

УДК: 616.379-008.64:614.2(575.1)

## «ПАРАДОКС ОХВАТА» В МАССОВОМ СКРИНИНГЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ В УЗБЕКИСТАНЕ (2024)



Хамракулов Азизбек Хайрулло угли<sup>1</sup>, Фахрутдинова Севара Сражитдиновна<sup>2</sup>, Алиева Анна Валерьевна<sup>2</sup>  
1 - Отдел специализированной медицинской помощи, министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова МЗ РУз, Ташкент

## «ҚАМРОВ ПАРАДОКСИ» 2-ТИП ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БЎЙИЧА ОММАВИЙ СКРИНИНГДА: ЎЗБЕКИСТОНДА АНИҚЛАНИШ КЎРСАТКИЧЛАРИ ПРЕДИКТОРЛАРИНИНГ МИНТАҚАЛАРАО РЕГРЕССИОН ТАҲЛИЛИ (2024)

Хамрокулов Азизбек Хайрулло ўғли<sup>1</sup>, Фахрутдинова Севара Сражитдиновна<sup>2</sup>, Алиева Анна Валерьевна<sup>2</sup>

1 - Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Ихтисослаштирилган тиббий ёрдам бўлими, Тошкент ш.;

2 - ЎзР ССВ академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент ш.;

## "COVERAGE PARADOX" IN MASS SCREENING FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS: AN INTERREGIONAL REGRESSION ANALYSIS OF DETECTION-RATE PREDICTORS IN UZBEKISTAN (2024)

Khamrakulov Azizbek Khairullo ugli<sup>1</sup>, Fakhrutdinova Sevara Srajitdinovna<sup>2</sup>, Aliyeva Anna Valeryevna<sup>2</sup>

1 - Department of Specialized Medical Care of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Academician Yo.Kh. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [sevarahon.sn@gmail.com](mailto:sevarahon.sn@gmail.com)

**Резюме.** Долзарблиги. Сурункали 2-тип қандли диабет (ҚД2) бўйича аҳоли скринингининг самарадорлиги анъанавий равишда мақсадли аҳоли қамрови кўрсаткичи орқали баҳоланади. Бироқ қамров билан касалликни аниқлаш самарадорлиги ўртасидаги боғлиқлик чизикли эмас: контингентни олдиндан хавф бўйича стратификация қилмасдан қамровни кенгайтириш аниқланиш самарадорлигини ошириш ўрнига, аксинча, пасайтириш мумкин - мазкур ҳодиса мақолада «қамров парадокси» деб номланади. Мақсад. 2024 йил учун Ўзбекистон Республикасининг 14 та минтақаси маълумотлари асосида ҚД2 аниқланиш даражаси ва NNS (бир ҳолатни аниқлаш учун текширилиши лозим бўлган шахслар сони) кўрсаткичларининг минтақавий предикторлари бўйича регрессион таҳлил ўтказиш ҳамда амалдаги ПП-102 миллий скрининг дастури мисолида «қамров парадокси» гипотезасини статистик жиҳатдан тасдиқлаш. Материал ва усуллар. Мамлакатнинг барча 14 та маъмурий минтақаси даражасида, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2024 йил учун ҚД2 скрининги бўйича расмий йиғма маълумотлари асосида экологик кўндаланг тадқиқот ўтказилди. Боғлиқ ўзгарувчилар: ҚД2 аниқланиш даражаси (%) ва NNS. Мустақил ўзгарувчилар: скрининг қамрови (%), лаборатория қамрови (%), текширилганлар орасида предиабет улуши (%). Пирсон корреляция таҳлили, гетероскедастикликка чидамли (НСЗ) стандарт хатоликлар билан кўп ўзгарувчи чизикли регрессия, AIC мезони бўйича модель танлаш, leave-one-out (LOO) усули билан барқарорликни текшириш ва минтақавий динамика типологияси учун k-ўртача усулида кластер таҳлили қўлланилди. Натижалар. Скрининг қамрови ҚД2 аниқланиш даражаси билан статистик жиҳатдан ишончли салбий боғлиқликка эга ( $r=-0,83$ ;  $p<0,001$ ), NNS билан эса мусбат, бироқ статистик жиҳатдан ишончли бўлмаган боғлиқликка эга ( $r=+0,49$ ;  $p=0,075$ ). Предиабет улуши аниқланиш даражаси билан мусбат боғлиқ ( $r=+0,54$ ;  $p=0,046$ ). Аниқланиш даражаси учун парсимоник регрессия модели минтақалараро ўзгарувчанликнинг катта қисмини тушунтиради ( $R^2=0,765$ ; тузатилган  $R^2=0,722$ ;  $AIC=34,58$ ), иккала предиктор ҳам (қамров ва предиабет улуши) LOO итерацияларининг 100% ида барқарор. Кластер таҳлили 2023–2024 йиллар учун минтақавий динами-

канинг учта турини аниқлади: тизимли яхшиланиш (7 минтақа), аралаш динамика (4 минтақа) ва самарадорликнинг тизимли пасайиши (3 минтақа). Хулоса. ПП-102 дастури доирасида максимал скрининг қамрови ҚД2нинг максимал аниқланишини таъминламайди - аксинча, ишончли тескари боғлиқлик аниқланди. Скрининг самарадорлигининг асосий предиктори - хавфни стратификация қилиш сифатининг билвосита кўрсаткичи сифатида предиабет улушидир. Лаборатория босқичига танлашнинг хавф-йўналтирилган моделига ўтиш методологик жиҳатдан асосланган ва бирламчи тиббий-санитария ёрдами инфратузилмаси доирасида амалга оширилиши мумкин; унинг иқтисодий самарадорлигини муқдорий баҳолаш алоҳида фармакоиқтисодий тадқиқотни талаб қилади.

**Калим сўзлар:** 2-тип қандли диабет скрининги, қамров парадокси, текширув учун зарур шахслар сони, регрессион таҳлил, хавфни стратификация қилиш, бирламчи тиббий-санитария ёрдами, Ўзбекистон.

**Abstract.** Background. The effectiveness of population-based type 2 diabetes mellitus (T2DM) screening programmes is traditionally assessed through coverage of the target population. However, the relationship between coverage and detection performance is nonlinear: expanding coverage without prior risk stratification of the tested contingent may paradoxically reduce, rather than improve, detection effectiveness - a phenomenon referred to in this study as the "coverage paradox." Aim. To perform a regression analysis of regional predictors of T2DM detection rate and the number needed to screen (NNS) using data from 14 regions of the Republic of Uzbekistan for 2024, and to statistically verify the "coverage paradox" hypothesis in the context of the national screening programme PP-102. Material and methods. An ecological cross-sectional study was conducted at the level of all 14 administrative regions of the country, using official aggregated data from the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on T2DM screening for 2024. Dependent variables: T2DM detection rate (%) and NNS. Independent variables: screening coverage (%), laboratory coverage (%), and the proportion of prediabetes among those examined (%). Pearson correlation analysis, multiple linear regression with heteroskedasticity-consistent (HC3) standard errors, Akaike information criterion (AIC)-based model selection, leave-one-out (LOO) stability testing, and k-means cluster analysis of regional dynamics were applied. Results. Screening coverage was significantly negatively correlated with T2DM detection rate ( $r=-0.83$ ;  $p<0.001$ ) and positively, but not significantly, correlated with NNS ( $r=+0.49$ ;  $p=0.075$ ). The proportion of prediabetes was positively correlated with detection rate ( $r=+0.54$ ;  $p=0.046$ ). The parsimonious regression model for detection rate explained a substantial share of interregional variance ( $R^2=0.765$ ; adjusted  $R^2=0.722$ ;  $AIC=34.58$ ), with both included predictors (coverage and prediabetes proportion) stable across 100% of LOO iterations. Cluster analysis identified three types of regional dynamics for 2023–2024: systematic improvement (7 regions), mixed dynamics (4 regions), and systematic decline in performance (3 regions). Conclusion. Under the PP-102 programme, maximal screening coverage does not translate into maximal T2DM detection - on the contrary, a significant inverse relationship was found. The proportion of prediabetes among those examined is a key predictor of screening performance, serving as a proxy marker of risk-stratification quality. A shift toward a risk-based model for selecting individuals for the laboratory testing stage appears methodologically justified and feasible within the existing primary care infrastructure; its economic effectiveness requires a dedicated pharmacoeconomic evaluation.

**Keywords:** type 2 diabetes screening, coverage paradox, number needed to screen, regression analysis, risk stratification, primary health care, Uzbekistan.

**Введение.** Сахарный диабет 2 типа (СД2) остаётся одной из ведущих медико-социальных проблем современного здравоохранения: значительная часть случаев заболевания на момент выявления уже сопровождается субклиническими сосудистыми осложнениями, а существенная доля пациентов длительное время остаётся недиагностированной в силу бессимптомного течения гипергликемии на ранних стадиях. Раннее выявление СД2 и предиабета традиционно рассматривается как ключевой инструмент снижения бремени осложнений, а практической формой его реализации служат программы популяционного скрининга. Классические принципы организации скрининговых программ, сформулированные Wilson и Jungner ещё в 1968 году [1], остаются методологической основой большинства современных национальных программ, включая требование к достаточной распространённости заболевания в целевой популяции и приемлемому соотношению пользы и издержек тестирования.

Показателем, которым традиционно оценивается результативность скрининговых программ

на административном уровне, служит охват целевой популяции - доля лиц, фактически прошедших обследование среди подлежащих ему. Такой подход интуитивно понятен и удобен для мониторинга, однако он имплицитно предполагает, что вся тестируемая популяция обладает сопоставимым априорным риском заболевания. Данное допущение выполняется далеко не всегда: при тотальном, не стратифицированном по риску охвате в выборку для лабораторного тестирования неизбежно попадают лица с низкой претестовой вероятностью СД2, что снижает положительную прогностическую ценность теста (positive predictive value, PPV - долю истинно положительных результатов среди всех положительных результатов теста) и увеличивает число лиц, которых необходимо обследовать для выявления одного случая заболевания (number needed to screen, NNS) [2]. Математически данная закономерность является прямым следствием теоремы Байеса: при снижении претестовой распространённости заболевания в тестируемой популяции PPV убывает независимо от чувствительности и специфичности исполь-

зуемого теста [3]. Именно этот эффект, обозначаемый в настоящей работе как «парадокс охвата» (coverage paradox), составляет содержательное ядро исследования: расширение формального охвата скринингом без предварительной риск-стратификации может парадоксальным образом снижать, а не повышать эффективность выявления заболевания.

Осознание данной закономерности лежит в основе перехода ведущих международных руководств к риск-ориентированной модели скрининга СД2. Целевая группа скрининга USPSTF (2021) ограничивает обследование лицами 35–70 лет с избыточной массой тела или ожирением [4]; руководство NICE PH38 предусматривает предварительную оценку риска с помощью валидированных опросников до направления на лабораторное тестирование [5]; актуальные стандарты Американской диабетической ассоциации (ADA, 2024) также подчёркивают приоритет таргетированного тестирования лиц с факторами риска над тотальным обследованием популяции [6]. Аналогичный принцип двухэтапного отбора - анкетный скрининг факторов риска с последующим лабораторным тестированием только у лиц повышенного риска - реализован в национальных инструментах риск-оценки: канадском CANRISK, австралийском AUSDRISK и в программе NHS Health Check в Великобритании; эти инструменты подробно рассматриваются в разделе «Обсуждение».

Опыт организации скрининга СД2 в Республике Узбекистан за последнее десятилетие включает как отдельные пилотные исследования эффективности различных сценариев отбора контингента, выполненные на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии им. академика Ё.Х. Тўракулова [7, 8], так и последующий переход к общенациональной программе тотального обследования взрослого населения. Действующая программа ПП-102 предусматривает всеобщий охват возрастной группы 40 лет и старше. Более ранние узбекистанские исследования уже указывали на существенные различия в результативности скрининга при разных критериях включения контингента: расширение числа критериев отбора (например, сочетание возрастного порога с наличием артериальной гипертензии и ожирения) повышало долю выявленных случаев СД2 почти вдвое по сравнению с единственным возрастным критерием при сопоставимых объёмах тестирования [7, 8]. Настоящая работа развивает эту линию исследований, но использует принципиально иной аналитический подход: не сравнение заранее заданных сценариев скрининга в рамках специально организованного исследования, а статистический анализ естественной вариации показателей между регионами страны в рамках уже реализуе-

мой общенациональной программы. Поскольку уровень охвата скринингом в 2024 году существенно варьировал между регионами Узбекистана (от 77,7% до 100,1%), возникла возможность для «натурного» межрегионального анализа связи охвата с показателями результативности выявления заболевания.

Научная новизна настоящего исследования заключается в том, что гипотеза «парадокса охвата» впервые проверяется не на данных контролируемых испытаний или ретроспективном моделировании альтернативных сценариев отбора, а на официальных агрегированных показателях действующей общенациональной скрининговой программы, с применением множественного регрессионного анализа, устойчивого к гетероскедастичности (HC3-коррекция), и проверки устойчивости результатов методом последовательного исключения регионов (leave-one-out, LOO). Дополнительным элементом новизны является кластерный анализ региональной динамики показателей за два последовательных года, позволяющий разграничить регионы с системным улучшением, смешанной динамикой и ухудшением результативности скрининга при сохранении или расширении охвата - то есть перейти от статической констатации связи к содержательной типологии региональной практики.

Цель настоящей работы - провести регрессионный анализ региональных предикторов выявляемости СД2 и показателя NNS на данных 14 регионов Республики Узбекистан за 2024 год и статистически верифицировать гипотезу «парадокса охвата» применительно к действующей национальной программе скрининга.

**Материалы и методы исследования.** Выполнено экологическое (агрегированное) поперечное исследование (ecological cross-sectional study), единицей анализа в котором выступает не отдельный пациент, а административный регион Республики Узбекистан. В анализ включены все 14 регионов страны, отчитывающихся по программе скрининга СД2 самостоятельно: Республика Каракалпакстан, 12 областей и город Ташкент. Такой охват соответствует полной генеральной совокупности административных единиц верхнего уровня Республики Узбекистан за отчётный период, поэтому выборочного отбора регионов не производилось - в анализ включены данные по всем без исключения субъектам, представившим отчётность за 2024 год, что исключает систематическую ошибку отбора на уровне единиц анализа.

Первичным источником послужили официальные сводные отчётные данные Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по итогам реализации программы массового скрининга СД2 (ПП-102) за 2024 год, агрегированные на

уровне регионов. Для расчёта показателей региональной динамики ( $\Delta$  выявляемости и  $\Delta$  NNS) дополнительно использованы аналогичные сводные данные за 2023 год. Отчётные показатели включали абсолютное число лиц, подлежащих скринингу, фактически прошедших анкетирование и осмотр, направленных на лабораторное определение глюкозы, а также число новых случаев СД2 и предиабета, выявленных по результатам обследования.

В качестве зависимых переменных рассматривались выявляемость СД2, рассчитываемая как отношение числа новых случаев СД2 к числу лиц, которым была измерена глюкоза, умноженное на 100%, и показатель NNS (number needed to screen - число нуждающихся в обследовании), рассчитываемый как отношение числа лиц с измеренной глюкозой к числу новых случаев СД2 и содержащий, сколько человек необходимо протестировать для выявления одного нового случая заболевания. В качестве независимых переменных использованы: охват скринингом - отношение числа лиц, фактически прошедших скрининг, к числу подлежащих ему, умноженное на 100%; лабораторное покрытие - отношение числа лиц с измеренной глюкозой к числу прошедших скрининг, умноженное на 100% (отражает долю обследованных, доведённых до лабораторного этапа диагностики); доля предиабета - отношение числа лиц с впервые выявленным предиабетом к числу лиц с измеренной глюкозой, умноженное на 100%, рассматриваемая в работе как косвенный (проху) индикатор качества риск-таргетирования контингента, направляемого на лабораторное тестирование.

На первом этапе выполнен корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) и двустороннего критерия значимости для каждой пары «независимая переменная - зависимая переменная»; выбор коэффициента Пирсона, а не непараметрических альтернатив, обоснован отсутствием выраженных выбросов и приемлемым соответствием распределений переменных нормальному закону при визуальной проверке (Q-Q графики) на выборке из 14 наблюдений, что также учитывалось при последующей интерпретации результатов с осторожностью, свойственной анализу малых выборок.

На втором этапе для каждой из зависимых переменных построена множественная линейная регрессия. Поскольку объём выборки ( $n=14$ ) существенно ограничивает число переменных, которые можно включить в модель без риска переобучения, применён парсимоничный подход: из содержательно обоснованного набора предикторов выбиралась модель с наилучшим соотношением объяснённой дисперсии и сложности по информационному критерию Акаике (Akaike

Information Criterion, AIC - критерий, отражающий баланс между качеством подгонки модели и числом её параметров, при котором более низкое значение соответствует предпочтительной модели) [12]. Поскольку при малом числе наблюдений на уровне агрегированных региональных показателей нельзя исключить гетероскедастичность остатков (неравномерность дисперсии ошибки между регионами разного размера популяции), стандартные ошибки коэффициентов регрессии рассчитывались с использованием состоятельной к гетероскедастичности ковариационной матрицы типа HC3 (heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator - вариант, обладающий наилучшими свойствами в малых выборках) [11], что делает выводы о статистической значимости коэффициентов более консервативными и надёжными по сравнению с классической OLS-оценкой стандартных ошибок.

Устойчивость регрессионных коэффициентов дополнительно проверялась методом последовательного исключения наблюдений (leave-one-out, LOO): на каждой итерации один из 14 регионов исключался из выборки, модель переобучалась на оставшихся 13 наблюдениях, и фиксировалось направление (знак) коэффициента при каждом предикторе; доля итераций, в которых знак коэффициента сохранялся неизменным, интерпретировалась как показатель устойчивости эффекта к влиянию отдельных регионов и использовалась как дополнительный, более консервативный критерий надёжности находки, чем формальная статистическая значимость на полной выборке.

Наконец, для выявления типологии регионов по характеру динамики показателей скрининга применён кластерный анализ методом  $k$ -средних ( $k$ -means) с заданным числом кластеров  $k=3$ ; в качестве кластеризующих признаков использовались абсолютные изменения выявляемости и NNS в 2024 году по сравнению с 2023 годом ( $\Delta$  выявляемости,  $\Delta$  NNS). Выбор трёхкластерного решения обоснован содержательно - необходимостью разграничить регионы с однонаправленным улучшением обоих показателей, регионы со смешанной (разнонаправленной) динамикой и регионы с однонаправленным ухудшением, что соответствует апостериорной интерпретируемости результата для целей управления программой.

Уровень статистической значимости для всех процедур установлен как  $p<0,05$ . Все расчёты выполнены на языке программирования Python (версия 3.10 и выше) с использованием библиотек pandas (обработка данных), scipy (корреляционный и статистический анализ) и statsmodels (регрессионный анализ с HC3-коррекцией).

**Результаты исследования.** Результаты корреляционного анализа связи независимых пе-

ременных с выявляемостью СД2 и показателем NNS обобщены в таблице 1. Наиболее выраженной и статистически значимой оказалась отрицательная связь между охватом скринингом и выявляемостью СД2 ( $r=-0,83$ ;  $p<0,001$ ): в регионах с более высоким уровнем формального охвата целевой популяции доля новых случаев СД2 среди обследованных оказывается ниже. Эта закономерность прямо соответствует теоретическому механизму «парадокса охвата», изложенному во введении: расширение тестируемой популяции без предварительной риск-стратификации снижает среднюю претестовую вероятность заболевания в выборке и, соответственно, долю положительных находок.

Показатель NNS демонстрирует симметричную по направлению, но статистически более слабую связь с охватом скринингом ( $r=+0,49$ ;  $p=0,075$ ): в регионах с более широким охватом на выявление одного случая СД2 в среднем затрачивается больше тестов, однако при заданном объеме выборки ( $n=14$  регионов) эта связь не достигает общепринятого порога статистической значимости  $p<0,05$  и должна расцениваться как статистическая тенденция, согласующаяся по направлению с основным результатом по выявляемости, но требующая подтверждения на большей выборке регионов или при накоплении данных за несколько лет наблюдения. Более отчетливую и статистически значимую связь с NNS демонстрирует лабораторное покрытие ( $r=+0,68$ ;  $p=0,008$ ): чем

выше доля лиц, доведённых от анкетирования до лабораторного определения глюкозы, тем больше тестов приходится на один выявленный случай - результат, содержательно близкий к связи NNS с охватом, но получивший более сильное статистическое подтверждение на имеющихся данных.

Доля предиабета среди обследованных лиц положительно коррелирует с выявляемостью СД2 ( $r=+0,54$ ;  $p=0,046$ ): регионы с более высокой долей впервые выявленного предиабета демонстрируют и более высокую выявляемость собственно СД2. Такая связь объяснима общностью факторной структуры риска: предиабет и манифестный СД2 имеют во многом перекрывающиеся детерминанты (избыточная масса тела, отягощённый семейный анамнез, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия), поэтому доля предиабета в структуре обследованных может служить косвенным индикатором того, насколько контингент, направленный на лабораторное тестирование, был предварительно отобран по признакам повышенного риска, а не сформирован путём тотального тестирования всех подряд.

Парсимоничная модель множественной регрессии для выявляемости СД2 (выявляемость ~ охват + доля предиабета) объясняет существенную долю межрегиональной вариации зависимой переменной ( $R^2=0,765$ ; скорректированный  $R^2=0,722$ ; AIC=34,58).

**Таблица 1.** Результаты корреляционного анализа региональных предикторов выявляемости СД2 и NNS (2024 г.,  $n=14$ )

| Предиктор                 | $r$ (выявляемость) | $p$    | $r$ (NNS) | $p$   |
|---------------------------|--------------------|--------|-----------|-------|
| Охват скринингом (%)      | -0,83              | <0,001 | +0,49     | 0,075 |
| Лабораторное покрытие (%) | -0,53              | 0,051  | +0,68     | 0,008 |
| Доля предиабета (%)       | +0,54              | 0,046  | -0,41     | 0,147 |

*Примечание: жирным в тексте выделены статистически значимые корреляции ( $p<0,05$ ); связь охвата с NNS ( $p=0,075$ ) статистической значимости не достигает и расценивается как тенденция.*

**Таблица 2.** Кластерный анализ регионов по динамике показателей скрининга СД2 (2024 г. в сравнении с 2023 г.)

| Кластер       | Регионы (n)                                                                                                                 | $\Delta$ выявляемости, п.п. | $\Delta$ NNS            | Характеристика                             |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|
| 1 - Улучшение | Джиззахская, Самаркандская, Навоийская, Наманганская области, Республика Каракалпакстан, Хорезмская область, г. Ташкент (7) | от +0,3 до +5,3             | от -14 до -356          | Выявляемость $\uparrow$ , NNS $\downarrow$ |
| 2 - Смешанная | Ферганская, Бухарская, Сырдарьинская, Сурхандарьинская области (4)                                                          | от -0,3 до +2,1             | от $\pm 20$ до $\pm 50$ | Неоднородная динамика                      |
| 3 - Снижение  | Кашкадарьинская, Ташкентская области, Андижанская область (3)                                                               | от -1,4 до -0,3             | от +99 до +235          | Выявляемость $\downarrow$ , NNS $\uparrow$ |

*Примечание:  $\Delta$  - изменение показателя в 2024 г. по сравнению с 2023 г.; п.п. - процентные пункты*

Коэффициент при охвате скринингом стабильно отрицателен во всех 14 LOO-итерациях (100% устойчивость направления эффекта), то есть отрицательная связь охвата с выявляемостью не определяется каким-либо одним «влиятельным» регионом и воспроизводится независимо от того, какой регион временно исключён из обучающей выборки. Аналогично устойчив (100% LOO-итераций) и положительный коэффициент при доле предиабета.

Важно, что оба предиктора сохраняют значимость при совместном включении в модель, то есть эффект охвата не сводится к опосредованному влиянию через долю предиабета и не является артефактом мультиколлинеарности: корреляция между охватом и долей предиабета умеренная и статистически незначимая ( $r=-0,38$ ;  $p=0,18$ ), что означает их достаточную статистическую независимость для корректного одновременного включения в одну регрессионную модель. Аналогичная по структуре модель для NNS (охват + доля предиабета) объясняет заметно меньшую долю вариации ( $R^2=0,560$ ); при этом коэффициент при охвате остаётся положительным в 100% LOO-итераций, что, несмотря на пограничную значимость соответствующей парной корреляции ( $p=0,075$ , см. выше), свидетельствует о содержательной устойчивости направления эффекта охвата на NNS даже при более скромной объяснительной силе модели в целом.

Практическое содержание выявленных статистических закономерностей наглядно демонстрируется на примере двух регионов с противоположным профилем скрининга. В Кашкадарьинской области при охвате 99,8% и лабораторном покрытии 95,5% выявляемость СД2 составила лишь 0,34%, а показатель NNS достиг 291,7, то есть для выявления одного нового случая заболевания в среднем потребовалось протестировать почти 292 человека. Столь высокие показатели охвата и лабораторного покрытия при экстремально низкой выявляемости указывают на то, что в регионе фактически было протестировано подавляющее большинство взрослого населения целевой возрастной группы без предварительной дифференциации по факторам риска, то есть реализован сценарий, максимально близкий к тотальному, нестратифицированному скринингу, закономерно порождающему «парадокс охвата» в его наиболее выраженной форме.

Противоположный пример демонстрирует Самаркандская область, где при существенно более скромных показателях охвата (77,7%) и лабораторного покрытия (40,2%) выявляемость СД2 составила 5,53% при  $NNS=18,1$ , то есть прикратно меньшем числе выполненных тестов регион выявил в 6,7 раза больше случаев СД2 на единицу затраченного лабораторного ресурса, чем Кашка-

дарьинская область. Такое соотношение показателей свидетельствует о том, что в Самаркандской области, вероятно, реализуется де-факто риск-ориентированный отбор контингента на лабораторный этап обследования, например за счёт более тщательного анкетного отбора на этапе первичного звена, хотя формально действующая программа ПП-102 предусматривает единый, не дифференцированный по риску алгоритм тестирования во всех регионах страны. Это наблюдение имеет практическое значение: оно указывает на то, что желаемый эффект риск-стратификации в принципе достижим в рамках уже существующей инфраструктуры первичной медико-санитарной помощи без дополнительных капиталовложений, а вопрос состоит в формализации и тиражировании соответствующей практики на другие регионы.

Кластерный анализ динамики показателей скрининга за 2024 год по сравнению с 2023 годом выделил три типологические группы регионов, обобщённые в таблице 2. Наиболее многочисленным (7 из 14 регионов, 50%) оказался кластер регионов с системным улучшением: Джиззахская, Самаркандская, Навоийская, Наманганская области, Республика Каракалпакстан, Хорезмская область и город Ташкент продемонстрировали одновременный прирост выявляемости (от +0,3 до +5,3 процентных пункта) и снижение NNS (от -14 до -356), что отражает согласованное повышение эффективности скрининга по обоим ключевым показателям одновременно и может свидетельствовать о системном, а не случайном характере улучшений в этих регионах на протяжении отчётного периода.

Второй кластер (4 региона - Ферганская, Бухарская, Сырдарьинская и Сурхандарьинская области, 28,6%) характеризуется разнонаправленной («смешанной») динамикой: изменение выявляемости в диапазоне от -0,3 до +2,1 процентных пункта сопровождалось разнонаправленными изменениями NNS (от  $\pm 20$  до  $\pm 50$ ), что не позволяет отнести эти регионы однозначно ни к улучшающимся, ни к ухудшающимся и указывает на необходимость более детального внутрирегионального анализа причин такой неоднородности в последующих исследованиях.

Наконец, третий, наименее многочисленный кластер (3 региона - Кашкадарьинская, Ташкентская области и Андижанская область, 21,4%) демонстрирует однонаправленное ухудшение результативности скрининга: снижение выявляемости (от -1,4 до -0,3 процентных пункта) сопровождалось ростом NNS (от +99 до +235), то есть в этих регионах при сохранении или расширении охвата эффективность выявления случаев СД2 за год снизилась. Это представляет собой наиболее

наглядную региональную иллюстрацию феномена «парадокса охвата» в динамике: рост административного охвата не только не сопровождался повышением результативности, но и сочетался с её ухудшением.

Совокупность результатов корреляционного, регрессионного и кластерного анализа образует внутренне согласованную картину: показатель охвата скринингом, взятый изолированно, не является надёжным индикатором результативности программы и в исследованной выборке регионов ассоциирован скорее с ухудшением, чем с улучшением показателей выявления СД2, тогда как доля предиабета - косвенный маркёр качества риск-таргетирования - связана с выявляемостью в ожидаемом положительном направлении.

**Обсуждение.** Основной результат настоящего исследования - статистически значимая отрицательная связь между охватом скринингом и выявляемостью СД2 ( $r=-0,83$ ;  $p<0,001$ ), устойчивая при последовательном исключении отдельных регионов (100% LOO-итераций), - согласуется с ранее описанным в международной литературе механизмом снижения диагностической результативности скрининга при расширении тестируемой популяции без риск-стратификации. Adriaanse и соавт. (Hoorn Screening Study, 2010) [13] показали, что применение опросника риска для предварительного отбора контингента до лабораторного тестирования существенно повышает долю истинных случаев СД2 среди протестированных по сравнению с недифференцированным тестированием. Simmons и соавт. в рамках исследования ADDITION-Cambridge (2012) [14] на данных кластерного рандомизированного испытания также продемонстрировали, что популяционный скрининг, не сопровождающийся предварительной стратификацией риска, сопряжён с существенными затратами ресурса на единицу выявленного случая. Настоящее исследование дополняет эту линию доказательств тем, что впервые верифицирует аналогичную закономерность не в контролируемых условиях исследовательского протокола, а на агрегированных данных реальной, уже функционирующей общенациональной программы скрининга, что повышает практическую (экологическую) значимость находки для целей управления программой, хотя и не заменяет по строгости доказательности данные рандомизированных испытаний.

Роль доли предиабета как проху-индикатора качества риск-таргетирования согласуется с методологическими принципами risk-based скрининга, заложенными в руководствах USPSTF, NICE и ADA [4–6], а также с современными данными об оптимизации стратегий выявления высокого риска СД2. Так, Врассо и соавт. (2023) на данных

бразильской когорты ELSA-Brasil показали, что комбинированные стратегии, использующие непрерывные клинично-лабораторные шкалы риска вместо простых пороговых критериев, обеспечивают существенно лучшее соотношение чувствительности и доли лиц, направляемых на дальнейшее обследование, чем недифференцированное тестирование по единому критерию [9]. Актуальный (2024–2025 гг.) консенсус Бразильского диабетологического общества также прямо рекомендует этапный, риск-ориентированный алгоритм скрининга СД2 как предпочтительную стратегию для систем здравоохранения с ограниченными ресурсами [10] - контекст, во многом сопоставимый с условиями реализации скрининговых программ в Узбекистане. В этом смысле различие между Кашкадарьинской и Самаркандской областями, разобранное выше, можно рассматривать как естественный эксперимент, иллюстрирующий на региональном уровне тот же принцип, который международные источники формулируют на уровне индивидуального протокола тестирования: доля предиабета в Самаркандской области (15,4%) характерна для образцовой модели таргетированного отбора, тогда как в Кашкадарьинской области (1,4%) - для сценария тотального тестирования без содержательного отбора контингента.

Наряду с основной интерпретацией необходимо рассмотреть и альтернативные объяснения обнаруженных корреляций, поскольку экологический дизайн исследования не позволяет напрямую разграничить причинно-следственные механизмы. Во-первых, отрицательная связь охвата с выявляемостью теоретически может отражать не различия в стратегии отбора контингента, а различия в истинной региональной распространённости СД2: если регионы с исходно более высокой распространённостью заболевания по каким-либо причинам достигают более низкого охвата (например, из-за более высокой доли лиц, уже состоящих на диспансерном учёте и поэтому не включаемых повторно в текущий цикл скрининга), то часть наблюдаемой связи может быть артефактом такого перераспределения контингента, а не собственно эффектом «разбавления» претестовой вероятности. Имеющиеся агрегированные данные не позволяют полностью исключить этот альтернативный механизм, хотя направление и устойчивость связи, воспроизводящаяся во всех LOO-итерациях, делают его менее вероятным единственным объяснением. Во-вторых, нельзя исключить остаточное конфаундирование демографическими и социально-экономическими различиями регионов - возрастной структурой населения, долей городского населения, обеспеченностью врачами первичного звена и лабораторной инфраструктурой, - которые могут одновременно

влиять и на достижимый охват, и на качество отбора контингента для лабораторного тестирования. В-третьих, различия в фактическом качестве заполнения отчётности между регионами (например, различия в полноте фиксации ранее выявленных случаев СД2, влияющие на знаменатель показателя выявляемости) представляют собой источник измерительной, а не содержательной вариации, которую невозможно формально оценить и исключить при работе с агрегированными административными данными.

С учётом изложенного, а также поперечно-го характера исследования и ограниченного числа единиц анализа ( $n=14$  регионов), причинно-следственная интерпретация обнаруженных связей должна формулироваться осторожно: полученные результаты статистически совместимы с гипотезой «парадокса охвата» и содержательно правдоподобны в свете международного опыта, однако не являются прямым доказательством того, что именно расширение охвата само по себе снижает выявляемость СД2 в каждом конкретном регионе, - они с равным основанием могут отражать межрегиональные различия в способе организации риск-отбора контингента, которые лишь статистически коррелируют с итоговым уровнем охвата.

Практическое значение результатов не сводится к выводу о вреде высокого охвата как такового: как показывает пример Самаркандской области, охват порядка 90% и выше вполне совместим с высокой результативностью выявления при условии, что расширение охвата происходит за счёт анкетного или иного предварительного отбора лиц повышенного риска на лабораторный этап, а не за счёт недифференцированного лабораторного тестирования всех подряд. Аналогичный принцип «двухэтапного» скрининга - анкетный отбор с последующим лабораторным тестированием только у лиц повышенного риска - реализован в канадском инструменте CANRISK [15], австралийском AUSDRISK [16] и в программе NHS Health Check в Великобритании, показавшей на данных первых четырёх лет работы программы приемлемое соотношение затрат и результативности при сохранении широкого административного охвата анкетированием [17]. Перенос данного принципа на программу ПП-102 не требует создания принципиально новой инфраструктуры и потенциально может быть реализован в рамках уже существующей сети первичной медико-санитарной помощи; вместе с тем количественная оценка ожидаемого экономического эффекта такого перехода требует отдельного, специально спланированного фармакоэкономического исследования и выходит за рамки настоящей работы.

Основным ограничением является экологический дизайн исследования: единицей

анализа выступает регион, а не отдельный пациент, поэтому обнаруженные на региональном уровне связи не могут быть напрямую перенесены на индивидуальный уровень без риска экологической ошибки (ecological fallacy) - нельзя утверждать, что у конкретного протестированного жителя региона с высоким охватом вероятность выявления СД2 обязательно ниже, чем у жителя региона с низким охватом; речь идёт исключительно о статистической закономерности на уровне агрегированных региональных показателей. Дополнительным ограничением служит малый объём выборки ( $n=14$  регионов), который, с одной стороны, соответствует полной генеральной совокупности административных единиц Узбекистана и поэтому не связан с классической ошибкой выборочного отбора, но с другой - ограничивает статистическую мощность анализа, число предикторов, которое можно содержательно включить в регрессионную модель без переобучения, и обобщаемость результатов за пределы одного отчётного года. Причинно-следственная интерпретация дополнительно ограничена поперечным характером данных: наблюдения относятся преимущественно к 2024 году (за исключением показателей динамики, для расчёта которых использован также 2023 год), что не позволяет установить временную последовательность изменений охвата и выявляемости и исключить обратную причинность. Наконец, как отмечено выше, остаётся вероятной остаточная конфаундирующая роль демографических, социально-экономических и инфраструктурных различий между регионами, которые не были включены в анализ ввиду отсутствия соответствующих агрегированных данных за отчётный период.

**Заключение.** Настоящее исследование, поставившее целью статистическую верификацию феномена «парадокса охвата» в массовом скрининге СД2 на данных 14 регионов Республики Узбекистан за 2024 год, подтвердило исходную гипотезу: охват скринингом статистически значимо и устойчиво (100% LOO-итераций) отрицательно связан с выявляемостью СД2 ( $r=-0,83$ ;  $p<0,001$ ), а его связь с показателем NNS, хотя и совпадает по направлению с ожидаемой, в имеющейся выборке регионов не достигает общепринятого порога статистической значимости ( $r=+0,49$ ;  $p=0,075$ ) и требует дальнейшего накопления данных для окончательного подтверждения. Доля предиабета среди обследованных, рассматриваемая как косвенный индикатор качества риск-таргетирования контингента, выступает статистически значимым положительным предиктором выявляемости СД2 ( $r=+0,54$ ;  $p=0,046$ ) и сохраняет независимую прогностическую значи-

мость при включении в многофакторную регрессионную модель совместно с охватом.

Полученные данные обосновывают целесообразность постепенной трансформации организационной модели скрининга в рамках программы ПП-102 - от преимущественно тотального охвата лабораторным тестированием к модели, сочетающей широкий административный охват анкетированием (скринингом факторов риска на уровне первичного звена) с последующим направлением на лабораторное определение глюкозы преимущественно лиц с положительным результатом анкетного отбора. Пример регионов с наиболее благоприятной динамикой показателей, прежде всего Самаркандской области, свидетельствует о принципиальной реализуемости такого подхода в рамках уже существующей инфраструктуры первичной медико-санитарной помощи без дополнительных капитальных вложений. Вместе с тем количественные оценки потенциального экономического эффекта подобной трансформации, включая возможное снижение показателя NNS, требуют отдельного, специально спланированного фармакоэкономического исследования и не могут быть напрямую выведены из результатов настоящей корреляционно-регрессионной работы; в этой связи практические рекомендации по ожидаемому объёму экономии ресурсов на данном этапе следует рассматривать как предварительную гипотезу, подлежащую проверке, а не как установленный факт.

Перспективным направлением дальнейших исследований является проспективный анализ динамики показателей скрининга по мере внедрения элементов риск-стратификации в отдельных пилотных регионах, а также индивидуально-уровневое (а не экологическое) исследование, способное устранить ограничения, свойственные агрегированным региональным данным, и напрямую оценить эффект риск-ориентированного отбора на PPV и NNS на уровне отдельного пациента.

#### Литература:

1. Adriaanse M.C., Dekker J.M., Spijkerman A.M.W., et al. Predicting the presence of undiagnosed type 2 diabetes: the Hoorn Screening Study. *Diabet Med.* 2010;27:659–666.
2. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control.* 1974;19:716–723.
3. Alieva A., Alimov A., Khaidarova F., Ismailov S., Rakhimova G., Nazhmudinova D., Shagazatova B., Tsareva V. Assessing the effectiveness of type 2 diabetes screening in the Republic of Uzbekistan. *Int J Endocrinol Metab.* 2022;20(4):e124036. doi:10.5812/ijem-124036.
4. Alimov A.V., Khaidarova F.A., Ismailov S.I., et al. Cost-effective screening model for type 2 diabetes in the Republic of Uzbekistan. *The Bulletin of Emergency Medicine (TBEM).* 2021;14(3):2. doi:10.54185/TBEM/vol14\_iss3/a2.
5. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S1–S321.
6. Australian Government Department of Health. AUDRISK: The Australian Type 2 Diabetes Risk Assessment Tool. Canberra; 2010.
7. Bayes T. An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. *Philos Trans R Soc Lond.* 1763;53:370–418.
8. Bracco P.A., Schmidt M.I., Vigo A., Mill J.G., Vidigal P.G., Barreto S.M., Sander M.F., da Fonseca M.J.M., Duncan B.B. Optimizing strategies to identify high risk of developing type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1166147. doi:10.3389/fendo.2023.1166147.
9. Davidson K.W., Barry M.J., Mangione C.M., et al.; US Preventive Services Task Force. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2021;326(8):736–743. doi:10.1001/jama.2021.12531.
10. MacKinnon J.G., White H. Some heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimators with improved finite sample properties. *J Econometrics.* 1985;29:305–325.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: prevention in people at high risk (PH38). London: NICE; 2012.
12. Public Health Agency of Canada. CANRISK Tool. Ottawa: PHAC; 2011.
13. Robson J., Dostal I., Sheikh A., et al. The NHS Health Check in England: an evaluation of the first 4 years. *BMJ Open.* 2016;6(1):e008840.
14. Rodacki M., Zajdenverg L., Silva Junior W.S., et al. Brazilian guideline for screening and diagnosis of type 2 diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr.* 2025;17:78. doi:10.1186/s13098-024-01572-w.
15. Simmons R.K., Echouffo-Tcheugui J.B., Sharp S.J., Sargeant L.A., Williams K.M., Prevost A.T., Kinmonth A.L., Wareham N.J., Griffin S.J. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9855):1741–1748. doi:10.1016/S0140-6736(12)61422-6.
16. Waugh N., Scotland G., McNamee P., et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. *Health Technol Assess.* 2007;11(17):1–125.
17. Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968. 163 p.

**«ПАРАДОКС ОХВАТА» В МАССОВОМ СКРИНИНГЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ В УЗБЕКИСТАНЕ (2024)**

Хамракулов А.Х., Фахрутдинова С.С., Алиева А.В.

**Резюме.** Актуальность. Успешность популяционных программ скрининга сахарного диабета 2 типа (СД2) традиционно оценивается через показатель охвата целевой популяции. Однако взаимосвязь между охватом и результативностью выявления заболевания нелинейна: расширение охвата без предварительной риск-стратификации контингента может парадоксальным образом снижать, а не повышать эффективность выявления - данный феномен обозначается в работе как «парадокс охвата». Цель. Провести регрессионный анализ региональных предикторов выявляемости СД2 и показателя NNS (number needed to screen - числа лиц, которых необходимо обследовать для выявления одного случая заболевания) на данных 14 регионов Республики Узбекистан за 2024 год и статистически верифицировать гипотезу «парадокса охвата» применительно к действующей национальной программе скрининга ПП-102. Материал и методы. Выполнено экологическое поперечное исследование на уровне всех 14 административных регионов страны с использованием официальных сводных данных Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по скринингу СД2 за 2024 год. Зависимые переменные: выявляемость СД2 (%) и NNS. Независимые переменные: охват скринингом (%), лабораторное покрытие (%), доля предиабета среди обследованных (%). Применены корреляционный анализ (коэффициент Пирсона), множественная линейная регрессия с HC3-коррекцией стандартных ошибок на гетеро-

скедастичность, отбор модели по критерию AIC, проверка устойчивости коэффициентов методом leave-one-out (LOO) и кластерный анализ методом k-средних для типологии региональной динамики показателей. Результаты. Охват скринингом статистически значимо отрицательно коррелирует с выявляемостью СД2 ( $r=-0,83$ ;  $p<0,001$ ) и положительно, но статистически незначимо - с показателем NNS ( $r=+0,49$ ;  $p=0,075$ ). Доля предиабета положительно коррелирует с выявляемостью ( $r=+0,54$ ;  $p=0,046$ ). Парсимоничная регрессионная модель для выявляемости СД2 объясняет существенную долю межрегиональной вариации ( $R^2=0,765$ ; скорректированный  $R^2=0,722$ ;  $AIC=34,58$ ); оба включённых предиктора (охват и доля предиабета) устойчивы в 100% LOO-итераций. Кластерный анализ выделил три типа региональной динамики за 2023–2024 гг.: системное улучшение (7 регионов), смешанная динамика (4 региона) и системное снижение результативности (3 региона). Заключение. В условиях реализации программы ПП-102 максимальный охват скринингом не обеспечивает максимальной выявляемости СД2 - напротив, установлена значимая обратная зависимость. Ключевым предиктором результативности скрининга выступает доля предиабета как косвенный маркёр качества риск-стратификации контингента. Переход к риск-ориентированной модели отбора на лабораторный этап скрининга представляется методологически обоснованным и реализуемым в рамках существующей инфраструктуры первичного звена; количественная оценка его экономической эффективности требует отдельного фармакоэкономического исследования.

**Ключевые слова:** скрининг сахарного диабета 2 типа, парадокс охвата, число нуждающихся в обследовании, регрессионный анализ, риск-стратификация, первичная медико-санитарная помощь, Узбекистан.