҳмин қилишда кўплаб омилларни ҳисобга олиш керак. Юқорида саналганларнинг барчаси ушбу диссертация тадқиқотини амалга ошириш учун асос бўлди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий – тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот

ишлари режасига мувофиқ 011800229-сонли “Ички касалликлар ташхиси ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги усуллари излаш. Профилактиканинг оқилона йўллари” (2019-2022 йй.) мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Хоразм вилояти аҳолиси орасида диффуз – токсик бўқоқ учраш сонини, касалликнинг ривожланишида хавф омилларни аниқлаш, қабул қилаётган давога боғлиқ беморларнинг ҳаёт сифатини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Хоразм вилоятида қалқонсимон без касалликлари орасидан диффуз – токсик бўқоқнинг учраш сонини аниқлаш;

диффуз – токсик бўқоқнинг давомийлигига боғлиқ ўтказилган антитиреоид давони таҳлил қилиш;

ҳалқаро стандартлар асосида Хоразм вилоятида (Боғот, Янгибозор ва Урганч туманлари) йод танқислиги касалликлари эпидемиологиясини ўрганиш ва улар орасидан диффуз – токсик бўқоқни ажратиб олиш;

диффуз – токсик бўқоқ ривожланишининг этиопатогенетик омилларини ўрганиш, ушбу касаллик юзага келишида хавф омилларнинг интеграл баҳолашини ўтказиш;

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий – амалий тиббиёт маркази Урганч филиалига маслаҳат учун мурожаат қилган беморлар орасидан диффуз – токсик бўқоқни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тиреотоксикоз синдроми билан 339 нафар беморлар орасидан 169 нафар ДТБ беморлар. Хоразм вилояти эндокринология диспансерида (ВЭД) 697 кишининг амбулатор карталари, Хоразм вилоятининг Боғот, Янгибозор ва Урганч туманларида ўтказилган 1521 кишидаги эпидемиологик текширув, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий – амалий тиббиёт маркази Урганч филиалида (РИКИАТМ УФ) 1150 киши олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қоннинг клиник – гормонал (ТТГ, FT3, FT4), иммунологик маркерлар (тиреопероксидаза (ТПО)га антитела ва АТрТТГ), инструментал усуллар – ҚБ ультратовуш текшируви (УТТ), тугунли ҳосила тўқималаридан олинган ингичка игнали аспирацион биопсия маълумотлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда клиник – биокимёвий, гормонал – қонда ТТГ, FT3 ва FT4, антитиреоид иммунитет ҳолатини ақс эттирувчи серологик кўрсаткичлар – АТрТТГ, ТПОга антитела, ҚБ тўқимасининг гистологик ифодаланиши (жарроҳлик амалиётини ўтказган беморларда), ҚБ тўқимасининг ҳажми, қон айланиши ва экзогенлигини баҳолашни аниқлаш билан ҚБни УТТ, статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

диффуз – токсик бўқоқда қалқонсимон без фаолияти кўрсаткичлари, яъни қонда тиреотроп гормон, FT4, FT3, АТрТТГ, ТПОга антитела, шунингдек, беморларнинг руҳий ҳолати ва ҳаёт сифати кўрсаткичларини

баҳолаш каби субъектив мезонлар билан таққосланиб улар орасида узвий боғлиқлик борлиги исботланган;

диффуз – токсик бўқоқ беморларда хирургик давони ўз вақтида тўғри танлаш ва операциядан кейинги левотироксинли ўринбосувчи давони мос равишда олиб бориш беморлар ҳаёт сифатининг жисмоний ва руҳий таркибий қисмларига ижобий таъсири аниқланган;

диффуз – токсик бўқоқ билан оғриган беморларда бирламчи тизим ҳамда шифохона шароитида юрак қон-томир касалликларини эрта ташхислаш ва профилактика босқичларини мақсадли амалга ошириш такомиллаштирилган;

диффуз – токсик бўқоқ аниқланган ҳамда асоратли ва асоратсиз кечган беморларнинг 6 йил муддатдаги касаллик тарихлари ретроспектив таҳлил кўрсаткичлари орасидаги касаллик шакллари даволашдаги кўрсаткичлари боғлиқлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тиреотоксикоз синдроми билан оғриган беморларни ҳозирда тавсия этилган текшириш ва даволаш алгоритмини тўлиқ ўтказиш муҳимлигига асосланган. Хоразм вилоятида қалқонсимон без касалликлари ва тиреотоксикоз синдроми тарқалишининг клиник – эпидемиологик таҳлиллари натижаларини вилоят соғлиқни сақлашнинг даволаш-ташхислаш фаолиятини такомиллаштириш режасида фойдаланиш мумкин;

ВЭДа 2014-2019 йиллар мобайнида тиреотоксикоз синдроми бўлган беморларнинг касаллик тарихи варақалари ретроспектив ўрганилди, улар орасидан ДТБ беморлар ажратилиб, даволаш усуллари (медикаментоз, радиойодтерапия ва жарроҳлик), жарроҳлик аралашувдан кейинги асоратлар аниқланди ва ўрин босувчи гормонал терапия (ЎБГТ)нинг баҳоси тўлиқ ўрганилган;

ДТБ билан оғриган беморларни ҳар томонлама ва кенг қамровли проспектив ўрганиш асосида касалликнинг оқибатли хавф омиллари аниқланган;

илк марта Хоразм вилоятининг 3 тумани аҳолиси орасида ҚБ касалликлари эпидемиологиясининг комплекс таҳлили ўтказилиб, тиреотоксикоз синдроми билан ва улар орасидан ДТБ беморлар ажратиб олинган, унинг ташхиси, давоси ва асоратлари билан боғлиқ мавжуд камчиликлар аниқланган;

қалқонсимон без касаллиги билан оғриган, хусусан, ДТБ беморларнинг аксарияти юрак – қон томир белгилари туфайли РИКИАТМ УФга нотўғри госпитализация қилинишлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Назарий ёндашувлар ва усулларни тадқиқотда қўллашнинг тўғрилиги, текширувларнинг аниқлиги, диффуз – токсик бўқоқ билан касалланган беморларнинг етарли танлов ҳажми, клиник, биокимёвий, серологик, инструментал маълумотлардан олинган рақамли маълумотларга асосланган замонавий статистик усуллардан фойдаланиш, халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар, шунингдек назарий ва

амалий тадқиқотларнинг етарлилиги ва амалий бажарилишидан олинган натижалар билан таққослаш ва оқилона баҳолаш орқали асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти диффуз – токсик бўқоқ касаллигининг клиник, биокимёвий, гормонал хусусиятлари, беморнинг жинсига, ёшига, касаллик давомийлигига ўзаро боғлиқлиги билан тавсифланиши, АТрТТГ, ТПОга антитела маркерларнинг касалликни ташхислаш ва башорат қилишдаги роли таҳлил қилиниши ва уларни башорат қилишдаги аҳамияти билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти касалликни дастлабки босқичларида аниқлаш, ўз вақтида тўғри даволаш тактикасини аниқлаш учун фойдаланиш, орқали ногиронликни, юрак-қон томир асоратларидан ўлимни камайтиришга, шунингдек ушбу тоифадаги беморларни кейинги даволашда иқтисодий харажатларни камайтиришга имкон бериши, ижобий ташхисий изланишларга эришиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Диффуз – токсик бўқоқнинг ташхиси ва давосини яхшилаш бўйича илмий тадқиқотларнинг натижалари асосида:

Грейвс касаллигини даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Грейвс касаллигини даволаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 31 декабрдаги 8н-р/687-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома диффуз – токсик бўқоқни аҳоли орасида эрта аниқлаш жиҳатларини яхшилаш имконини берган;

диффуз – токсик бўқоқ касаллигини ташхислаш ва даволаш сифатини яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Урганч туман тиббиёт бирлашмаси ва Хоразм вилояти эндокринология диспансерларининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 23 июндаги 08-09/6562-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши диффуз – токсик бўқоқ медикаментоз давосини такомиллаштириш ҳисобига беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичларини эртароқ тикланиши билан реабилитация даврини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманларда муҳокама қилинган, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий – амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 та республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

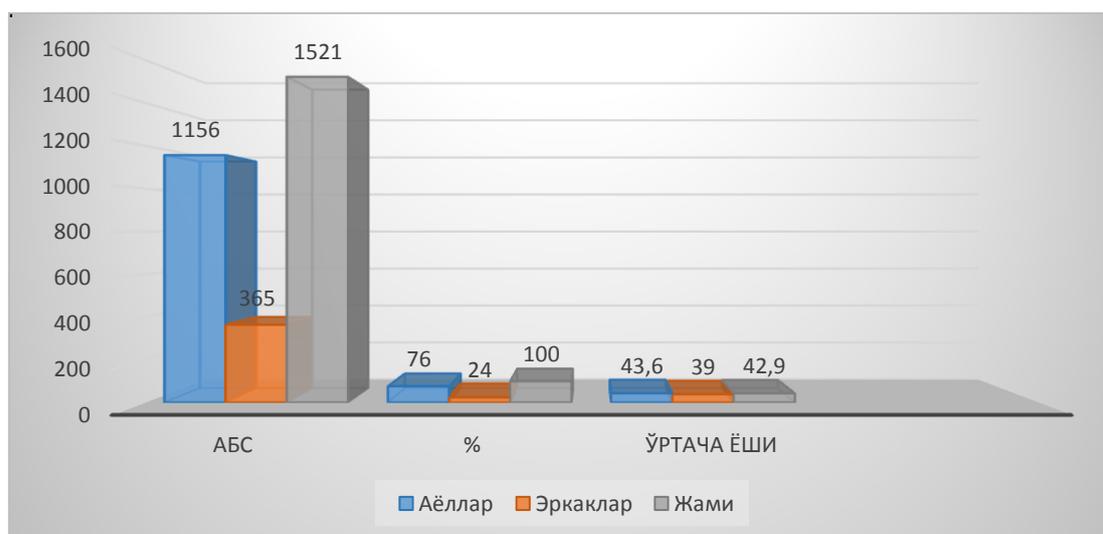
Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объекти ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Диффуз – токсик бўқоқ ташхиси ва давосининг долзарб масалалари**» деб номланган биринчи бобида Грейвс касаллиги муаммосининг моҳиятини, касаллик этиопатогенези масалалари, эрта ташхис усуллари, шунингдек, ушбу патологияси бўлган беморларнинг даволаш усулини танлашнинг долзарб масалаларини очиб берадиган адабиётлар шарҳи келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида «**Беморларнинг клиник хусусиятлари ва тадқиқот усуллари**» келтирилган. Тадқиқотнинг фундаменти бўлиб, 2015-2019 йилларда ВЭДа 697 нафар тиреотоксикоз синдроми билан касалланган беморлар орасидан ДТБ билан ташхисланган ва даволанган 109 нафар беморларнинг ретроспектив натижалари (1-расм), 2018 йилда Хоразм вилоятининг учта тумани аҳолиси орасида ўтказилган проспектив-эпидемиологик текширув натижасида тиреотоксикоз синдроми аниқланган беморлар (2-расм) ва 2019 йил 6 ой давомида РИКИАТМ УФга кардиологик белгилари билан мурожаат қилган ва ҚБ касалликларини инкор қилиш мақсадида эндокринолог кўригига юборилган 1150 нафар бемор (проспектив текширувлар) хизмат қилди (1-жадвал).



1-расм. Хоразм вилоят эндокринология диспансерига қалқонсимон без касалликлари билан мурожаат қилган беморларнинг сони



2-расм. Текширилганларнинг ёш-жинс таркиби

1-жадвал

Текширилган беморларнинг тақсимланиши

№	Нозологии	Жинси		Жами
		Эркак	Аёл	
1.	ДТБ	7	17	24
2.	Тиреотоксик аденома	-	1	1
3.	Аралаш токсик бўқоқ	4	7	11
4.	АМИТ	6	1	7
5.	Ятроген тиреотоксикоз	-	5	5
6.	АИТ тиреотоксик босқичи	6	17	23
7.	Эндемик (диффуз) бўқоқ 1-2 дар. Эутиреоз	23	429	452
8.	Диффуз бўқоқ 3 дар. Эутиреоз	23	261	284
9.	Аралаш бўқоқ. Эутиреоз	-	56	56
10.	Тугунли бўқоқ	8	40	48
11.	АИТ. Эутиреоз	8	39	47
12.	Ҳомиладорлик	-	16	16
13.	Лактация	-	4	4
14.	Соғломлар	72	100	172
	Жами:	157	993	1150

Диссертациянинг учинчи бобида «Вилоят эндокринология диспансерига мурожаат қилган беморларнинг клиник ва гормонал тадқиқотлари ва уларнинг ҳаёт сифатини турли хил даволаш негизда ўрганиш» келтирилган. Тадқиқот ретроспектив ва проспективдир. ВЭДа қалқонсимон без касалликлари бўлган беморларнинг таҳлиллари олиб борилди. Текширилган беморлар сони 697 нафар, шулардан 453 (65%) нафарини аёллар ва 244 (35%) нафарини эркаклар ташкил қилди. Ёши 18 ёшдан 65 ёшгача. Тиреотоксикоз касалликларининг давомийлиги $8,3 \pm 2,1$ йилни ташкил қилди. Гормонал текширув натижаларига кўра, 109 нафар беморда ДТБ аниқланди, улардан 72 (66%) нафари аёллар, эркаклар – 37 (34%).

Беморларнинг касаллик тарихини таҳлил қилганда шу аниқландики, 178 (25,5%) нафар беморда тиреотоксикоз синдроми, уларнинг орасида диффуз – токсик бўқоқ 109 нафарни ташкил қилди. Тиреотоксикоз синдроми ҚБ гормонлари ва ТПОга антитела ва АТрТТГ каби иммунологик маркерларни аниқлаш билан тасдиқланган (2-жадвал).

2-жадвал

Қалқонсимон без патологиясига боғлиқ қалқонсимон без гормонларининг ўзгаришлари

Қалқонсимон без касалликлари нозологияси	Назорат гуруҳи, n=20	Диффуз-токсик бўқоқ, n= 109	Аралаш токсик бўқоқ, n= 24	Токсик аденома, n=45
ТТГ, мЕД/л	2,2±0,7	0,13±0,02*	0,12±0,05*	0,15±0,02*
FT3, пг/мл	0,8±0,3	7,8±1,1*	6,2±1,3*	6,5±1,6*
FT4, пг/мл	14,2±0,9	26,7±0,3*	29,4±0,4*	23,4±0,3*
АТрТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	3,4±0,5*	2,5±0,1*	0,9±0,5*
ТПОга антитела, МЕ/л	20,6±3,4	58,7±3,1*	24,3 ±2,1*	27,7±2,7*

Тиреотоксикоз синдроми бўлган беморларнинг гормонал қамровли таҳлилида шу аниқландики, барча гуруҳларда ТТГ камайган, ҚБ гиперфункцияси сабабли эса FT3 ва FT4 кўпайиши қайд этилган. Иммунологик маркерлар, жумладан, АТрТТГ ва ТПОга антитела ҳам кўпайган, бу касалликнинг аутоиммун хусусиятини тасдиқлайди.

Касалликнинг давомийлигига қараб барча ДТБ беморлар ВЭДга муурожаати бўйича 3 гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳга 12 ойгача (n=69), иккинчи гуруҳга 3-5 йилгача (n=21) ва учинчи гуруҳга 5 йилдан ортиқ давомийликдаги беморлар кирди (n=19) (3-жадвал).

3-жадвал

Касалликнинг кечишига боғлиқ диффуз – токсик бўқоқ беморларда асоратларнинг ривожланиши

Гуруҳлар	Тиреотоксик юрак	ЭОП	Токсик гепатит	ТТГ, МЕд/л	тиреостатик
1 - гуруҳ, n=69	2 (6,6%)	17 (56,6%)	-	0,21±0,01	25,4±2,1 мг/кун
2 - гуруҳ, n=21	3 (14,2%)	14 (66,4%)	2 (9,5%)	0,12±0,06	15,1±1,6 мг/кун
3 - гуруҳ, n=19	5 (26,3%)	9 (47,3%)	4 (21%)	0,23±0,09	12,2±5,1 мг/кун

Кўриб турганингиздек, касалликнинг давомийлиги билан тиреостатик миқдорининг пасайиши кузатилди, аммо клиник яхшиланиш кузатилмади. 35 (32,1%) нафар беморда ДТБ 12 ойгача ва ундан ортиқ, иккинчи гуруҳда 8 (7,3%) нафар беморда ва учинчи гуруҳда 9 (8,3%) нафар беморнинг клиник ва биокимёвий ремиссияси кузатилди. Клиник яхшиланиш беморларда ТТГнинг ўртача миқдори 1,2±0,05 Мед/л ташкил қилди.

ДТБ беморларда даволаш турига боғлиқ ҲС ўрганилди. ДТБ (n=46) бўлган беморларнинг қабул қилаётган давога боғлиқ ҲСни ўрганиш учун SF-36 сўровномасидан фойдаланилди. ДТБ бўлган барча беморлар 2 гуруҳга

бўлинди. Биринчи гуруҳга медикаментоз даво олаётган ва клиник – гормонал кўрсаткичлари яхшиланиши билан ДТБ беморларнинг 29 нафари ва иккинчи гуруҳга ДТБ бўйича тиреоидэктомиядан кейинги 17 нафар бемор киритилди. Жарроҳлик амалиётини ўтказган 17 нафар беморнинг 3 (17,6%) нафарида ташрихдан кейинги гипопаратиреоз асорати ва 1 (5,9%) нафар беморда овоз бойламларининг парези кузатилди. Бу беморлар мавжуд асоратларни реабилитация қилиш мақсадида эндокринолог ва оториноларинголог кузатувида бўлишди. Ушбу беморлар бу гуруҳга киритилмади. Иккала гуруҳдаги беморларни текширганда ҲСнинг барча мезонлари соғлом кишиларга қараганда, биринчи гуруҳдаги барча кўрсаткичлар учун ($P<0,001$); иккинчи гуруҳдаги яшаш қобиляти кўрсаткичлари учун $P<0,01$ ва шу гуруҳдаги қолган барча мезонлар учун $P<0,001$ анча паст бўлган (4-жадвал). Иккала гуруҳнинг беморлари орасида қуйидаги фарқлар юзага келди: жисмоний фаолияти, яшаш қобиляти, ижтимоий фаолияти, эмоционал фаолияти ва руҳий соғлиқ мезонлари тотал ва субтотал тиреоидэктомиядан кейинги беморларнинг гуруҳларида ишончли баланд бўлди ($P<0,001$), бажарадиган фаолиятининг мезонлари иккала гуруҳда ишончли тавофут қилинмади, тиреостатиклар билан медикаментоз даволанаётган беморлар гуруҳида эса ижтимоий фаолиятининг кўрсаткичлари эса анча юқори (30,7% га) ($P<0,001$), шунингдек, бу гуруҳда эндокрин офтальмопатия кўпроқ бўлди. Иккала гуруҳда ДТБ билан беморларнинг ҲСни таққослаганда, жисмоний фаолияти, бажарадиган фаолияти, ижтимоий фаолияти, эмоционал фаолияти ва руҳий соғлиқ кўрсаткичларининг ўртача қиймати ташрихдан кейинги беморларнинг бир хил кўрсаткичлари тиреостатиклар билан медикаментоз даволанаётганлардан анча юқори эканлиги аниқландики, иккала гуруҳда ҳам ТТГ ўртача даражаси сезиларли даражада фарқ қилмади. Биринчи гуруҳда ТТГ ўртача қиймати $2,3\pm 0,02$ МЕд/л, иккинчи гуруҳда эса $3,1\pm 0,05$ МЕд/л. Иккинчи гуруҳда беморларнинг эмоционал фаолияти ва руҳий соғлиқи мос равишда 40,7% ва 22,5% га ошди.

4-жадвал

Даво турига қараб диффуз – токсик бўқоқ бўлган беморларнинг ҳаёт сифатини баҳолаш мезонлари

Мезонлар	НГ, n=20	1-гуруҳ, n=29	2-гуруҳ, n=17
Жисмоний фаолияти	70,35±2,21	42,43±8,08*,***	48,33±5,38***^
Бажарадиган фаолияти	84,52±11,28	61,10±9,24*,***	72,14±10,62***
Оғриқ интенсивлиги	12,16±3,74	20,13±1,41***	15,32±6,72***
Соғлиқнинг умумий ҳолати	79,17±7,26	55,23±9,33***	67,02±9,14
Яшаш қобиляти	78,06±9,76	50,50±6,11*,***	56,25±4,22*,***^
Ижтимоий фаолияти	82,13±7,84	68,33±7,59*,***	71,95±9,02***
Эмоционал фаолияти	81,57±8,41	63,53±9,70***	69,81±8,97***^
Руҳий соғлиқи	84,65±5,57	56,27±8,95***	71,28±8,64^

Шундай қилиб, ДТБда ўз вақтида тиреоидэктомияга йўналтириш, динамикада беморларнинг ҲСни яхшилашга олиб келади. Тиреоидэктомиядан кейин барча беморларни ўз вақтида ЎБТга ўтиш учун

гормонал текширувдан ўтказиш керак. Тиреоид воситалар билан ЎБГТни ўз вақтида тавсия қилиш, ХСни яхшилашга, турли аъзо ва тизимлар томонидан асоратлар ривожланишининг олди олинишига имкон беради.

Диссертациянинг тўртинчи бобида «**Хоразм вилоятида диффуз – токсик бўқоқ тарқалишини ўрганиш ва хавф омилларининг яхлит баҳоланишини ўтказиш**» келтирилган. Клиник маълумотлар йиғиндисини Хоразм вилоятининг 3 туманида (Боғот, Янгибозор ва Урганч) проспектив – эпидемиологик усул билан текшириб, тиреотоксикоз синдроми аниқланган беморлар ташкил қилди. Текширув Боғот туманида 2018 йил 2 ой мобайнида (сентябр-октябр), Янгибозор туманида – ноябр-декабр, Урганч туманида – май ва июн ойларида ўтказилди. Учта туманнинг барча беморлари тиреотоксикознинг яққол клиник белгилари, жумладан, тана вазнининг камайиши, тахикардия, терлаш, экзофтальм, қалтираш, ҳансираш, асабийлашиш билан 2019 йил майдан декабр ойигача ВЭД базасининг лаборатор текширувидан ўтишди.

1521 нафар аҳоли текширилиб, улардан 1156 (76%) нафари аёллар ва 365 (24%) – эркаклар. Ўртача ёши $42,9 \pm 0,86$ йил. 1521 кишидан 502 (33%) нафари Боғот туманида, 513 (33,8%) – Янгибозор туманида ва 506 (33,2%) – Урганч туманида яшайди. Учта туман аҳолиси ҳам ичимлик суви билан таъминланиш масаласини ҳал қилиниши хоҳлайди. Маълум бўлишича, фақат аҳолининг марказий қисми марказлашган сув қувирларидан, аҳолининг аксарияти эса қудуқлардан ва бошқа ер ости сув манбаларидан фойдаланадилар.

Туманлар бўйича текширилган беморлар орасида ҚБнинг у ёки бу патологияси борлигининг тадқиқот натижалари таҳлили қилинди (5-жадвал).

5-жадвал

Текширилганларнинг эпидемиологик тақсимланиши

№	Нозологии	Боғот		Урганч		Янгибозор	
		Эркак	Аёл	Эркак	Аёл	Эркак	Аёл
1.	ДТБ	4	11	3	9	2	7
2.	Тиреотоксик аденома	-	1	-	1	-	1
3	Аралш токсик бўқоқ	2	2	1	1	1	2
4	Амиодарон индуцирланган тиреотоксикоз	2	1	1	2	1	1
5	Ятроген тиреотоксикоз	1	3	2	3	1	1
6.	Эндемик (диффуз) бўқоқ 1-2 дар.	43	109	48	107	43	115
7.	Диффуз бўқоқ 3 дар.	16	48	7	23	8	25
8.	Аралаш бўқоқ	10	18	11	23	11	29
9.	Тугунли бўқоқ	3	11	4	9	6	14
10.	АИТ	4	11	5	10	13	30
11.	Ҳомиладорлик	-	43	-	50	-	42
12.	Лактация	-	61	-	65	-	51
13.	Соғломлар	32	65	40	80	35	73
	Жами:	118	384	124	382	122	391

Барча туманларда ҳомиладор ва эмизикли аёллар ўртача 34% (395 киши)ни ташкил қилди. Улардан батафсил сўраб кўрилганда шу аниқландики, 90% (355 киши) аёллар профилактика мақсадида калий йодид воситаларини истеъмол қилмаганлар, шунингдек, шифокор томонидан ҳам тавсия қилинмаган.

Тиреотоксикоз синдроми бўлган беморлар барча гуруҳлардан ажратиб олинди. Бу беморлар ДТБ, тиреотоксик аденома, аралаш токсик бўқоқ, ятроген тиреотоксикоз ва АмИТдан иборат.

ДТБ беморларнинг 37 фоизи тимазол препаратининг 5-15 мг/кун дозаси кўринишида тиреостатик терапия олганлар. Улар 3-7 йил давомида препаратни назоратсиз дозада қабул қилганлар, натижада декомпенсация ҳолатида бўлишган. Беморларнинг ушбу гуруҳида гормонал текширувнинг натижаларига ва юрак – қон томир тизимининг ҳолатига кўра даволашнинг коррекцияси ўтказилди. Қолган биринчи ташхисланган 63% беморга тимазолнинг 20-30 мг/кун дозадаги препарати билан стандарт тиреостатик даво тавсия қилинди. Тиреотоксик аденома ва аралаш токсик бўқоқ беморлар хирург-эндокринологга йўлланма берилди. Ятроген ва АмИТ беморларга кардиолог билан биргаликда терапиянинг коррекцияси ўтказилди.

Шундай қилиб, 109 нафар тиреотоксикоз синдроми бўлган беморлар орасидан 36 нафарида ДТБ аниқланди. Бу Хоразм вилоятида ДТБ билан касалланиш 0,87%ни ташкил қилди (10000 аҳоли сонига 1 киши). Шундай қилиб, Боғот туманида тиреотоксикоз синдроми билан 27 нафар беморда аниқланиб, бу текширилган гуруҳда ҚБ касаллиги беморлар умумий сонининг 5,4% ни ташкил қилди. Бу Урганч туманида мос равишда 4,5% (23 киши), Янгибозорда эса – 3,3% (17 киши)ни ташкил этди.

Тадқиқотларимиз натижасида, яъни беморларни текшириш мобайнида, биз томонимиздан ятроген (медикаментоз) тиреотоксикоз ва АмИТ беморлар гуруҳи аниқланди.

Ятроген тиреотоксикоз ҚБ касалликлари умумий сонининг 11 (1,2%) нафарида клиник ташхисланди. Бу беморлар 1-3 йил давомида левотироксин воситасини ўртача 75-125 мгк кунлик миқдорда назоратсиз қабул қилганлар. Бу гуруҳдаги беморларда тана вазнининг камайиши, юрак уриши, нафас етишмовчилиги қайд қилинган. Анамнез йиғиш, шикоятлар ва объектив текширув маълумотлари асосида ятроген тиреотоксикоз ташхисланди. Беморларнинг аҳволи ёмонлашишига қарамасдан, ҳолатини динамик назорати учун ўзининг даволовчи шифокорига мурожаат қилишмаган.

8 (0,7%) нафар беморда АмИТ ташхиси қўйилди. Бу беморлар юрак – қон томир тизими касаллигидан азият чекишган ва амиодарон билан даволанганлар. Беморларнинг аксариятида АмИТ амиодарон билан даволаниш бошлангандан кейин бирданига ёки уни кўп йиллар қабул қилгандан кейин ривожланган. Ушбу патология амиодарон воситани қабул қилиб бошлагандан кейин ўртача 3 йилда юзага келган.

ДТБ бўлган беморлар гормонал негиз натижаларга кўра 2 гуруҳга ажратилди: тиреотоксикоз манифест шакли (25%) ва субклиник шакли (75%).

Тадқиқот натижаларига кўра, биз томондан текширилган 1521 кишининг 58,1% (884 киши)да ҚБ касалликлари ташхисланди. 36 кишида ДТБ аниқланди, бу ҚБ касалликлари умумий сонининг 4% ва тиреотоксикоз синдроми бўлганларнинг 53,7% ҳолатини ташкил қилди.

Шундай қилиб, ДТБ Боғот туманида беморлар умумий сонининг 15 нафари, Урганч туманида – 12 киши, Янгибозор туманида – 9 кишидан иборат. 36 бемордан 27 нафари аёллар ва 9 нафари эркаклар бўлиб, мос равишда 75% ва 25% ташкил қилди.

Барча беморларда ҚБ тўқимаси экзогенлигининг қайси соҳасида пасайиши ва ҳажмининг катталишашини аниқ кўриш учун ҚБ УТТи ўтказилди. ҚБнинг ўртача ҳажми аёлларда 35,6±3,3 мл, эркакларда - 42,2±7,0 мл ташкил қилди. Беморларда гормонал негиз кўрсаткичлари таҳлил қилинди. ҚБ гормонларини текширганда умумий гуруҳда FT3, FT4 ва ТТГ даражалари назорат гуруҳига нисбатан ишончли бўлди (6-жадвал).

6-жадвал

Умумий гуруҳдаги диффуз – токсик бўқоқда гормонал негизнинг кўрсаткичлари

	Назоарт гуруҳи (n=20)	Текширилаётган гуруҳ (n=36)
FT3, pg/ml	0,8±0,3	6,99±0,58*
FT4, pg/ml	14,2±2,9	27,34±4,40*
ТТГ, mIU/ml	2,2±0,7	0,12±0,02*
АТрТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	6,5±0,24*
ТПОга антитела, МЕ/л	20,6±3,4	42,7 ±1,7*

Манифест (25%) тиреотоксикозда гормонал негиз кўрсаткичлари куйидагича бўлди: FT3 ва FT4 даражаси мос равишда 6,77±0,75 pg/ml ва 27,7±3,3 pg/ml ташкил топган, ТТГ даражаси эса назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайган ва 0,13±0,02 pg/mlдан иборат, субклиник тиреотоксикозда (75%) FT3 ва FT4 мос равишда 3,47±0,24 pg/ml и 15,3±2,5 pg/ml, ТТГ даражаси эса 0,12±0,03 бўлиб, ишончли камайган. АТрТТГ даражаси субклиник тиреотоксикозда 3,4±0,34 МЕ/л ташкил этди, манифестда эса - 9,2±1,56 МЕ/л. ТПОга антитела кўрсаткичлари даражаси мос равишда 44,3±4,1 ва 47,7±5,7 га тенг (7-жадвал).

7-жадвал

Турли клиник гуруҳлардаги диффуз – токсик бўқоқда гормонал негизнинг кўрсаткичлари

	Назорат гуруҳ (n=20)	Субклиник тиреотоксикоз (n=27)	Манифест тиреотоксикоз (n=9)
FT3, pg/ml	0,8±0,3	3,47±0,24	6,77±0,75*
FT4, pg/ml	14,2±3,1	15,3±2,5	27,7±3,3*
ТТГ, mIU/ml	2,2±0,7	0,12±0,03*	0,13±0,02*
АТрТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	3,4±0,34**	9,2±1,56*
ТПОга антитела, МЕ/л	20,6±3,4	44,3 ±4,1*	47,7±5,7*

Бундан ташқари, Хоразм вилоятининг ўрганилган туманлари бўйича гормонал негиз кўрсаткичлари алоҳида таҳлил қилинди (8-жадвал).

8-жадвал

Хоразм вилоятининг 3 туманида турли клиник гуруҳдаги диффуз – токсик бўқоқда гормонал негизнинг кўрсаткичлари

	Назорат гуруҳи (n=20)	Боғот тумани (n=15)		Урганч тумани (n=12)		Янгибозор тумани (n=9)	
		Субклиник (n=11)	Манифест (n=4)	Субклиник (n=7)	Манифест (n=5)	Субклиник (n=6)	Манифест (n=3)
FT3, pg/ml	0,8±0,3	1,7±0,24*	6,16±0,9*	3,47±0,24	5,56±0,85	2,81±0,24	6,2±0,68
FT4, pg/ml	14,2±0,9	12,49±1,03	27,96±6,7*	15,89±4,08	26,18±5,2*	13,81±3,0	24,6±7,02*
ТТГ, mIU/ml	2,2±0,7	0,17±0,03*	0,08±0,02*	0,02±0,07*	0,19±0,09*	0,21±0,03*	0,13±0,03*
АТ рТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	2,9±0,35*	7,5±1,43*	4,7±0,70*	12,8±1,65	1,9±0,20	6,1±0,5*
ТПОга анти., МЕ/л	20,6±3,4	43,7±3,0*	37,7±4,1*	35,4±6,2*	48,2±5,1*	47,5 ±3,6*	46,5±5,7*

Субклиник гипертиреоз – Т4 ва Т3нинг меъерий миқдорида ТТГ миқдорининг пасайиши – кекса беморларда бўлмача фибрилляцияси хавфи ошиши билан ассоциацияланиши.

Субклиник гипертиреозда ТТГ миқдори референс қийматдан паст бўлиб (одатда 0,05 мМЕ/л дан баланд), умумий Т3 ва Т4, FT3 ва FT4 эса меъерий чегарада бўлади.

Шундан кўришиб турибдики, 36 (4%) беморда ДТБ аниқланди. Боғот туманида субклиник тиреотоксикоз билан беморларнинг кўпчилик қисми қайд этилди, бу 75% ташкил этди, шу билан бирга, Урганч ва Янгибозор туманларида мос равишда – 58,3% ва 66,7% га тенг. Манифест тиреотоксикоз Боғот туманида 25%, Урганч туманида – 41,7% ва Янгибозор туманида – 33,3% ҳолатда ташхисланди. Барча гуруҳларда АТрТТГ ва ТПОга антитела миқдорининг ошиш қайд этилган.

Хоразм вилоятида ДТБ хавф омилларини ўрганиш учун яхлит баҳолаш ўтказилди. Биз ҳар бир беморда қуйидаги хавф омиллар: жинс, ёш, чекиш, стресс, наслий мойиллик, иммун касалликларнинг мавжудлиги, ҳомиладорлик, тиреоид воситаларни назоратсиз қабул қилиш, амоидарон қабул қилиш, ичимлик сувининг минералланганлик даражаси, инфекцияни баҳоладик.

Иккала гуруҳда ҳар бир хавф омил учун эҳтимоллик (Р асосий ва Р назорат) коэффиценти ишлаб чиқилди. Бунинг учун ҳар бир омиллар (мутлоқ сони) градиациясининг эҳтимоллик кўрсаткичлари ҳар бир гуруҳ омиллари кузатувчиларнинг умумий сонига бўлинади.

Кейинги босқичларда эҳтимоллик нисбати (R) асосий гуруҳнинг эҳтимоллик коэффицентини назорат гуруҳига коэффицентига бўлиш йўли билан ҳисоблаш ўтказилади: $R = P \text{ асосий} : P \text{ назорат}$.

Rни ҳисобалашдан кейин формула бўйича ҳақиқатга яқинлик коэффициентларининг мос келувчи катталикларини кўшиш йўли билан ривожланиш хавф омилларининг минимал ва максимал даражасини яхлит баҳолаш ўтказилди:

$$R \min = P1 \min + P2 \min + P3 \min + \dots Pn \min$$

$$R \max = P1 \max + P2 \max + P3 \max + \dots Pn \max$$

Қаерда, Rmin – ушбу белгилар ривожланишининг минимал хавфини англатади.

Rmax – ушбу белгилар ривожланишининг максимал хавфини англатади. Ўтказилган ҳисоблашларнинг асосида хавфнинг умумий оралиғи ўрнатилди (R min- R max).

Қуйида хавф омилларига кўра, ДТБ ривожланишига нисбатан прогностик қолип келтирилган (9-жадвал).

9-жадвал

Диффуз – токсик бўқоқ ҳосил бўлиш хавфи кўрсаткичларини яхлит ва прогностик баҳолаш

Омиллар гуруҳи	Омиллар градацияси	Асосий гуруҳ n-36		Назорат гуруҳи n-20		Ҳақиқатга яқинлик нисбати	Хавф диапазони	
		абс.	P1	абс.	P2		min	max
		36	P1=pi/n	20	P2=pi/n		P Инт	P Инт
Жинс	эркаклар	9	0,25	7	0,35	0,71	0,71	2,08
	аёллар	27	0,75	13	0,65	1,15		
Ёш	18-44 йил	18	0,5	7	0,35	1,43	0,44	1,1
	45-59	14	0,39	8	0,4	0,98		
	60-79	4	0,11	5	0,25	0,44		
Анамнез	Стресс	17	0,47	4	0,20	2,35	1,26	2,35
	инфекция	7	0,19	3	0,15	1,27		
Сув истеъмоли	жўмракдан	29	0,81	11	0,55	1,47	0,42	1,45
	бутилка	7	0,19	9	0,45	0,42		
Эркакларда чекиш	Йўқ	7	0,19	4	0,2	0,95	1,47	9,5
	Бор	2	0,06	3	0,15	0,4		
БМЖ	Йўқ	11	0,31	13	0,65	0,48	0,44	0,94
	Бор	25	0,69	7	0,35	1,97		
Умумий балл							4,69	16,62

9-жадвалдан кўришиб турибдики, ДТБ ҳосил бўлишининг энг катта хавфига қуйидагилар: аёллар (Ринт=2,08); ёш бўйича – 18-44 ёшдаги гуруҳ кишилари (Ринт=1,1); стрессга дучор бўлган шахслар (Ринт=2,35); жўмракдан сув истеъмол қилувчилар (Ринт=1,45); чекувчи эркаклар (Ринт=3,9), анамнезида бош мия жароҳати бўлганлар (Ринт=0,94) кирди.

Шундай қилиб, яхлит ва прогностик таҳлиллар шуни кўрсатдики, ДТБ ҳосил бўлишида асосий хавф омиллари қуйидагилар: стресс (Ринт=4,45), чекиш (Ринт=3,9), инфекциянинг бўлиши (Ринт=2,35), аёлларда кўпроқ

ривожланиши ($R_{\text{инт}}=2,08$), жўмракдан сув ичиш ($R_{\text{инт}}=1,45$), 18 ёшдан 44 ёшгача ($R_{\text{инт}}=1,1$), бош мия жароҳатининг бўлиши ($R_{\text{инт}}=0,94$).

Биз томондан ДТБ юзага келишининг минимал ва максимал хавфининг ҳисоблаш кўрсаткичларини ўтказгандан кейин барча юқорида кўрсатилган омиллар бўйича хавф оралиғининг ҳисобланиши аниқланди. Бунинг учун биз қуйидаги математик ҳисоблагичдан фойдаландик:

Прогностик жадвалда биз ҳар бир омил бўйича R_{min} топамиз ва уларни умумлаштирамиз, худду шу усул R_{max} ҳам нисбатан. Шундай қилиб, жадвалларда келтирилган маълумотларимизга кўра, ДТБ ривожланишида барча хавф омиллари учун минимал (ΣR_{min}) ва максимал (ΣR_{max}) қийматлар йиғиндиси қуйидаги хавф оралиғини ташкил этди:

$$R_{\text{min}}=4,88$$

$$R_{\text{max}}=16,27$$

ДТБ пайдо бўлишининг хавф оралиғи 4,88-16,27 оралиғида бўлади. Бинобарин, хавф омиллари комплексига таъсир қилиши натижасида $R_{\text{инт}}$ йиғиндиси қанча кўп бўлса, ДТБнинг ривожланиши шунча юқори бўлади.

Хавф гуруҳлари шаклланиш хавфи 3 даража бўйича ўтказилади: паст, ўрта, юқори (10-жадвал). Бу гуруҳларнинг ҳар бири учун хавф оралиғини ҳисоблаш қуйидагича ўтказилади:

10-жадвал

Диффуз – токсик бўқоқ ривожланиши учун хавф гуруҳларини ҳисоблаш

Хавф даражаси	Хавф оралиғини ҳисоблаш	Оралиқлар бўлиниши
	Оралиқнинг чегаралари	
Паст	$4,88+(16,27-4,88) \times 30:100=8,30$	4,88-8,30
Ўрта	$4,88+(16,27-4,88) \times 60:100=11,71$	8,31-11,71
Юқори	Катта ёки тенг 11,72	11,72-16,27

Шундай қилиб, ДТБ пайдо бўлишининг хавф оралиғи 4,88 дан 16,27 гача ташкил қилди. Оралиқларнинг бўлиниши турли хил хавф эҳтимоли бўлган беморларни мавжуд хавф омиллари билан ажратишга имкон берди.

- паст хавф – 4,88 дан 8,30 гача. Бу интервалга тушган беморларда хавф омилнинг таъсири минимал.

- ўрта хавф – 8,31 дан 11,71 гача, ДТБ ривожланиш эҳтимоли аллақачон юқори. Улар шифокорларнинг диққат марказида бўлиши керак.

- юқори хавф – 11,72 дан 16,27 гача. Ушбу кичик оралиқда хавф омилларининг таъсири юқори ва унга тушган беморларда ДТБнинг ривожланиши ноқулай оқибатли бўлади.

Хавф омилларини яхлит баҳолаш усулини ўтказиш, ДТБ ривожланишининг олдини олиш муаммосига комплекс қарашга энгиллик яратади. Соғлиқни сақлаш амалиёти беморнинг клиник хусусиятларини

таҳлил қилиши ва мавжуд маълумотлар асосида ДТБ ривожланиш хавф даражасини аниқлаши, ривожланиш динамикасини башорат қилиши ва профилактика қилишнинг дастлабки босқичларида амалга оширади.

Диссертациянинг «**Кардиологик беморлар орасида тиреотоксикоз синдроми клиник кечишининг ўзига хослиги**» деб номланган бешинчи бобида юрак – қон томир белгилари бўлган беморлар орасидан тиреотоксикоз синдроми белгилари топилиб, улар ажратиб олинган.

Клиник материаллар 2018 йил 6 ой давомида РИКИАТМ УФ поликлиникасида тўпланди. Беморлар маслаҳат олиш учун мурожаат қилишган. Беморларни текшириш филиал эндокринологи билан бирга олиб борилди. Биз томондан ҚБ касалликларини инкор қилиш мақсадида кардиолог томонидан йўлланма берилган 1150 беморга тавсия берилди. Улардан 993 (86,3%) нафар аёллар ва 157 (13,7%) нафар 18 дан 61 ёшгача бўлган эркеклардир. Текширилганлар орасида 71 (6,2%) нафар беморда тиреотоксикоз синдроми билан кечувчи касалликлар аниқланди. Тиреотоксикознинг давомийлиги ўртача $6,7 \pm 2,5$ йилни ташкил қилди. Гормонал ва иммунологик маълумотлар таҳлилида 24 (33,8%) нафар беморда ДТБ, 11 (15,6%) – аралаш токсик бўқоқ, 1 (0,14%) – токсик аденома, 7 (9,8%) – АМИТ, 5 (8,0%) – ятроген тиреотоксикоз, 23 (32,3%) – АИТ тиреотоксик босқичи ташхиси аниқланди. Қолган беморларда ҚБ турли касалликлари ташхисланди.

Тиреотоксикоз синдроми беморларининг орасида ДТБ 33,8%ни ташкил қилди. Беморларнинг кўпчилигини аёллар (70,8%) ташкил қилиб, адабиётлар маълумоти билан мос келади. ДТБнинг асосий клиник белгилари қуйидагилар: 100% ҳолатда юракнинг тез уриши, тана вазнининг камайиши – 89%, кўзларнинг чақчайиши – 54%, кўзгалувчанлик – 85%, юрак соҳасида оғриқ – 50%, тремор – 85%, бўқоқ – 96% беморларда бўлди. Уларнинг орасида биринчи аниқланган ДТБ 9 (37,5%) ҳолатда, қолган беморлар яшаш жойидаги эндокринолог томонидан ўртача $5,4 \pm 2,7$ йил антитиреоид воситалар билан даволанганлар. Тимазолнинг ўртача қиймати $15,3 \pm 7,8$ мг/кун ташкил қилди. Текширув натижасида шу аниқландики, кўпгина беморлар антитиреоид терапияни номунтазам қабул қилганлар, натижада декомпенсация ва юқорида кўрсатилган симптомларнинг пайдо бўлишига олиб келган. Шунининг инботга олиб, асосий симптомлари кардиологик белгилари бўлган беморлар РИКИАТМ УФга мурожаат қилишган.

ДТБ ташхиси фақат иммунологик маркер – АТрТТГ, шунинг билан бирга тиреоид гормонлар ва ТТГ асосида аниқланди (11-жадвал).

11-жадвал

Умумий гуруҳда диффуз – токсик бўқоқда гормонал негизнинг кўрсаткичлари

	Назорат гуруҳи (n=20)	Текширилаётган гуруҳ (n=24)
FT3, pg/ml	0,8±0,3	7,57±1,0*
FT4, pg/ml	14,2±0,9	28,45±7,40*
ТТГ, mlU/ml	2,2±0,7	0,11±0,08*

АТрТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	6,1±0,91*
ТПОга антитела, МЕ/л	20,6±3,4	73,3 ±11,3*

11-жадвалдан кўришиб турибдики, беморларда FT3 ва FT4 мос равишда 80% ва 50% га ошган. ТТГ қиймати ўртача 0,11±0,08 mlU/ml.гача пасайган, АТрТТГ қиймати ўртача 6,1±0,91 МЕ/л.гача ошган, бу Грейвс касаллигининг ривожланишини кўрсатади. Шунингдек, ТПОга антитела ошиши қайд этилиб, кўпроқ ДТБда кечади.

Гормонал негизнинг натижаларига кўра, беморлар икки гуруҳга ажратилди: тиреотоксикознинг манифест шакли билан 7 (29,2%) бемор ва 17 (70,8) бемор – субклиник шакли. Манифест тиреотоксикозда гормонал негиз кўрсаткичлари қуйидагича: FT3 ва FT4 миқдори мос равишда 6,93±1,0 pg/ml ва 28,0±7,3 pg/ml ташкил қилган, ТТГ миқдори эса назорат гуруҳга нисбатан ишончли камайган ва 0,15±0,72 pg/ml.ни ташкил қилган, субклиник тиреотоксикозда FT3 ва FT4 3,54±0,29 pg/ml ва 16,1±3,0 pg/ml.ни ташкил қилди, ТТГ миқдори сезиларли даражада пасайган ва 0,12±0,04.ни ташкил қилган. АТрТТГ қиймати субклиник тиреотоксикозда 3,67±0,51 МЕ/л.ни ташкил қилган, манифестда эса – 7,4±1,23 МЕ/л бўлди. ТПОга антитела миқдори эса 69,1±10,2 ва 79,3±12,3 МЕ/л ни ташкил қилган (12-жадвал).

12-жадвал

Турли гуруҳларда диффуз – токсик бўқокда гормонал негизнинг кўрсаткичлари

	Назорат гуруҳи (n=20)	Субклиник тиреотоксикоз (n=3)	Манифест тиреотоксикоз (n=4)
FT3, pg/ml	0,8±0,3	3,54±0,29*	6,93±1,0*,**
FT4, pg/ml	14,2±0,9	16,1±3,0	28,0±7,3*,**
ТТГ, mlU/ml	2,2±0,7	0,13±0,07*	0,11±0,72*
АТрТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	3,67±0,51 **	7,4±1,23 *,**
ТПОга антитела, МЕ/л	20,6±3,4	69,1±10,2 *	79,3±12,3*

13-жадвал

Текширилаётган беморларда қалқонсимон безнинг ҳажми

	Назорат, n=20	Эркаклар, n=6	Аёллар, n=18
ҚБ ҳажми, мл	16,47±4,7	37,9±4,0*	30,3±7,3*

13-жадвалдан кўришиб турибдики, ДТБ беморларда ҚБ ҳажми назорат гуруҳдагига нисбатан эркаклар ва аёлларда ҳам кўпайган.

Клиник – инструментал, гормонал маълумотлар, шунингдек, ҚБни скинтиграфиясига кўра 1 нафар беморда тиреотоксик аденома аниқланди ва РИЭИАТМ юборилди. Беморга 30 мг/кун дозада тиамазол каби анти тиреоид даволаш, шунингдек, β-адреноблокаторлар, тинчлантирувчи воситалар тавсия қилинди ва бемор ушбу муаммони радикал ҳал қилиш – тиреоидэктомия учун жарроҳга юборилди.

Беморлар анамнези таҳлиliga кўра, кардиолог тавсиясига биноан барча беморлар таҳминан $3,4 \pm 1,0$ йил давомида амиодарон воситасини ўртача $350,6 \pm 23,8$ мг/кун миқдорда қабул қилиши натижасида, уларда АМИТ аниқланди. ҚБнинг тузилмаси ва ишлаш ҳолати таҳминан текширилмасдан антиаритмик даво мақсадида препарат тавсия қилинган. Беморлар амиодаронни узок вақт давомида – 3 йилдан ортиқ қабул қилганда, гипертиреоз симптомлари пайдо бўлиши ва кучайиши қайд этилган. Маълумки, АМИТ ривожланиши нафақат амиодарон миқдorigа, балки уни узок муддат қабул қилишга боғлиқ. Беморлар амиодаронни қабул қилиш негизида кўп симптомлар пайдо бўлгандан кейин уни бекор қилишган. АМИТ кўпроқ йод танқислиги худудда ривожланади. АМИТ I тури ва АМИТ II тури (деструктив тиреоидит) фарқланади. Беморларда АМИТ юқори ўлим ва оғир кечиши, айниқса, кекса ва ёки чап қоринча вазифасининг камайишида шошилиш равишда кўриб чиқилиши керак. Юрак фаолиятининг ёмонлашиши ёки оғир юрак хасталиги бўлган АМИТ беморларда, шунингдек, терапияга чидамли тиреотоксикоз беморларда тотал тиреоидэктомия тавсия қилинади. Ушбу қарор эндокринолог, кардиолог, анестезиолог ва ҚБ амалиётида катта тажрибага эга бўлган жарроҳлардан иборат мультидисциплинар гуруҳ томонидан қабул қилинади.

Амиодаронни ҳаётга хавф солувчи аритмияларда, оғир касалликларга чалинган ва ёмон прогнозли беморларда давом эттириш керак; АМИТ II билан касалланган, ҳаёт учун хавфли бўлмаган аритмияларда воситани давом эттириш мумкин, лекин эутиреоз ҳолатига эришиш учун зарур бўлган даврнинг узайиши ва юқори рецидив хавфи эҳтимол билан ассоциацияланиши мумкин. Амиодаронни давом эттириш ёки тўхтатиб туриш тўғрисидаги қарор юрак хатарлари табақаланиши асосида индивидуал равишда қабул қилиниши, кардиолог ва эндокринолог томонидан биргаликда қабул қилиниши керак.

АМИТ I турининг аксарият ҳолларини давоси антитиреоид препаратларидир. Йод билан тўлган қалқонсимон без антитиреоид воситаларига чидамли бўлганлиги сабабли, 4-6 ҳафталик перхлорат натрий даво курсини кунига 1г/кун дан ошмайдиган миқдорда қўллаш орқали гипертиреоз назоратини тезлаштиришда фойдали бўлиши мумкин.

Глюкокортикоидлар тиреотоксикознинг ўртача оғир даражадаги АМИТ иккинчи турини даволашнинг биринчи қатори сифатида оғиз орқали тавсия қилинади. Енгил ёки субклиник шакллариини даволаш тўғрисидаги қарор кардиолог билан яқин алоқада, юрак-қон томир тизими ҳолатини инобатга олиб, у қабул қилиниши керак.

Оғир кечувчи АМИТ II беморларда ҳаётий кўрсатма асосида тиреоидэктомия ўтказиш мумкин. АМИТ I ва аралаш/ноаниқ шакллари бўлган беморларда тиреоидэктомия ҳаётий кўрсатмага кўра кўриб чиқилиши мумкин.

Ятроген тиреотоксикозли беморлар маълумотларининг таҳлили шуни кўрсатдики, барча (100%) аёллар узок муддат давомида тиреоид воситаларини йод препаратлари билан комбинацияда ичиб юришган.

Шундай қилиб, левотироксин миқдори ўртача $105,8 \pm 28,9$ мкг/кун ташкил қилган, калий йодид эса - $148,4 \pm 22,6$ мкг/кун (100-200 мкг). Қалқонсимон без УТТи маълумотининг таҳлилида шу аниқландики, аёллар воситани қабул қилгунига қадар – 2 нафар аёлда тугунли бўқоқ, 3 аёлда диффуз бўқоқ эхоқўриниши аниқланди. Бемор сўзига қараганда қалқонсимон без УТТидан ўтгандан кейин олдиндан тиреоид ҳолат текширилмасдан юқорида кўрсатилган даво тавсия қилинган. Гормонал негиз текширувида 1 нафар аёлда ТТГ меъёри пастки чегарасида бўлган, шунга қарамасдан уларда тиреотоксикозинг барча симптомлари бўлган, 4 нафар беморда ТТГ ўртача $0,14 \pm 0,08$ mIU/ml гача пасайган, ТПОга антитела ва АТрТТГ меъёрда бўлган.

Шундай қилиб, ДТБ билан кўпгина беморлар юрак – қон томир тизимининг ўзгариши туфайли касалликнинг бошланишида кардиологга мурожаат қилишган (биринчи аниқланган ДТБ 37,5%). Кардиологлар бу беморларни тиреотоксикоз синдромини инкор қилиш мақсадида эндокринолог маслаҳатиغا юборишган. 1150 бемордан 71 (6,2%) нафарида тиреотоксикоз синдроми билан кечувчи касалликлар аниқланган. Гормонал ва иммунологик маълумотлар таҳлилида 24 (33,8%) беморда ДТБ ташхисланди. Беморларнинг аксариятини аёллар ташкил этди – 70,8%.

ХУЛОСА

1. Биринчи марта ВЭДда 2014-2019 йилларда ҚБ касалликлари билан 697 нафар беморларнинг касаллик тарихи ўрганилди (ретроспектив тадқиқот): 25,5% беморларда тиреотоксикоз синдроми аниқланган. Улардан 61,2% ДТБ, 13,5% аралаш токсик бўқоқ, 25,3% токсик аденома кузатилди.

2. Медикаментоз давонинг самарасизлиги билан беморларнинг атиги 39,2% да тиреоидэктомия ўтказилди. Амалиётдан кейин фақат 53,5% беморлар яъни тўлиқ компенсация бўлмаганлар кунига левотироксин билан $1,2 \pm 0,5$ мкг/вазн миқдорида ЎБГТни қабул қилдилар. Қолган 46,5% беморлар шифокор кўригида қайта бўлмаганлар – паст итоаткорлик. Шунингдек, 19 (37,2%) нафар беморлар антитиреоид воситаларни номунтазам миқдорда мусбат динамика йўқлигига қарамасдан 2 йил ва ундан ортиқ қабул қилишган. Хоразм вилоятида тиреотоксикоз синдроминанинг ташхис ва даволаш ҳолатини яхшилаш учун беморларга доимо тушинтириш ишларини олиб бориш, шифокорлар учун қатор семинарлар ўтказиш тавсия этилади.

3. Вилоятнинг 3 туманини эпидемиологик тадқиқот ўтказганда, 58,1% аҳоли ҚБ касаллиги билан касалланади. Янгибозор – 61,6%, Боғот – 60% ва Урганч туманида – 52,8%. Ҳомиладор ва эмизикли аёлларнинг 90% профилактика мақсадида калий йодид воситасини қабул қилишмаган.

4. Илк марта тиреотоксикоз синдроми 4,4% ҳолатда аниқланди. Улардан 39% Боғот, 36% Урганч ва 25% Янгибозор туманларида қайд этилди. ДТБ 4% ҳолатни ташкил қилди ва энг кўп (4,2%) Боғот туманида учради. Шунинг билан бирга, ДТБ билан касалланиш 0,87% ни ташкил қилди (10000 аҳолига 1 киши). Аёллар эркакларга нисбатан ДТБ билан кўпроқ касалландилар – 2:1. Боғот туманида ДТБ беморларнинг аксарияти тиреотоксикоз субклиник шаклида бўлиб, 75% ни ташкил қилди, Урганч ва Янгибозор туманларида мос равишда 58,3% ва 66,7% тенг бўлди. Манифест тиреотоксикоз Боғотда 25%, Урганч ва Янгибозор туманларида – 41,7% ва 33,3% ҳолларда ташхисланди. Барча гуруҳларда АТрТТГ миқдорининг ошганлиги қайд этилди.

5. Яхлит ва прогностик таҳлиллар ДТБ ривожланишида асосий хавф омиллари қуйидагилар эканлиги аниқланди: стресс (Ринт=4,45), чекиш (Ринт=3,9), инфекция (Ринт=2,35), аёлларда кўпроқ ривожланиши (Ринт=2,08), жўмракдан сув ичиш (Ринт=1,45), 18 ёшдан 44 ёшгача (Ринт=1,1), бош мия жароҳати (Ринт=0,94).

6. ЮҚК билан ДТБ беморларнинг аксарияти (биринчи марта ДТБ 37,5% аниқланди) хасталикнинг бошланишида кардиологга мурожаат қилиши аниқланди. РИКИАТМ УФга мурожаат қилган беморларнинг гормонал ва иммунологик таҳлилларида шу аниқландики: 24 (33,8%) беморда ДТБ, 11 (15,6%) аралаш токсик бўқоқ, 1 (0,14%) токсик аденома, 23 (32,3%) АИТ тиреотоксик босқичи, 7 (9,8%) АмИТ, 5 (8,0%) ятроген тиреотоксикоз ҳолатда ташхисланди. ДТБ ташхиси АТрТТГ иммунологик маркери, қатор ТГ ва ТТГ асосида аниқланди. Беморлар гормон негизининг натижаларига кўра 2 гуруҳга бўлинди: тиреотоксикознинг манифест шакли 7 (29,2%) нафар бемор ва субклиник шакли билан 17 (70,8%) нафар бемор.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ХАЙИТБОЕВА КОМИЛА ХУЖАЯЗОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНО –
ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА)**

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 №B2018.2.PhD/Tib617

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии и Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Исмаилов Сайдиганиходжа Ибрагимович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Петунина Нина Александровна**
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
Халимова Замира Юсуфовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в ___ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район ул. Фаробий-2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район ул. Фаробий-2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки №___ от _____ 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
заместитель председателя научного
семинара при Научном совете по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность изучаемой проблемы. Болезнь Грейвса (БГ) – это заболевание, которое характеризуется повышенной продукцией тиреоидных гормонов и диффузным увеличением щитовидной железы (ЩЗ), как и все аутоиммунные заболевания, чаще встречается у пациентов с положительным семейным анамнезом. Действие избытка тиреоидного гормона (ТГ) при БГ приводит к поражению практически всех органов и, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы. По сводным данным зарубежных авторов, «...наряду с ростом эндокринных заболеваний наблюдается рост заболеваемостью диффузно – токсического зоба (ДТЗ). Суммарная частота различных заболеваний ЩЖ, даже вне зон зобной эндемии, составляет не менее 20% общей заболеваемости. В эндемических по зобу регионах, эта цифра нередко превышает 50%...»¹. Поэтому определение качества жизни (КЖ) пациентов с ДТЗ важно для определения эффективных методов диагностики и лечения на ранних стадиях заболевания.

В мире проводится ряд научных исследований с целью разработки и совершенствования новых методов диагностики и лечения ДТЗ. Атипичное течение ДТЗ и стёртость клинической симптоматики нередко приводит к поздней диагностике и длительному, неэффективному лечению данной патологии. «...Пациенты с манифестным тиреотоксикозом вследствие БГ должны получать один из следующих вариантов лечения: терапию радиоактивным йодом (¹³¹I), тиреостатические препараты или тиреоидэктомия...»². Конечной целью медикаментозного, радиойодтерапии и хирургического метода лечения является не только устранение патологического очага, но и восстановление функции органа полноценная интеграция больных в профессиональную деятельность, повышение КЖ. Поэтому важными остаются аспекты восстановительного лечения больных с различными процедурными неудовлетворительными функциональными исходами.

В нашей стране перед медицинскими работниками стоит ряд задач по дальнейшему совершенствованию отрасли, в том числе эндокринологии, и приведению ее в соответствие с международными стандартами. Такие задачи, как «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний за счет создания патронажных услуг...»³. Эти задачи служат для ранней диагностики заболеваний надпочечников среди населения, предотвращения ранних осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Настоящее научное исследование направлено на решение задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на

¹Ross DS et al. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis // Thyroid. Volume 26, Number 10, 2016.

²Fadeyev VV. Review of American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Clinical and experimental thyroidology. 2017;13(3):45-56.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харажатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

2017-2021 годы» от 2017 г., в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 2017 г., в Постановлениях Президента РУз №-4295 «Об утверждении национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению Республики на 2019-2021 годы» от 2019 г., а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям научно-исследовательских работ в республике. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. БГ - это аутоиммунное заболевание, которое, в первую очередь, поражает ЩЖ. Это также может повлиять на многие другие органы, включая глаза и кожу. Это наиболее частая причина гипертиреоза (Wémeau JL, et al., 2018), на которую приходится от 60% до 80% случаев гипертиреоза. Общая распространенность гипертиреоза в США составляет 1,2% с частотой от 20/100 000 до 50/100 000. Чаще всего встречается у людей в возрасте от 20 до 50 лет. БГ чаще встречается у женщин, чем у мужчин. По некоторым данным, его пожизненный риск для женщин и мужчин составляет 3% и 0,5% соответственно. Согласно данным исследования здоровья медсестер II (NHANES II), 12-летняя заболеваемость среди женщин в возрасте от 25 до 42 лет составляла 4,6/1000. Как и все аутоиммунные заболевания, чаще встречается у пациентов с положительным семейным анамнезом. Это вызвано факторами окружающей среды, такими как стресс, курение, инфекция, воздействие йода и послеродовой период, а также после высокоактивной антиретровирусной терапии из-за восстановления иммунитета (Hussain YS, et al., 2017).

Диагностика ДТЗ начинается с тщательного сбора анамнеза и физического обследования. Анамнез должен включать семейный анамнез ДТЗ (Kahaly GJ, et al., 2018). Первым тестом для диагностики гипертиреоза является тест на тиреотропный гормон (ТТГ). Если ТТГ подавлен, необходимо заказать свободный Т4 (FT4) и свободный Т3 (FT3). Подавление ТТГ с высоким уровнем FT4 или FT3 или и тем, и другим подтвердит диагноз гипертиреоза. При субклиническом гипертиреозе подавляется только ТТГ, но FT4 и FT3 в норме (Binod P, et al., 2020). Признаки, указывающие на БГ, включают положительный семейный анамнез БГ, наличие орбитопатии, диффузно увеличенную ЩЖ. Однако, если диагноз под вопросом из-за отсутствия одной или нескольких из этих функций, можно заказать следующие тесты. Измерение антител к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ). Существует два доступных анализа: иммуноглобулин, стимулирующий тиреоидный иммунитет, и иммуноглобулин, ингибирующий связывание тиреотропина. Измерение АТ-рТТГ с помощью анализа третьего поколения имеет чувствительность и специфичность 97% и 99% для диагностики БГ (Kotwal A. et al., 2018).

Лечение БГ заключается в быстром купировании симптомов и снижении секреции гормонов ЩЖ. β -адреноблокатор следует назначать пациентам с симптомами, особенно пациентам с ЧСС более 90 уд/мин, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и пациентам пожилого возраста (Subekti I, et al., 2018). Есть три варианта снижения синтеза гормонов ЩЖ. Вот эти варианты: антитиреоидные препараты; радиоiodтерапия; тиреоидэктомия. Тиоамиды ингибируют опосредованное тиреоидной пероксидазой йодирование тиреоглобулина в ЩЗ, блокируя синтез Т4 и Т3. Мы можем рассмотреть возможность прекращения терапии через 12-18 месяцев, если уровни ТТГ и АТ-рТТГ нормализуются в течение периода наблюдения. Если пациенты остаются клинически и биохимически эутиреоидными, мы можем повторять FT3 и FT4 каждые два-три месяца в течение первых шести месяцев после прекращения лечения, затем каждые четыре-шесть месяцев в течение следующих шести месяцев, а затем каждые 6-12 месяцев. Если ТТГ остается нормальным в течение одного года без лечения, достаточно ежегодного мониторинга с помощью ТТГ (Binod P, et al., 2020). Радиоiodтерапия – его предпочитают небеременным взрослым пациентам старше 21 года, пациентам, не планирующим беременность в течение следующих 6-12 месяцев после лечения, пациентам с сопутствующими рисками для хирургического вмешательства и пациентам с противопоказаниями к применению тиоамидов (Aung ET, et al., 2019). Тиреоидэктомия предпочтительна для пациентов с очень большим зобом (более 80 г), симптомами сдавления в передней части шеи, сопутствующим подозрительным раком ЩЖ, большими узлами ЩЖ (более 4 см), холодными узлами, сопутствующей аденомой паращитовидной железы, очень высоким АТ-рТТГ и орбитопатия Грейвса от умеренной до тяжелой. После операции следует прекратить прием тиоамидов и прекратить прием β -адреноблокаторов. Левотироксин начинается с 1,6 мкг на кг массы тела, а доза корректируется в зависимости от уровня ТТГ каждые 6-8 недель (Garstka M, et al., 2018).

Трудоспособный возраст больных, превалирование заболевания среди лиц молодого возраста, отсутствие патогенетической терапии, недостаточная эффективность консервативных и хирургических методов лечения требуют оптимизации существующих и разработки новых способов лечения ДТЗ. Дополнительным препятствием в выборе оптимального метода лечения является отсутствие четких критериев прогноза результатов консервативного лечения и, как следствие этого, высокая частота рецидивов заболевания после консервативного лечения и хирургического вмешательства. Таким образом, очевидна необходимость учета множества факторов при прогнозировании результатов как консервативного, так и оперативного лечения ДТЗ с целью выбора оптимального подхода. Все вышеперечисленное явилось основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где

выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом Ташкентской медицинской академии в рамках цикла по теме: «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики», №011800229 (2019-2022 гг.).

Целью исследования является изучение частоты встречаемости ДТЗ среди населения, проживающего в Хорезмской области, факторов риска развития ДТЗ и оценке качества жизни пациентов в зависимости от получаемой терапии.

Задачи исследования:

изучить частоту встречаемости ДТЗ среди патологий щитовидной железы в Хорезмской области;

анализ проведенной анти тиреоидной терапии в зависимости от длительности ДТЗ;

изучить эпидемиологию йоддефицитных заболеваний в Хорезмской области (Багатском, Янгибазарском и Ургенчском районах) в соответствии с международными стандартами и выделить среди них ДТЗ;

изучить этиопатогенетический фактор развития данного заболевания, проведение интегральной оценки факторов риска развития ДТЗ;

выявить ДТЗ среди пациентов, обратившихся за консультативной помощью в Ургенчский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии.

Объектом исследования явились 169 пациентов с ДТЗ, которые были отобраны среди 339 пациентов с синдромом тиреотоксикоза. Были изучены амбулаторные карты и осмотрены 697 человек в Хорезмском областном эндокринологическом диспансере (ОЭД), в эпидемиологическом исследовании были осмотрены и обследованы 1521 человек в 3-х районах (Багатский, Янгибазарский и Ургенчский) Хорезмской области, а также обследованы в Ургенчском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (УФ РСНПМЦК) – 1150 человек.

Предметом исследования явились данные клинико-гормональных (ТТГ, FT3, FT4 крови), иммунологических маркеров (антитела к тиреопероксидазе (антиТПО) и АТ-рТТГ крови), инструментальные методы - УЗИ ЩЖ, тонкоигольная аспирационная биопсия из ткани узловых образований.

Методы исследования. В диссертации применены клинико - биохимические, гормональные – ТТГ, FT3 и FT4 крови, серологические параметры, отражающие состояние анти тиреоидного иммунитета - АТ-рТТГ, антиТПО, гистологическая характеристика ткани ЩЖ (у оперированных больных), УЗИ ЩЖ с определением ее объема, кровообращения и оценкой эхогенности ткани ЩЖ, статистические методы.

Научная новизна исследований заключается в следующем:

показатели при диффузно-токсическом зобе активности щитовидной железы, в частности, антител к тиреотропному гормону, FT4, FT3, АТрТТГ,

антиТПО в крови, а также субъективные критерии, такие как оценка психического состояния и качества жизни пациентов коррелированы;

своевременный подбор хирургического лечения больных диффузно-токсическим зобом и соответствующая послеоперационная заместительная терапия левотироксином положительно влияет на физическую и психическую составляющие качества жизни пациентов;

усовершенствована целевая система ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диффузно-токсическим зобом в первичной системе и в условиях стационара;

на основе корреляции результатов 6-летнего ретроспективного анализа с диагнозом диффузный токсический зоб и показателями лечения осложненных и неосложненных форм заболевания обоснована взаимосвязь.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснована необходимость проведения полного алгоритма обследования и лечения пациентов с синдромом тиреотоксикоза рекомендуемого в настоящее время. Результаты клинико – эпидемиологического анализа распространенности заболеваний ЩЖ и синдрома тиреотоксикоза в Хорезмской области могут быть использованы при планировании оптимизации лечебно – диагностической деятельности областного здравоохранения;

ретроспективно изучены амбулаторные карты больных ОЭД с патологией ЩЖ за 2014-2019 с синдромом тиреотоксикоза, среди них выделены пациенты с ДТЗ и изучены методы лечения (медикаментозная, хирургическая и лечение радиоактивным йодом), выявлены осложнения и дана оценка заместительной гормональной терапии (ЗГТ), которая проводилась после хирургического лечения;

на основании комплексного и всестороннего проспективного исследования больных ДТЗ были определены прогностические факторы риска заболевания;

впервые проведен комплексный анализ эпидемиологии заболеваний ЩЖ среди населения 3-х районов Хорезмской области, исследованы пациенты с синдромом тиреотоксикоза, среди них выделены пациенты с ДТЗ, выявлены имеющиеся недостатки в диагностике и лечении и связанные с этим осложнения;

было выяснено, что больные с заболеваниями ЩЖ, в частности пациенты с ДТЗ, в дебюте заболевания нередко ошибочно госпитализируются из-за сердечно-сосудистых проявлений в УФ РСНПМЦК.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования основана на применении теоретических подходов и методов в исследовании, точности обследований, адекватности отбора пациентов с диффузно-токсическим зобом, использовании современных статистических методов на основе цифровых данных из клинических, биохимических, серологических, инструментальных данных, международных и отечественных исследований, а также теоретических и практических

исследований, основанных на сравнении и рациональной оценке результатов, полученных от практической реализации.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется клиническими, биохимическими, гормональными характеристиками диффузного токсического зоба, взаимосвязью между полом пациента, возрастом, длительностью заболевания, АТрТТГ объясняется анализом роли маркеров антител к ТПО в диагностике и прогнозе заболевания и их важности в прогнозировании.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что с его помощью можно выявить заболевание на ранних стадиях, своевременно определить правильную тактику лечения, снизить смертность от инвалидности, сердечно-сосудистых осложнений, это также объясняет то, что позволяет снизить экономические затраты при последующем лечении данной категории пациентов, добиваясь положительных результатов диагностических исследований.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по улучшению диагностики и лечения болезни Грейвса:

разработана на основе научных данных о лечении болезни Грейвса и утверждена методическая рекомендация «Способ лечения болезни Грейвса» (справка Министерства здравоохранения №8н-р/687 от 31 декабря 2020 года). Предложенные рекомендации позволили улучшить раннее определение аспекты среди населения с диффузным токсическим зобом;

получены и внедрены в практическую деятельность здравоохранения научные результаты по диагностике и повышению качества лечения диффузно - токсического зоба, в частности, в Ургенчском районном медицинском объединении, Хорезмском областном эндокринологическом диспансере (справка Министерства здравоохранения №08-09/6562 от 23 июня 2021 года). Внедрение результатов исследований за счет совершенствования медикаментозной терапия диффузно – токсического зоба, позволили сократить периода реабилитации с более ранним восстановлением показателей качества жизни.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 3 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 6 журнальных статей, 4 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, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Актуальные вопросы диагностики и лечения диффузно – токсического зоба**» представлен обзор литературы, раскрывающий суть проблемы БГ, вопросы этиопатогенеза заболевания, современных методов диагностики, а также актуальные вопросы выбора способа лечения больных с данной патологией.

Во второй главе диссертации представлена «**Клиническая характеристика больных и методов исследования**». Фундаментом исследования послужили результаты диагностики и лечения с синдромом тиреотоксикоза. В ретроспективное исследование были включены больные с патологией ЩЖ, обратившиеся за медицинской помощью в ОЭД с 2014 года по 2019 год. Нами были проанализированы истории болезни 697 пациентов с патологией ЩЖ ретроспективным методом (рис. 1). Сбор клинических данных осуществлялся у населения 3-х районов Хорезмской области в рамках выявления синдрома тиреотоксикоза проспективно-эпидемиологическим методом исследования (рис. 2). В УФ РСНПМЦК сбор клинического материала было проведено в течении 6 месяцев, в период от января до июля 2019 года (проспективное исследование). Осмотр пациентов было проведено совместно с эндокринологом филиала. Нами было проконсультированы 1150 пациентов, которые были направлены кардиологами с целью исключения заболеваний ЩЖ (таблица 1).

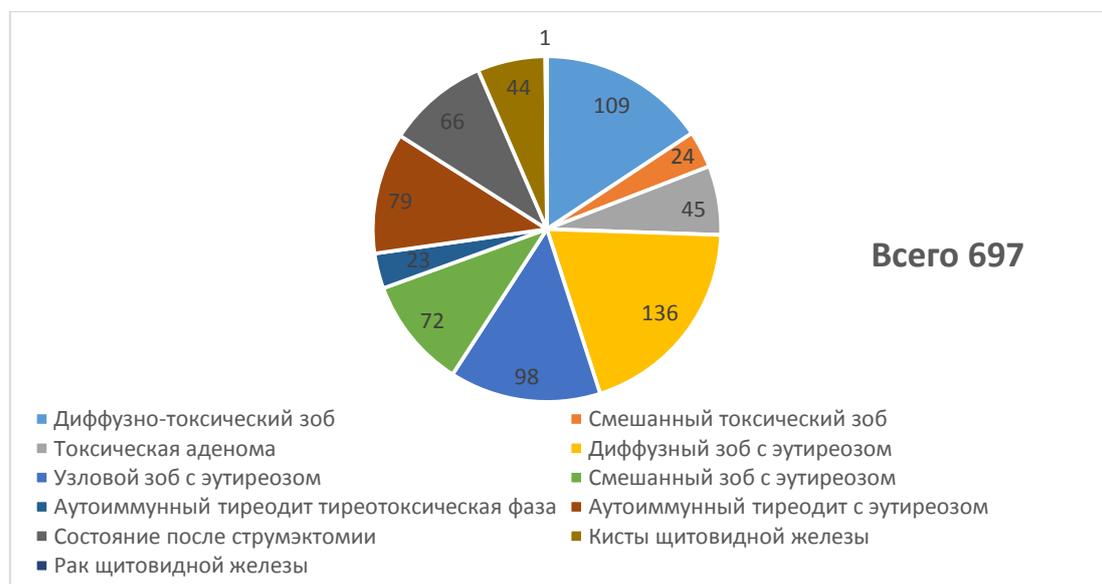


Рис. 1. Количество больных с патологией щитовидной железы обратившиеся в Хорезмский эндокринологический диспансер

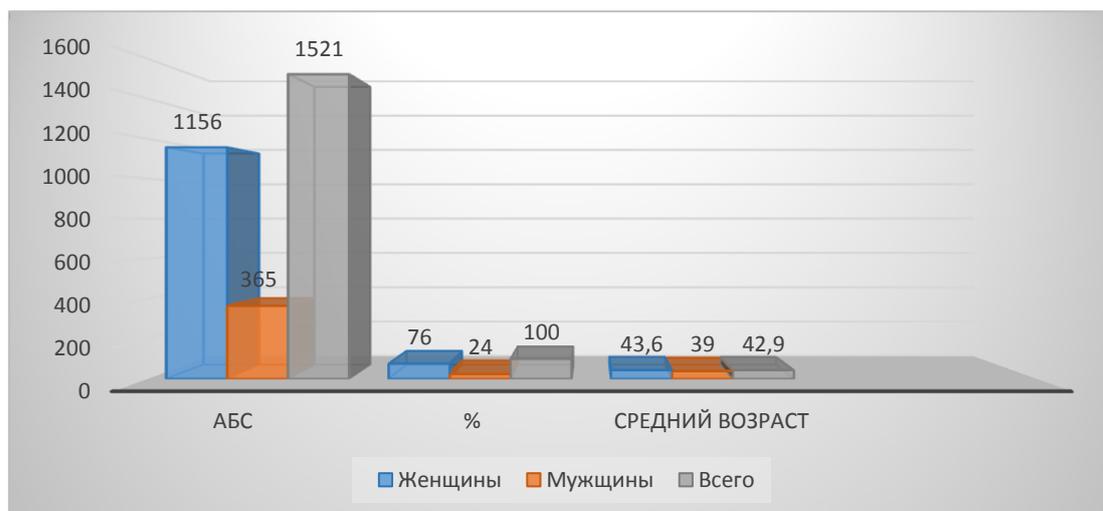


Рис. 2. Возрастно-половой состав обследованных

Таблица 1

Распределение обследованных больных

№	Нозологии	Пол		Всего
		Муж	Жен	
1.	ДТЗ	7	17	24
2.	Тиреотоксическая аденома	-	1	1
3.	Смешанный токсический зоб	4	7	11
4.	Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз (АМИТ)	6	1	7
5.	Ятрогенный тиреотоксикоз	-	5	5
6.	АИТ тиреотоксическая фаза	6	17	23
7.	Эндемический (диффузный) зоб 1-2 ст. Эутиреоз	23	429	452
8.	Диффузный зоб 3 ст. Эутиреоз	23	261	284
9.	Смешанный зоб. Эутиреоз	-	56	56
10.	Узловой зоб	8	40	48
11.	АИТ. Эутиреоз	8	39	47
12.	Беременность	-	16	16
13.	Лактация	-	4	4
14.	Здоровые	72	100	172
	Всего:	157	993	1150

В третьей главе диссертации представлены «Клинико – гормональные исследования больных, обратившихся в эндокринологический диспансер и изучение качества их жизни на фоне различных видов терапии». Исследование ретроспективное и проспективное. В исследование были включены данные истории болезней 697 пациентов с патологией ЩЖ. Из них 453 (65%) женщин и 244 (35%) мужчины в возрасте от 18 до 65 лет. Длительность заболевания с тиреотоксикозом составила в среднем $8,3 \pm 2,1$

лет. При интерпретации гормонального фона было выявлено у 109 больных ДТЗ, из них женщины составляли 72 (66 %) пациентов, мужчины 37 (34 %).

При анализе истории болезней пациентов выявлено, что 178 (25,5%) пациентов среди обследованных имели синдром тиреотоксикоза. Синдром тиреотоксикоза был верифицирован определением гормонов ЩЖ и иммунологических маркеров, таких как антиТПО и АТрТТГ (таблица 2).

Таблица 2

Гормональные изменения гормонов щитовидной железы в зависимости от патологии щитовидной железы

Нозология патологии ЩЖ	Контрольная группа, n=20	ДТЗ, n= 109	Смешанный токсический зоб, n= 24	Токсическая аденома, n=45
ТТГ, мЕД/л	2,2±0,7	0,13±0,02*	0,12±0,05*	0,15±0,02*
FT3, пг/мл	0,8±0,3	7,8±1,1*	6,2±1,3*	6,5±1,6*
FT4, пг/мл	14,2±0,9	26,7±0,3*	29,4±0,4*	23,4±0,3*
АТрТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	3,4±0,5*	2,5±0,1*	0,9±0,5*
антиТПО, МЕ/л	20,6±3,4	58,7±3,1*	24,3 ±2,1*	27,7±2,7*

При анализе гормонального спектра больных с синдромом тиреотоксикоза выявлено (таблица 2), что ТТГ во всех группах понижен, отмечается подъем FT3 и FT4, что указывает на гиперфункцию ЩЖ. Иммунологические маркеры, АТрТТГ и антиТПО также повышены, что подтверждает аутоиммунный характер заболеваний.

По обращаемости в ОЭД всех пациентов с ДТЗ разделили на 3 группы в зависимости от длительности заболевания. В 1 группу вошли пациенты (n=69) с длительностью до 12 месяцев, во 2 группу (n=21) – 3-5 лет и в 3 группу (n=19) больше более 5-ти лет (таблица 3).

Таблица 3

Развитие осложнений у больных диффузно – токсическим зобом в зависимости от длительности заболевания

группы	Тиреотоксическое сердце	Эндокрин. офтальмопатия	Токсический гепатит	ТТГ, МЕд/л	тиреостатики
1 группа, n=69	2 (6,6%)	17 (56,6%)	-	0,21±0,01	25,4±2,1 мг/сутки
2 группа, n=21	3 (14,2%)	14 (66,4%)	2 (9,5%)	0,12±0,06	15,1±1,6 мг/сутки
3 группа, n=19	5 (26,3%)	9 (47,3%)	4 (21%)	0,23±0,09	12,2±5,1 мг/сутки

Как видно, с длительностью заболевания отмечается снижение дозы тиреостатиков, но клинического улучшения при этом не наблюдается. Больные с ДТЗ с длительностью до 1-го года и более у 35 (32,1%) пациентов, во 2 группе у 8 (7,3%) пациентов и 3 группе - у 9 (8,3%) пациентов наблюдалась клиническая и биохимическая ремиссия. У достигших клинического улучшения больных средний уровень ТТГ составил 1,2±0,05 Мед/л.

Изучение КЖ пациентов в зависимости от вида терапии у больных с ДТЗ. Для изучения КЖ пациентов с ДТЗ (n=46) в зависимости от получаемой терапии использовали опросник КЖ SF-36. Все больные с ДТЗ были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 29 пациентов с ДТЗ, получавшие медикаментозную терапию и с улучшением клинико – гормональных показателей и во вторую группу 17 пациентов после тиреоидэктомии по поводу ДТЗ. Из 17 оперированных больных как послеоперационные осложнения у 3 (17,6%) наблюдался гипопаратиреоз и у 1 (5,9%) больных парез голосовой связки. Эти пациенты наблюдались у эндокринолога и оториноларинголога с целью реабилитации имеющих осложнения. Этим пациентам не включали в эту группу. У больных обеих групп все параметры КЖ при обследовании были достоверно ниже, чем у здоровых лиц (P<0,001) для всех шкал в 1 группе: P<0,01 для шкалы жизнеспособности во 2 группе и P<0,001 для всех остальных параметров во 2 группе (таблица 4). Между больными двух групп имели место следующие различия: параметры физического функционирования, жизнеспособности, социального, эмоционального функционирования и психологического здоровья были достоверно выше в группе больных после тотальной и субтотальной тиреоидэктомии (P<0,001), параметры ролевого функционирования достоверно не отличались в обеих группах больных, а показатели социального функционирования были значительно выше (на 30,7%) в группе больных получавшие медикаментозную терапию тиреостатиками (P<0,001), так как эндокринная офтальмопатия была больше в этой группе. При сравнении КЖ пациентов с ДТЗ в обеих группах, оказалось, что средние значения показателей физического функционирования, ролевого физического функционирования, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья после операций достоверно превосходят аналогичные показатели больных, получающих медикаментозную терапию тиреостатиками, хотя у обеих групп средний уровень ТТГ достоверно не отличался. В первой группе средний уровень ТТГ был 2,3±0,02 МЕд/л, во второй группе 3,1±0,05 МЕд/л. Эмоциональное функционирование и психологическое здоровье во 2 группе больных выше на 40,7% и 22,5% соответственно.

Таблица 4

Параметры оценки качества жизни у больных с диффузно – токсическим зобом в зависимости от терапии

Параметры	КГ, n=20	1 группа, n=29	2 группа, n=17
Физическое функционирование	70,35±2,21	42,43±8,08*,***	48,33±5,38***^
Ролевое функционирование	84,52±11,28	61,10±9,24*,***	72,14±10,62***
Боль	12,16±3,74	20,13±1,41***	15,32±6,72***
Общее здоровье	79,17±7,26	55,23±9,33***	67,02±9,14
Жизнеспособность	78,06±9,76	50,50±6,11*,***	56,25±4,22*,***^
Социальное функционирование	82,13±7,84	68,33±7,59*,***	71,95±9,02***
Эмоциональное	81,57±8,41	63,53±9,70***	69,81±8,97***^

функционирование			
Психологическое здоровье	84,65±5,57	56,27±8,95***	71,28±8,64^

Таким образом, своевременное направление на тиреоидэктомию при ДТЗ в динамике приводит к улучшению КЖ пациентов. После тиреоидэктомии всем пациентам необходимо проходить гормональное обследование с целью своевременной ЗГТ. Своевременное назначение ЗГТ тиреоидными препаратами улучшает КЖ и предупреждает развитие осложнений со стороны различных органов и систем.

В четвертой главе диссертации изложены **«Изучение распространенности диффузно-токсического зоба и проведение интегральной оценки факторов риска в Хорезмской области»**. Сбор клинических данных осуществлялся у больных 3-х районов Хорезмской области (Багатском, Янгибазарском и Ургенчском) в рамках выявления синдрома тиреотоксикоза проспективно-эпидемиологическим методом исследования. Осмотр и набор пациентов в Багатском районе осуществлялся в 2018 году в течении 2-х месяцев (сентябрь-октябрь), в Янгибазарском районе – в ноябре-декабре, в Ургенчском районе – в мае и июне 2018 года. Все больные из 3-х районов с выраженными клиническими проявлениями тиреотоксикоза, а именно похуданием, тахикардией, потливостью, экзофтальмом, тремором, одышкой, раздражительностью проходили дальнейшее углубленное лабораторное исследования на базе ОЭД.

Обследованы 1521 человек населения Хорезмской области, из них женщин 1156 человек (76%) и 365 (24%) - мужчин. Возраст больных составил в среднем 42,9±0,86 лет. Из 1521 человек 502 проживают в Багатском районе (33%), в Янгибазарском районе – 513 человек (33,8%) и в Ургенчском – 506 чел. (33,2%). Вопрос водоснабжения питьевой водой также желает быть решённым во всех 3-х районах. Оказалось, что только в центральных частях люди пользуются централизованной водопроводной водой, большая часть населения использует в хозяйстве подземные воды из колодцев и других источников.

Среди всех обследованных пациентов по каждому району был проведен анализ результатов исследования на наличие той или иной патологии ЩЖ (таблица 5).

Таблица 5

Эпидемиологическое распределение обследованных

№	Нозологии	Багатский		Ургенчский		Янгибазарский	
		Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен
1.	ДТЗ	4	11	3	9	2	7
2.	Тиреотоксическая аденома	-	1	-	1	-	1
3	Смешанный токсический зоб	2	2	1	1	1	2
4	АМИТ	2	1	1	2	1	1
5	Ятрогенный тиреотоксикоз	1	3	2	3	1	1

6.	Эндемический (диффузный) зоб 1-2 ст.	43	109	48	107	43	115
7.	Диффузный зоб 3 ст.	16	48	7	23	8	25
8.	Смешанный зоб	10	18	11	23	11	29
9.	Узловой зоб	3	11	4	9	6	14
10.	АИТ	4	11	5	10	13	30
11.	Беременность	-	43	-	50	-	42
12.	Лактация	-	61	-	65	-	51
13.	Здоровые	32	65	40	80	35	73
	Всего:	118	384	124	382	122	391

Во всех районах беременные и лактирующие женщины составили в среднем 34% (395 чел.). При тщательном расспросе выяснилось, что 90% женщин (355 чел.) не принимают препараты калий йодида с профилактической целью, так как не было рекомендаций со стороны врача.

Из всех групп были отобраны пациенты с синдромом тиреотоксикоза. Это больные с ДТЗ, тиреотоксической аденомой, смешанным токсическим зобом, ятрогенным тиреотоксикозом и АмИТ.

37% больных с ДТЗ получали тиреостатическую терапию в виде препаратов тиамазола в дозе 5-15 мг/сутки. Они принимали препарат в течении 3-7 лет без коррекции дозы, находясь таким образом в состоянии декомпенсации. Этой группе пациентов по результатам гормонального обследования и по состоянию сердечно-сосудистой системы проводилась коррекция терапии. Остальным 63% впервые диагностированным пациентам, назначалась стандартная тиреостатическая терапия препаратами тиамазола в дозе 20-30 мг/сутки. Больные с тиреотоксической аденомой и смешанным токсическим зобом были направлены к хирургам. Больным с ятрогенным и АмИТ проводилась коррекция терапии совместно с кардиологами.

Так, ДТЗ был выявлен у 36 пациентов среди 109 пациентов с синдромом тиреотоксикоза. При этом, заболеваемость ДТЗ в Хорезмской области составила 0,87% (1 человек на 10000 населения). Так, в Багатском районе больные с синдромом тиреотоксикоза были выявлены у 27 больных, что составляет 5,4% от общего числа больных с заболеванием ЩЖ в исследуемой группе лиц. В Ургенчском районе это соотношение составляет 4,5% (23 человека), а в Янгибазарском районе – 3,3% (17 чел.).

В результате нашего исследования при обследовании пациентов нами были выявлены группы больных с ятрогенным (медикаментозным) тиреотоксикозом и АмИТ.

Ятрогенный тиреотоксикоз клинически диагностирован у 11 больных (1,2%) от общего числа больных с заболеванием ЩЖ. Это пациенты, которые в течение 1-3-х лет бесконтрольно принимали препараты левотироксина, в средней суточной дозе 75-125 мкг. У этой группы пациентов отмечалось похудание, сердцебиение, чувство нехватки воздуха. При сборе анамнеза, жалоб и данных объективного осмотра был диагностирован ятрогенный тиреотоксикоз. Больные несмотря на ухудшение состояния не обращались к своему лечащему врачу для динамического контроля своего состояния.

У 8 пациентов (0,7%) был диагностирован АмИТ. Эти больные страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы и получали лечение амиодароном. У части больных АмИТ возможно развился сразу после начала лечения амиодароном или же после многолетнего его приема. В среднем, данная патология развилась спустя 3 года после начала приема препарата.

По результатам гормонального фона больные с ДТЗ были разделены на 2 группы: с манифестной формой тиреотоксикоза (25%) и субклинической формой (75%).

По результатам исследований из 1521 обследованных нами людей, у 58,1% (884 чел.) диагностированы заболевания ЩЖ. ДТЗ выявлен у 36 человек, что составляет 4% из общего числа заболеваний ЩЖ и 53,7% случаев из числа лиц с синдромом тиреотоксикоза.

Так, в Багатском районе число больных составило 15 чел., в Ургенчском районе – 12 человек и в Янгибазарском районе 9 чел. Из 36 больных 27 женщин и 9 мужчин, что составляет 75% и 25% соответственно.

Всем больным было проведено УЗИ щитовидной железы, где явно было видно снижение эхогенности ткани ЩЖ и увеличение объёма. В среднем объём ЩЖ составил у женщин $35,6 \pm 3,3$ мл, у мужчин – $42,2 \pm 7,0$ мл. У больных были проанализированы показатели гормонального фона. При исследовании гормонов ЩЖ в общей группе изменения уровней FT3, FT4 и ТТГ были достоверны по отношению к группе контроля (таблица 6).

Таблица 6

Показатели гормонального фона при диффузно – токсическом зобе в общей группе

	Контрольная группа (n=20)	Исследуемая группа (n=36)
FT3, pg/ml	$0,8 \pm 0,3$	$6,99 \pm 0,58^*$
FT4, pg/ml	$14,2 \pm 2,9$	$27,34 \pm 4,40^*$
ТТГ, mIU/ml	$2,2 \pm 0,7$	$0,12 \pm 0,02^*$
АТрТТГ, МЕ/л	$0,3 \pm 0,02$	$6,5 \pm 0,24^*$
Анти ТПО, МЕ/л	$20,6 \pm 3,4$	$42,7 \pm 1,7^*$

Показатели гормонального фона при манифестном тиреотоксикозе (25%) были следующими – уровни FT3 и FT4 составили $6,77 \pm 0,75$ pg/ml и $27,7 \pm 3,3$ pg/ml соответственно, а уровень ТТГ был достоверно снижен по отношению к контролю и составил $0,13 \pm 0,02$ pg/ml, при субклиническом (75%) тиреотоксикозе FT3 и FT4 составили $3,47 \pm 0,24$ pg/ml и $15,3 \pm 2,5$ pg/ml, уровень же ТТГ был достоверно снижен и составил $0,12 \pm 0,03$. Уровень АТрТТГ составил при субклиническом тиреотоксикозе $3,4 \pm 0,34$ МЕ/л, а при манифестном – $9,2 \pm 1,56$ МЕ/л. Уровни показателей анти ТПО были соответственно $44,3 \pm 4,1$ и $47,7 \pm 5,7$ (таблица 7).

Таблица 7

Показатели гормонального фона при диффузно – токсическом зобе в различных клинических группах

	Контрольная группа (n=20)	Субклинический тиреотоксикоз	Манифестный тиреотоксикоз
--	------------------------------	---------------------------------	------------------------------

		(n=27)	(n=9)
FT3, pg/ml	0,8±0,3	3,47±0,24	6,77±0,75*
FT4, pg/ml	14,2±3,1	15,3±2,5	27,7±3,3*
ТТГ, mIU/ml	2,2±0,7	0,12±0,03*	0,13±0,02*
АТрТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	3,4±0,34**	9,2±1,56*
Анти ТПО, МЕ/л	20,6±3,4	44,3±4,1*	47,7±5,7*

Кроме этого показатели гормонального фона были изучены отдельно по районам Хорезмской области (таблица 8).

Таблица 8

Показатели гормонального фона при диффузно – токсическом зобе в различных клинических группах в 3-х районах Хорезмской области

	Контроль-ная группа (n=20)	Багатский район (n=15)		Ургенчский район (n=12)		Янгибазарский район (n=9)	
		Субкл. (n=11)	Маниф (n=4)	Субкл. (n=7)	Маниф (n=5)	Субкл. (n=6)	Маниф (n=3)
FT3, pg/ml	0,8±0,3	1,7±0,24*	6,16±0,90*	3,47±0,24	5,56±0,85	2,81±0,24	6,2±0,68
FT4, pg/ml	14,2±0,9	12,49±1,03	27,96±6,79*	15,89±4,08	26,18±5,29*	13,81±3,0	24,6±7,02*
ТТГ, mIU/ml	2,2±0,7	0,17±0,03*	0,08±0,02*	0,02±0,07*	0,19±0,09*	0,21±0,03*	0,13±0,03*
АТ рТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	2,9±0,35*	7,5±1,43*	4,7±0,70*	12,8±1,65	1,9±0,20	6,1±0,5*
Анти ТПО, МЕ/л	20,6±3,4	43,7±3,0*	37,7±4,1*	35,4±6,2*	48,2±5,1*	47,5±3,6*	46,5±5,7*

Субклинический гипертиреоз – снижение уровня ТТГ при нормальных уровнях Т4 и Т3 – ассоциируется с увеличением риска фибрилляции предсердий у пожилых пациентов.

При субклиническом гипертиреозе уровень ТТГ ниже референсных значений (обычно выше 0,05 мМЕ/л), а Т3 и Т4 общие, Т3 свободный и Т4 свободный в пределах нормы.

Таким образом видно, что ДТЗ выявлен у 4% больных, что соответствует 36 случаям. В Багатском районе отмечается большее число больных с субклиническим тиреотоксикозом, что составляет 75%, в том случае, когда в Ургенчском и Янгибазарском районах – 58,3% и 66,7% соответственно. Манифестный тиреотоксикоз диагностирован в Багатском районе в 25% случаев, в Ургенчском – 41,7% и в Янгибазарском районе – 33,3%. Во всех группах отмечается повышение уровня АТрТТГ и анти ТПО.

Проведение интегральной оценки для изучения факторов риска ДТЗ в Хорезмской области. У каждого пациента мы оценивали следующие факторы: пол, возраст, курение, стресс, наследственность, наличие иммунных заболеваний, беременность, неконтрольный прием тиреоидных препаратов, прием амиодарона, степень минерализации питьевой воды, инфекции.

Для каждого фактора в обеих группах (исследуемая основная и контрольная) рассчитывали коэффициенты правдоподобия (Р осн. и Р контр.). Для этого вероятность показателя каждой градации факторов (абсолютное число) делили на общее число наблюдений в каждой группе факторов.

На следующем этапе проводили расчет отношения правдоподобия (R), путем деления коэффициента правдоподобия основной группы на коэффициент контрольной группы: $R = P_{осн.} : P_{контр.}$

После расчета R проводили интегрированную оценку минимальной и максимальной степени риска развития явления путем сложения соответствующих величин коэффициентов правдоподобия по формуле:

$$R_{min} = P1_{min} + P2_{min} + P3_{min} + \dots + Pn_{min}$$

$$R_{max} = P1_{max} + P2_{max} + P3_{max} + \dots + Pn_{max}$$

Где, R_{min} – означает минимальный риск развития данного явления.

R_{max} - максимальный риск развития данного явления. На основании проведенных расчётов устанавливается общий диапазон риска (R_{min}-R_{max}).

Ниже приведена прогностическая матрица в отношении формирования ДТЗ по факторам риска его развития (таблица 9).

Таблица 9

Интегрированная и прогностическая оценка показателей риска возникновения диффузно – токсического зоба

Группы факторов	Градации факторов	Основная группа n-36		Контрольная Группа n-20		Отношение правдоподобия	Диапазон Риска	
		абс.	P1	абс.	P2		min	max
		36	$P1=pi/n$	20	$P2=pi/n$		P	P
Пол	мужчины	9	0,25	7	0,35	0,71	0,71	2,08
	женщины	27	0,75	13	0,65	1,15		
Возраст	18-44 года	18	0,5	7	0,35	1,43	0,44	1,1
	45-59	14	0,39	8	0,4	0,98		
	60-79	4	0,11	5	0,25	0,44		
Анамнез	Стресс	17	0,47	4	0,20	2,35	1,26	2,35
	инфекция	7	0,19	3	0,15	1,27		
Прием воды	Из крана	29	0,81	11	0,55	1,47	0,42	1,45
	Бутилированная	7	0,19	9	0,45	0,42		
Курение у мужчин	Нет	2	0,06	3	0,15	0,4	1,47	9,5
	Есть	7	0,19	4	0,2	0,95		
ЧМТ	Нет	11	0,31	13	0,65	0,48	0,44	0,94
	Есть	25	0,69	7	0,35	1,97		
Общий балл							4,69	16,62

Как видно из таблицы 9, наибольшему риску формирования ДТЗ подвержены: женщины (Р_{инт}=2,08): по возрасту – лица из возрастной группы 18-44 года (Р_{инт}=1,1); лица, подверженные стрессу (Р_{инт}=2,35), употребляющие воду их крана (Р_{инт}=1,45), курящие мужчины (Р_{инт}=3,9), наличием в анамнезе черепно-мозговой травмы (ЧМТ) (Р_{инт}=0,94).

Таким образом интегрированный и прогностический анализ, показал, что ведущими факторами риска в возникновении ДТЗ являются: стресс (Ринт=4,45), курение (Ринт=3,9), наличие инфекции (Ринт=2,35), чаще развивается у женщин (Ринт=2,08), употребление воды из крана (Ринт=1,45), возраст от 18 до 44 лет (Ринт=1,1), наличие ЧМТ (Ринт=0,94).

После проведения расчетов показателей минимального и максимального риска формирования ДТЗ нами был определен расчет диапазона риска по всем вышеуказанным факторам. Для этого мы использовали следующий математический расчет:

В прогностических таблицах находим R_{min} по каждому фактору и суммируем их, та же тактика в отношении R_{max} . Так, согласно нашим данным, приведенным в таблицах, суммы минимальных (ΣR_{min}) и максимальных значений (ΣR_{max}) по всем факторам риска развития ДТЗ составили следующие диапазоны риска:

$$R_{min}=4,88$$

$$R_{max}=16,27$$

Диапазон риска возникновения ДТЗ находится в пределах 4,88-16,27. Следовательно, чем больше сумма R в результате воздействия комплекса факторов риска, тем выше риск развития ДТЗ.

Формирование групп риска проводится по 3 степеням риска: низкий, средний, высокий (таблица 10). Для каждой из этих групп проводится расчёт диапазона риска следующим образом:

Таблица 10

Расчет групп риска для формирования диффузно – токсического зоба

Степень риска	Расчет диапазона риска	Поддиапазоны
	Границы диапазона	
Низкий	$4,88+(16,27-4,88) \times 30:100=8,30$	4,88-8,30
Средний	$4,88+(16,27-4,88) \times 60:100=11,71$	8,31-11,71
Высокий	Больше или равно 11,72	11,72-16,27

Итак, диапазон риска возникновения ДТЗ составил от 4,88 до 16,27. Разделение на поддиапазоны позволило выделить пациентов с разной вероятностью риска при существующих факторах риска.

- низкий риск – от 4,88 до 8,30. У пациентов, попадающих в этот интервал, влияние факторов риска минимальное.

- средний риск – от 8,31 до 11,71 вероятность возникновения ДТЗ уже выше. Они должны находиться в центре внимания врачей.

- высокий риск – от 11,72 до 16,27. В этом поддиапазоне влияние факторов риска максимальное и пациенты, попавшие в него, имеют неблагоприятный прогноз для развития ДТЗ.

Методика проведение интегрированной оценки факторов риска облегчит комплексный подход к проблеме профилактики возникновения ДТЗ.

Практическое здравоохранение будет иметь возможность анализа клинических характеристик больного и на основе имеющихся данных, определить степень риска развития ДТЗ, спрогнозировать динамику его развития, и уже на ранних стадиях заболевания провести её профилактику.

В пятой главе диссертации «**Особенности клинического течения синдрома тиреотоксикоза среди кардиологических больных**» выявлены симптомы синдрома тиреотоксикоза и выделены среди пациентов с сердечно-сосудистыми симптомами.

Сбор клинического материала было проведено в течении 6 месяцев, в период от января до июля 2018 года, сбор материала был проведен в УФ РСНПМЦК в кабинете эндокринолога. Пациенты обратились за консультативной помощью. Осмотр пациентов было проведено совместно с эндокринологом филиала. Нами было проконсультированы 1150 пациентов, которые были направлены кардиологами с целью исключения заболеваний ЩЖ. Из них 993 (86,3%) женщин и 157 (13,7%) мужчины в возрасте от 18 до 61 лет. Среди обследованных у 71 (6,2%) пациентов были выявлены заболевания, протекающие с синдромом тиреотоксикоза. Длительность тиреотоксикоза составила в среднем $6,7 \pm 2,5$ лет. При анализе гормональных и иммунологических данных было выявлено у 24 (33,8%) больных диагностирован ДТЗ, смешанный токсический зоб у 11 (15,6%), токсическая аденома у 1 (0,14%), АмИТ у 7 (9,8%), ятрогенный тиреотоксикоз у 5 (8,0%), АИТ тиреотоксическая фаза у 23 (32,3%) пациентов. У остальных пациентов были диагностированы различные заболевания ЩЖ.

ДТЗ среди больных синдромом тиреотоксикоза составил 33,8%. Как видно из таблицы, большинство больных составляют женщины (70,8%), что совпадают с литературными данными. Основными клиническими симптомами ДТЗ явились: сердцебиение у 100%, снижение веса - у 89%, пучеглазие у 54%, раздражительность у 85%, боли в области сердца у 50%, тремор у 85%, зоб у 96% пациентов. Среди них, у 9 (37,5%) впервые выявленный ДТЗ, остальные пациенты получали лечение анти тиреоидными препаратами, рекомендованным эндокринологом по месту жительства в среднем $5,4 \pm 2,7$ лет. Средняя доза тиамазола составила $15,3 \pm 7,8$ мг/сут. Было выяснено, что многие пациенты не регулярно принимали анти тиреоидную терапию, что привело к декомпенсации и появлению вышеуказанных симптомов. С учетом того, что основными симптомами явились кардиологические симптомы, больные обратились к кардиологу в УФ РСНПМЦК.

Диагноз ДТЗ был верифицирован только на основании иммунологического маркера АТрТТГ наряду с тиреоидными гормонами и ТТГ.

Таблица 11

Показатели гормонального фона при диффузно – токсическом зобе в общей группе

	Контрольная группа (n=20)	Исследуемая группа (n=24)
FT3, pg/ml	0,8±0,3	7,57±1,0*
FT4, pg/ml	14,2±0,9	28,45±7,40*
ТТГ, mIU/ml	2,2±0,7	0,11±0,08*
АТрТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	6,1±0,91*
Анти ТПО, МЕ/л	20,6±3,4	73,3 ±11,3*

Как видно из таблицы 11, у пациентов FT3 и FT4 были повышены на 80 и 50%, соответственно. ТТГ был подавлен в среднем до 0,11±0,08 mIU/ml, АТрТТГ увеличен в среднем до 6,1±0,91 МЕ/л, что указывает на развития БГ. Также отмечается увеличение антиТПО, что часто сопровождается при ДТЗ.

По результатам гормонального фона больные были разделены на 2 группы: с манифестной формой тиреотоксикоза 7 пациента (29,2%) и субклинической формой у 17 больных (70,8%). Показатели гормонального фона при манифестном тиреотоксикозе были следующими - уровни FT3 и FT4 составили 6,93±1,0 pg/ml и 28,0±7,3 pg/ml соответственно, а уровень ТТГ был достоверно снижен по отношению к контролю и составил 0,15±0,72 pg/ml, при субклиническом тиреотоксикозе FT3 и FT4 составили 3,54±0,29 pg/ml и 16,1±3,0 pg/ml, уровень же ТТГ был достоверно снижен и составил 0,12±0,04. Уровень АТрТТГ составил при субклиническом тиреотоксикозе 3,67±0,51 МЕ/л, а при манифестном – 7,4±1,23 МЕ/л. Уровни показателей антиТПО были соответственно 69,1±10,2 и 79,3±12,3 МЕ/л (таблица 12).

Таблица 12

Показатели гормонального фона при диффузно – токсическом зобе в различных клинических группах

	Контрольная группа (n=20)	Субклинический тиреотоксикоз (n=7)	Манифестный тиреотоксикоз (n=17)
FT3, pg/ml	0,8±0,3	3,54±0,29*	6,93±1,0*,**
FT4, pg/ml	14,2±0,9	16,1±3,0	28,0±7,3*,**
ТТГ, mIU/ml	2,2±0,7	0,13±0,07*	0,11±0,72*
АТрТТГ, МЕ/л	0,3±0,02	3,67±0,51 **	7,4±1,23 *,**
Анти ТПО, МЕ/л	20,6±3,4	69,1 ±10,2 *	79,3±12,3*

Таблица 13

Объем щитовидной железы у изучаемых больных

	Контроль, n=20	Мужчины, n=6	Женщины, n=18
Объем ЩЖ, мл	16,47±4,7	37,9±4,0*	30,3±7,3*

Как видно из таблицы 13, у пациентов с диффузно – токсическим зобом ЩЖ увеличен как у мужчин, так и у женщин по отношению к контролю.

У 1-го пациента была выявлена тиреотоксическая аденома по клинико-инструментальным, гормональным данным, а также скintiграфии щитовидной железы, который был проведен в РСНПМЦ эндокринологии.

Пациенту была назначена анти тиреоидная терапия, так тиамазол был назначен в дозе 30 мг/сут, также назначены β -адреноблокаторы, успокоительные препараты и пациент был направлен к хирургу для радикального решения этой проблемы, тиреоидэктомии.

При анализе анамнеза больных с АмИТ выяснено, что все пациенты в течении в среднем $3,4 \pm 1,0$ лет принимают амиодарон в средней дозе $350,6 \pm 23,8$ мг/сут по рекомендациям кардиолога. Препарат был назначен с целью антиаритмической терапии, предварительно не обследовав структурное и функциональное состояние ЩЖ. Пациенты отмечали появление и нарастание симптомов гипертиреоза при длительном приеме, более 3 лет, амиодарона. Известно, что развитие АмИТ зависит не только от дозы, но и длительности приема амиодарона. Пациенты отметили, что многие симптомы появились на фоне приема амиодарона. АмИТ чаще развивается в йоддефицитных регионах. Выделяют АмИТ 1 типа и АмИТ 2 типа (деструктивный тиреоидит). В связи с повышенной смертностью и тяжестью течения пациенты с АмИТ должны рассматриваться как экстренные, особенно пожилые и/или пациенты со сниженной левожелудочковой функцией. Рекомендуется тотальная тиреоидэктомия у пациентов с АмИТ ухудшением кардиальной функции или тяжелой предшествующей сердечной болезнью, а также пациенты у которых тиреотоксикоз резистентен к терапии. Это решение принимается мультидисциплинарной командой, состоящей из эндокринолога, кардиолога, анестезиолога и хирурга с большим опытом операций на ЩЖ.

Необходимо продолжить прием амиодарона при жизнеугрожающих аритмиях и у пациентов с критическим заболеванием и плохим прогнозом; у пациентов при АмИТ 2 при аритмиях, не угрожающих жизни лекарство можно продолжить, но это может ассоциироваться с удлинением периода необходимого для достижения эутиреоза и, возможно, высоким риском рецидива. Решение продолжить или приостановить амиодарон должно быть индивидуализировано увязанного с кардиологической стратификацией риска и приниматься совместно кардиолога и эндокринолога.

Анти тиреоидные препараты для лечения большинства случаев АмИТ I. В связи с тем, что загруженная йодом ЩЖ резистентна к анти тиреоидным препаратам и применение 4-6 недельного курса перхлората натрия в дозах, не превышающих 1 г/день может быть полезной в ускорении контроля гипертиреоза.

Рекомендуются глюкокортикоиды орально как первую линию лечения АмИТ II со средней степенью тяжести тиреотоксикоза. Решение о лечении мягких или субклинических форм должно приниматься с учетом состояния сердечно-сосудистого состояния в тесном контакте с кардиологом.

У пациентов с АмИТ II с критическим течением можно проводить тиреоидэктомию по жизненным показаниям. Тиреоидэктомия по жизненным показаниям может быть рассмотрена и у пациентов с АмИТ I, и смешанной/неопределенной форм.

Анализ данных пациентов с ятрогенным тиреотоксикозом показал, что все женщины (100%) в течении длительного времени принимали тиреоидные препараты в комбинации с препаратом йода. Так, средняя доза левотироксина составила $105,8 \pm 28,9$ мкг/сут, а калия йодида $148,4 \pm 22,6$ мкг/сут (100-200мкг). При анализе данных УЗИ щитовидной железы этих женщин выявлено, что до приема препаратов у 2 женщин выявлен узловой зоб, у 3 - эхокартина диффузного зоба. Со слов, после прохождения УЗИ щитовидной железы женщинам, предварительно не обследовав тиреоидный статус, было назначено вышеуказанная терапия. При обследовании гормонального фона у 1 женщины ТТГ был в пределах низкой границы нормы, хотя были все симптомы тиреотоксикоза, у 4 женщин ТТГ был подавлен в среднем до $0,14 \pm 0,08$ mIU/ml, содержание иммунологических маркеров - антиТПО и АТрТТГ были в пределах нормы.

Таким образом, выяснилось, что многие пациенты с ДТЗ из-за сердечно-сосудистых изменений, в дебюте заболевания обращаются к кардиологам (37,5% впервые выявленный ДТЗ). Кардиологи для исключения синдрома тиреотоксикоза отправляют этих пациентов на консультацию к эндокринологом. Из 1150 пациентов, у 71 пациентов (6,2%) были выявлены заболевания, протекающие с синдромом тиреотоксикоза. При анализе гормональных и иммунологических данных было выявлено у 24 (33,8%) больных диагностирован ДТЗ. Большинство больных составляют женщины - 70,8%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При анализе 697 амбулаторных карт ОЭД с патологией ЩЖ за 2014-2019 гг. было впервые выявлено: 25,5% больных с синдромом тиреотоксикоза. Из них у 61,2% ДТЗ, смешанный токсический зоб у 13,5%, токсическая аденома у 25,3% среди всех патологий ЩЖ.

2. При неэффективности медикаментозного лечения лишь 39,2% больным была произведена тиреоидэктомия. После операции всего лишь 53,5% получали ЗГТ левотироксином в расчете дозы $1,2 \pm 0,5$ мкг/вес в сутки, которые полностью не были компенсированы. Остальные 46,5% больные не явились на повторные осмотры врача – низкая комплаентность. Также 19 пациентов (37,2%) в течении 2 и более лет принимают неадекватные дозы анти тиреоидные препараты, несмотря на отсутствия положительной динамики. Для улучшения положения диагностики и лечения синдрома тиреотоксикоза в Хорезмской области рекомендуется постоянная разъяснительная работа с больными, проведения ряда семинаров для врачей.

3. При проведении эпидемиологического исследования 58,1% населения 3-х районов Хорезмской области страдают, заболеваниями ЩЖ. В Янгибазарском – 61,6%, Багатском районе 60% и в Ургенчском районе – 52,8%. 90% беременных и лактирующих женщин не принимают препараты калий йодида с профилактической целью.

4. Синдром тиреотоксикоза впервые выявили в 4,4% случаев. Из них 27 человек (39%) в Багатском районе, 23 человек (36%) – в Ургенчском и 17 человек (25%) – в Янгибазарских районах. ДТЗ составляет 4% случаев и наибольшее число случаев ДТЗ (4,2% случаев) встречается в Багатском районе ХО. При этом, заболеваемость ДТЗ в Хорезмской области составила 0,87% (1 человек на 10000 населения). В Багатском районе отмечается большее число больных с ДТЗ в стадии субклинического тиреотоксикоза, что составляет 75%, в том случае, когда в Ургенчском и Янгибазарском районах – 58,3 и 66,7% соответственно. Манифестный тиреотоксикоз диагностирован в Багатском районе в 25% случаев, в Ургенчском – 41,7% и в Янгибазарском районе – 33,3%. Во всех группах отмечается повышение уровня титра АТрТТГ.

5. Интегрированный и прогностический анализ показал, что ведущими факторами риска в возникновении ДТЗ являются: стресс (Ринт=4,45), курение (Ринт=3,9), наличие инфекции (Ринт=2,35), чаще развивается у женщин (Ринт=2,08), употребление воды из крана (Ринт=1,45), возраст от 18 до 44 лет (Ринт=1,1), наличие черепно – мозговой травмы (Ринт=0,94).

6. Выяснилось, что многие пациенты с ДТЗ с сердечно-сосудистой патологией, в дебюте заболевания обращаются к кардиологу (37,5% впервые выявленный ДТЗ). При анализе гормональных и иммунологических данных пациентов кардиологического диспансера было выявлено: у 24 (33,8%) больных диагностирован ДТЗ, смешанный токсический зоб у 11 (15,6%), токсическая аденома у 1 (0,14%), АИТ тиреотоксическая фаза у 23 (32,3%), пациентов, амиодарониндуцированный тиреотоксикоз у 7 (9,8%), ятрогенный

тиреотоксикоз у 5 (8,0%). Диагноз ДТЗ был верифицирован только на основании иммунологического маркера АТрТТГ наряду с тиреоидными гормонами и ТТГ. По результатам гормонального фона больные были разделены на 2 группы: с манифестной формой тиреотоксикоза 7 пациента (29,2%) и субклинической формой у 17 больных (70,8%).

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

KHAYITBOEVA KOMILA KHUJAYAZOVNA

**OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIFFUSE –
TOXIC GOITER (GRAVES' DISEASE)**

14.00.03 – Endocrinology

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

TASHKENT–2021

Subject of dissertation (PhD) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for the NoB2018.2.PhD/Tib617

The dissertation was made at Tashkent medical academy and Urgench branch of Tashkent medical academy.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.rscs.uz) and on the Information and Educational Portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific advisor: **Ismailov Saydiganikhodja Ibragimovich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Petunina Nina Aleksandrovna**
Doctor of Medical Sciences, professor, Corresponding Members of the RAS
Khalimova Zamira Yusufovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Lead organization: **Center for the development of professional qualification of medical workers**

The defense of the dissertation will be held on «___» _____ 2021 at ___ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Toshkent Medical Academy (Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109, Tashkent. Tel/Fax (+99871)15078-14, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent Medical Academy (registration under No_____). Address 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel/Fax (+99871) 150-78-25).

The abstract of the dissertation was distributed on «___» _____ 2021.

(Registry records No.____ dated _____ 2021).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

D.A. Nabieva

Scientific secretary of the Scientific Council on award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Dotcent

D.K. Najmutdinova

Deputy chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (PhD) dissertation)

The aim of the research is to study the incidence of diffuse-toxic goiter among the population living in the Khorezm region, risk factors for the development of DTG and to assess the quality of life of patients depending on the therapy received.

The tasks of the research are:

to study the frequency of occurrence of diffuse-toxic goiter among pathologies of the thyroid gland in the Khorezm region;

analysis of the performed antithyroid therapy depending on the duration of the diffuse-toxic goiter;

to study the epidemiology of iodine deficiency diseases in the Khorezm region (Bagat, Yangibazar and Urgench districts) in accordance with international standards and highlight among them diffuse - toxic goiter;

to study the etiopathogenetic factor in the development of this disease, an integral assessment of the risk factors for the development of diffuse-toxic goiter;

to identify diffuse-toxic goiter among patients who applied for advice to the Urgench branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology.

The object of the research were 169 patients with diffuse toxic goiter, who were selected among 339 patients with thyrotoxicosis syndrome. Outpatient records were studied and 697 people were examined in the Khorezm regional endocrinological dispensary, in an epidemiological study, 1521 people were examined and examined in 3 districts (Bagat, Yangibazar and Urgench) of the Khorezm region, and also examined in the Urgench branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology - 1150 people.

Scientific novelty of the research consists of the following:

indicators for diffuse-toxic goiter of the activity of the thyroid gland, in particular, antibodies to thyroid-stimulating hormone, FT4, FT3, ATrTTG, anti-TPO in the blood, as well as subjective assessments such as assessing mental state and quality of life are correlated;

timely selection of surgical treatment for patients with diffuse toxic goiter and appropriate postoperative replacement therapy with levothyroxine has a positive effect on the physical and mental components of the patients' quality of life;

improved target system for early diagnosis and prevention of cardiovascular diseases in patients with diffuse-toxic goiter in the primary system and in the hospital;

on the basis of the correlation of the results of a 6-year retrospective analysis with the diagnosis of diffuse toxic goiter and the indicators of treatment of complicated and uncomplicated forms of the disease, the relationship was substantiated.

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study to improve the diagnosis and treatment of Graves' disease:

developed on the basis of scientific data on the treatment of Graves' disease and approved the methodological recommendation "Method of treating Graves'

disease" (certificate of the Ministry of Health No. 8n-r/687 dated December 31, 2020). The recommendations proposed have improved the early identification of aspects in populations with diffuse toxic goiter;

the obtained scientific results on improving the quality of drug treatment of patients with diffuse - toxic goiter have been introduced into the practice of health care, in particular, in the Urgench regional medical association, the Khorezm regional endocrinological dispensary (certificate of the Ministry of Health No. 08-09/6562 dated June 23, 2021). The introduction of research results by improving the drug therapy of diffuse - toxic goiter made it possible to shorten the rehabilitation period with an earlier recovery of the quality of life indicators.

Publication of research results. On the topic of the thesis published 12 scientific papers, including 6 journal articles, 4 of which are national and 2-in foreign journals, recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publication of the main scientific results of dissertations.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, summary, conclusions, practical recommendations, and quoted literature list. The volume of text material is 120 pages.

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

I бўлим (I часть; part I)

1. Хайитбоева К.Х. Гипертиреоз (Обзор литературы) // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2016. – №6. – С. 56-59. (14.00.00. №3)

2. Ismailov S.I., Khayitboyeva K.Kh. Problems of diagnostics and treatment of diffuse – toxic goiter (Graves' disease) // Vestnik of Saint Petersburg university. Medicine. – Sankt - Peterburg, 2019. – No. 2(14). – pp. 98-104. (23.00.00. №16)

3. Исмаилов С.И., Рузибаев Р.Ю., Хайитбоева К.Х., Сапаев Д.Ш. Изучение прогностических факторов риска развития диффузно-токсического зоба в Хорезмской области // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2020. – №4. – С. 66-70. (14.00.00. №13)

4. Исмаилов С.И., Хайитбоева К.Х. Исследования качества жизни пациентов с диффузно-токсическим зобом // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2020. – № 5(122). – С. 51-56. (14.00.00. №19)

5. Ismailov S.I., Khayitboyeva K.Kh, Ruzibaev R.Yu., Sapaev D.Sh. Health Quality Assessment of Patients with Toxic-Diffuse Goiter // Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. – India, 2020. Vol. 14, No. 4. – pp. 7388-7394. (Scopus)

6. Исмаилов С.И., Хайитбоева К.Х., Сапаев Д.Ш. Изучение интегральной оценки факторов риска диффузно – токсического зоба в Харезмской области // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2021. – №1. – С. 49-53. (14.00.00. №3)

II бўлим (II часть; part II)

7. Хайитбоева К.Х., Исмаилов С.И., Юсупова М.А., Сапаев Д.Ш., Мухтарова Ш.Ш. Способ лечения болезни Грейвса // Методические рекомендации. – Ташкент, 2021. – С. 29.

8. Хайитбоева К.Х. Трудности ранней диагностики тиреоидной патологии // Материалы 72 – й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». Проблемы биологии и медицины. 11-12 мая 2018 г. №2.1(101). – Самарканд, Узбекистан, - С. 165.

9. Хайитбоева К.Х. Диффуз – токсик бўқоқнинг ташхиси ва давоси // Материалы 72 – й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». Проблемы биологии и медицины. 11-12 мая 2018 г. №2.1(101). – Самарканд, Узбекистан, - С. 184.

10. Исмаилов С.И., Хайитбоева К.Х. Диффуз – токсик бўқоқ билан касалланган беморларни даволаш жараёнида гормонлар алмашинувини

ўзгариши // Республика илмий – амалий анжумани материаллари «Метаболик синдром – муаммолар, ечимлар», 20 май 2019 г. – Урганч, Ўзбекистон. – Б. 224.

11. Хайитбоева К.Х. Анализ качества жизни пациентов с диффузно - токсическим зобом (болезнь Грейвса) // II Международное книжное издание стран Содружества Независимых Государств «Лучший Молодой Ученый - 2020», 28 сентября 2020 г. – Нур-Султан, Казахстан. – С. 52-56.

12. Исмаилов С.И., Хайитбоева К.Х., Сапаев Д.Ш. Оценка прогностических факторов риска развития диффузно-токсического зоба в Хорезмской области // материалы международной научно-практической конференции «Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины». Журнал кардиореспираторных исследований. 26 марта 2021 г. №SI 1.1. – Самарканд, Узбекистан, - С. 138.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририясида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100 нусха. Буюртма № 181.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.