



ISSN 2181-9300

Doi Journal 10.26739/2181-9300

**БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ
ЖУРНАЛИ**

МАХСУС СОН

**ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И
ПРАКТИКИ**

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

**JOURNAL OF BIOMEDICINE AND
PRACTICE**

SPECIAL ISSUE



ТОШКЕНТ-2020

Бош муҳаррир:

Ризаев Жасур Алимжанович - тиббиёт фанлари доктори, профессор, Самарқанд давлат тиббиёт институти ректори

ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Бош муҳаррир ўринбосари:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич - тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат тиббиёт институти Илмий ишлар ва инновациялар бўйича проректори

ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Масъул котиб:

Маматова Нодира Мухторовна

Тошкент Педиатрия тиббиёт институти «УАШ терапия, клиник фармакология» кафедраси доценти, тиббиёт фанлари доктори

ORCID ID: 0000-0003-2396-4905

Таҳририят кенгаши

- **Хайтов Рахим Мусаевич** - Россия Федерацияси Фанлар академияси академиги, тиббиёт фанлари доктори, профессор, Россия Федерациясида хизмат кўрсатган фан арбоби, Россия ФТБА "Иммунология институти ДИМ" ФДБТ илмий раҳбари
- **Jin Young Choi** - Сеул миллий университети Стоматология мактаби оғиз ва юз-жағ жарроҳлиги департаменти профессори, Жанубий Кореянинг юз-жағ ва эстетик жарроҳлик ассоциацияси президенти
- **Акбаров Миршавкат Миролимович** - тиббиёт фанлари доктори, В.Ваҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик маркази
- **Саидов Саидамир Аброрович** - тиббиёт фанлар доктори, Тошкент фармацевтика институти
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428
- **Тураев Феруз Фатхуллаевич** - тиббиёт фанлари доктори, ортирилган юрак нуқсонлари бўлими, В.Ваҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик маркази
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920
- **Худайкулова Гулнара Каримовна** - тиббиёт фанлар доктори, Юқумли ва болалар юқумли касалликлар кафедраси доценти, Тошкент тиббиёт академияси
ORCID ID: 0000-0002-1119-4491
- **Абзалова Шахноза Рустамовна** - т.ф.н., доцент, Тошкент Педиатрия тиббиёт институти. Илмий тадқиқотлар, инновациялар ва илмий педагогларни тайёрлаш бўлими бошлиғи.
ORCID ID: 0000-0002-0066-3547
- **Худанов Бахтинур** - тиббиёт фанлари доктори, Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш вазирлиги бўлим бошлиғи
- **Мавлянов Фарход Шавкатович** - тиббиёт фанлар доктори, Самарқанд давлат тиббиёт институти болалар жарроҳлиги кафедраси доценти в.б.
- **Фарманова Нодира Тахировна** - фармацевтика фанлари номзоди, доцент, Тошкент фармацевтика институти фармакогнозия кафедраси доценти.

Саҳифаловчи: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналлов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Главный редактор:

Ризаев Жасур Алимджанович - доктор медицинских наук, профессор, Ректор Самаркандского государственного медицинского института
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Заместитель главного редактора:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич - доктор медицинских наук, проректор по научной работе и инновациям Самаркандского государственного медицинского института
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Ответственный секретарь:

Маматова Нодира Мухторовна
Доктор медицинских наук, Доцент кафедры «Клинической фармакологии, ВОП терапии Ташкентского педиатрического медицинского института
ORCID ID: 0000-0003-2396-4905

Редакционный коллегия

- **Хайтов Рахим Мусаевич** - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный руководитель ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России.
- **Jin Young Choi** - профессор департамента оральной и челюстно-лицевой хирургии школы стоматологии Стоматологического госпиталя Сеульского национального университета, Президент Кореяского общества челюстно-лицевой и эстетической хирургии
- **Акбаров Миршавкат Миролимович** - доктор медицинских наук, Республиканский специализированный центр хирургии имени академика В.Вахидова
- **Саидов Саидамир Аброрович** - доктор медицинских наук, Ташкентский фармацевтический институт
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428
- **Тураев Феруз Фатхуллаевич** - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения приобретенных пороков сердца Республиканского специализированного центра хирургии имени академика В.Вахидова
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920
- **Худайкулова Гульнора Каримовна** - доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской Медицинской Академии
ORCID ID: 0000-0002-1119-4491
- **Абзалова Шахноза Рустамовна** - доцент, Ташкентский педиатрический медицинский институт. Заведующая отделением научных исследований, инноваций и научно-педагогической подготовки.
ORCID ID: 0000-0002-0066-3547
- **Мавлянов Фарход Шавкатович** - доктор медицинских наук, и.о. доцента кафедры детской хирургии, Самаркандский государственный медицинский институт
- **Худанов Бахтинур** - доктор медицинских наук, Министерство Инновационного развития Республики Узбекистан
- **Фарманова Нодира Тахировна** - кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии Ташкентского фармацевтического института

Верстка: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Chief Editor:

Rizaev Jasur Alimjanovich
MD, DSc, Professor of Dental Medicine,
Rector of the Samarkand State Medical
Institute
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Deputy Chief Editor:

Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich
Doctor of Medical Sciences, Vice-Rector
for scientific work and Innovation,
Samarkand State Medical Institute
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Responsible secretary:

Mamatova Nodira Mukhtorovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Therapy
and GP, Tashkent Pediatric Medical Institute

Editorial Board

- **Khaitov Rakhim Musaevich** – MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, scientific director of the FSBI «NRC Institute of immunology» FMBA of Russia
- **Jin Young Choi** – Professor Department of Oral and Maxillofacial Surgery School of Dentistry Dental Hospital Seoul National University, President of the Korean Society of Maxillofacial Aesthetic Surgery
- **Akbarov Mirshavkat Mirolimovich** - Doctor of Medical Sciences, Republican Specialized Center of Surgery named after academician V.Vakhidov
- **Saidamir Saidov** – Doctor of Medical Sciences, Tashkent Pharmaceutical Institute
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428
- **Turaev Feruz Fatkhullaevich** – MD, DSc, Department of Acquired Heart Diseases, V.Vakhidov Republican Specialized Center Surgery
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920
- **Khudaykulova Gulnara Karimovna** – MD, DSc, Associate Professor, Department of Infectious and Paediatric Infectious Diseases, Tashkent Medical Academy.
ORCID ID: 0000-0002-1119-4491
- **Abzalova Shakhnoza Rustamovna** - Associate Professor, Tashkent Pediatric Medical Institute. Head of the department of scientific research, innovation and scientific and pedagogical training.
ORCID ID: 0000-0002-0066-3547
- **Bakhtinur Khudanov** – Associate professor of Tashkent State Dental Institute, Ministry of Innovative Development of the Republic of Uzbekistan
- **Mavlyanov Farhod Shavkatovich** – MD, DSc, Department of Pediatric Surgery, Samarkand State Medical Institute
- **Farmanova Nodira Tahirovna** - candidate of pharmaceutical sciences, docent, docent of the Pharmacognosy Department of Tashkent Pharmaceutical Institute

Pagemaker: Xurshid Mirzaxmedov

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

МУНДАРИЖА \ СОДЕРЖАНИЕ \ CONTENT

1.Ж.А.РИЗАЕВ, Э.А. РИЗАЕВ, Н.Н. АХМАДАЛИЕВ

Коронавирус касаллиги (COVID-19): мелатониннинг физиологик таъсири
нуқтаи назаридан муаммонинг замонавий кўриниши.....7

АКУШЕРЛИК ВА ГИНЕКОЛОГИЯ

1.И.М.ТОЖИЕВА

Ўзбекистонда витамин "D"нинг етишмовчилиги ва гестацион диабет.....19

2.Н. М. СИДИКОВА, Н. Х. РУЗИЕВА

Гиперандрогения билан оғриган беморларни даволашнинг клиник
ва патогенетик асосланиши.....26

3.Б. Б. ХАСАНОВ

Экспериментал токсик гепатит ва лактация динамикасидаги
аутоиммун жараёнлар.....31

МОРФОЛОГИЯ

1.М. Б.ТУРАМУРАТОВА, Д.Б. АДИБЕКОВА

Урганч шаҳрида яшовчи соғлом қиз болаларнинг антропометрик
кўрсаткичларини баҳолаш.....36

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

1.Н.М. ЮЛДАШЕВА, Ф.С. ТОДЖИЕВА, А.В. АЛИЕВА, Ш.Ш. ИЛЪЯСОВ, Ш.М. ЮЛДАШЕВ

Кандли диабет 1-тур ўсмирлар ва ёш одамларда диабетик микүлопатияси.....43

2.С.Х. ХОДЖАЕВА, Н.Б. УБАЙДУЛЛАЕВА, Д. Г. ДАВЛЕТЯРОВ

BNP ва NT-PRO-BNP натрийретик пептидлар тиреотоксикоз
синдромида юрак дисфункциясини эрта кўрсаткичи
сифатида қўлланилиши.....50

3.З.Ю. ХАЛИМОВА, Д.Ш. ХОЛОВА, М.С. САФАРОВА

Гипофиз нофаол аденомасига наслий мойиллиги бор
беморларда касаллик кечишининг ва ташхисотининг ўзига хослиги.....56

4.З.Ю. ХАЛИМОВА, М.С. САФАРОВА, А.А. ГУМАРОВА, Г.М. ЖАББОРОВА

Пролактиномаларда гиперпролактинемияни клиникаси ва кечиш даври.....69

5.З.Ю. ХАЛИМОВА, С. С. ИССАЕВА

Ўсиш гормони ишлаб чиқарувчи гипофиз аденомаларида нур билан даволаш...79

МУНДАРИЖА \ СОДЕРЖАНИЕ \ CONTENT

6.3.Ю. ХАЛИМОВА, Г.М. ЖАББОРОВА, М.С. САФАРОВА, У.А. МИРСАЙДОВА, Ш.Э. ЭРГАШЕВА, О.Б. ИРГАШЕВА Буйрак усти беги етишмовчилик ва Нелсон синдроми билан асоратланган АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми бўлган беморда фертиллиқ тикланиши.....	86
7.3.Ю. ХАЛИМОВА , Г.А.ДАЛИМОВА Бирламчи гиперальдостеронизми бор беморларда цереброваскуляра касаллиқлар.....	97
8.3.Ю. ХАЛИМОВА , Г.А.ДАЛИМОВА Ўзбекистон Республикасида бирламчи гиперальдостеронизм скрининги.....	104
9.Ф.А. ХАЙДАРОВА, С. С. ФАХРУТДИНОВА, У.Р. МАННАПОВА Тухумдонлар муддатидан аввалги етишмовчилиги бўлган бемор аёлларнинг клиник-гормонал статуси таснифи.....	115
10.Ф.А. ХАЙДАРОВА, З.А. УМАРХЎЖАЕВА Аёлларни перименапауза даврида саломатлиги ҳолати ва менапауза даври кечишининг прогнози.....	126
11.Ф.А. ХАЙДАРОВА, И.Х. ИНОЯТХОДЖАЕВА Диабетик гастропарез: диагностика ва даволаш кийинчилиқлари.....	134
12.Н.Б. УБАЙДУЛЛАЕВА, Г.И. АЛЛАЯРОВА, Ф. Ф. АЛМУРОДОВ Консерватив даводаги Грейвс касаллиги билан беморларда тиреотоксикоз қайталаниши хавф омиллари ва уларнинг прогностик аҳамияти.....	149
13.Ф.А. ТОХИРОВА, Н.М. АЛИХАНОВА, Ф.А. ХАЙДАРОВА, А.В. АЛИМОВ, Д.М. БЕРДИҚУЛОВА, З.С. АКБАРОВ, Г.Ф. АКРАМОВА, Л.Д. РОМАНОВА Қорақалпоғистонда қандли диабет.....	156
14.Х.Қ. НАСИРОВА, Д.Т. МУХАММЕДАМИНОВА, З.Ю. ХАЛИМОВА Пролактинома билан беморларни даволаш масалалари ва унинг эпидемиологияси.....	163
15.Х.Қ. НАСИРОВА, Ф.Б. МАХМУДОВА, З.Ю. ХАЛИМОВА Клиник нофаол гипофиз аденомаси бўлган беморларни ташхислаш ва даволаш таҳлили.....	172

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Жасур Алимджанович РИЗАЕВ

Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан

Эъзозбек Алимджанович РИЗАЕВ


Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

Нусрат Нумонович АХМАДАЛИЕВ

Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан

КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ (COVID-19): СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ С ПОЗИЦИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МЕЛАТОНИНА

For citation: J.A. Rizaev, E. A. Rizaev, N.N. Ahmadaliyev, Coronavirus disease (covid-19): a modern view of the problem from the position of physiological effects of melatonin, Journal of Biomedicine and Practice, 2020 Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.7-18

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-1](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-1)

АННОТАЦИЯ

В данной статье представлена информация об антиоксидантных и иммуностимулирующих эффектах мелатонина и его роли в поддержании гомеостаза организма. Показано, что вследствие неправильного образа жизни, увеличения возраста, приема некоторых лекарственных препаратов и др. подавляется выработка мелатонина. Приведены рекомендации с учетом важных физиологических эффектов мелатонина, которые необходимо принять во внимание при разработке стратегии лечения и профилактики COVID19.

Ключевые слова: COVID-19, мелатонин, лечение, профилактика

Жасур Алимджанович РИЗАЕВ

Самарқанд давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон

Эъзозбек Алимджанович РИЗАЕВ

Тошкент тиббиёт Академияси, Ўзбекистон

Нусрат Нумонович АХМАДАЛИЕВ

Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон

КОРОНАВИРУС КАСАЛЛИГИ (COVID-19): МЕЛАТОНИННИНГ ФИЗИОЛОГИК ТАЪСИРИ НУҚТАИ НАЗАРИДАН МУАММОНИНГ ЗАМОНАВИЙ КЎРИНИШИ

АННОТАЦИЯ

Ушбу мақолада мелатониннинг антиоксидант ва иммуностимулловчи таъсири ва унинг организмдаги гомеостази сақлашдаги роли тугрисида маълумотлар келтирилган. Нотугри турмуш тарзи, ёшнинг ошиши, маълум дори-дармонларни қабул қилиш ва бошқалар туфайли мелатонин ишлаб чиқарилиши сусайиши курсатилган. Мелатониннинг муҳим физиологик таъсирини инобатга олган ҳолда COVID-19ни даволаш ва профилактика стратегиясини ишлаб чиқишда ҳисобга олиниши керак бўлган тавсиялар тақдим қилинган.

Калит сўзлар: COVID-19, мелатонин, даволаш, профилактика

Jasur Alimjanovich RIZAEV

Samarkand State Medical Institute, Uzbekistan

Ezozbek Alimjanovich RIZAEV

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

Nusrat Numonovich. AHMADALIYEV

Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan

CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19): A MODERN VIEW OF THE PROBLEM FROM THE POSITION OF PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF MELATONIN

ANNOTATION

This article provides information about the antioxidant and immunostimulatory effects of melatonin and its role in maintaining the homeostasis of the organism. It is shown that due to improper lifestyle, increasing age, taking certain medications, etc., the production of melatonin is suppressed. Recommendations are given taking into account the important physiological effects of melatonin, which must be taken into account when developing a treatment and prevention strategy for COVID19.

Key words: COVID-19, melatonin, treatment, prevention

Коронавирусная болезнь (COVID-19). Коронавирусная инфекция COVID-19 (аббревиатура от англ. Corona Virus Disease 2019), ранее коронавирусная инфекция 2019-nCoV - потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 [5,16]. Представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции лёгкого течения, так и в тяжёлой форме, специфические осложнения которой могут включать вирусную пневмонию, влекущую за собой острый респираторный дистресс-синдром или дыхательную недостаточность с риском смерти [28].

Заболевание вызывается новым вирусом, у людей к нему нет приобретённого иммунитета, поэтому к инфекции восприимчивы люди всех возрастных категорий. Распространяется вирус воздушно-капельным путём через вдыхание распылённых в воздухе в процессе кашля или чихания капель с вирусом, а также через попадание

вируса на поверхности с последующим занесением в глаза, нос или рот. К числу эффективных мер профилактики относится частое мытьё рук и соблюдение правил респираторной гигиены [33].

Примерно в 15% случаев заболевание протекает в тяжёлой форме с необходимостью применения кислородной терапии, ещё в 5 % состояние больных критическое. Глобально по состоянию на 01 апреля летальность заболевания оценивается примерно в 5 %. Согласно анализу данных по 1099 пациентам по состоянию на 28 февраля 2020 года у 91,1 % пациентов с COVID-19 диагностировалась пневмония. Показатели с течением времени могут измениться [18].

11 марта распространение вируса было признано пандемией. Эта эпидемия является первой в истории человечества пандемией, поддающейся контролю. Правительствам имеет смысл подготовить списки обученного персонала, который способен взять ситуацию под контроль, а также списки медикаментов, средств индивидуальной защиты, припасов и оборудования, необходимых для лечения. ВОЗ призывает страны к подготовке больниц, обеспечению защиты медицинских работников и к решению о необходимости принятия тех или иных мер социального дистанцирования [25].

В связи с эпидемией ВОЗ объявлена чрезвычайная ситуация международного значения в области здравоохранения, а риски на глобальном уровне оцениваются как очень высокие. Ситуация быстро развивается, ежедневно увеличивается количество заболевших и погибших. Ведутся различные научные и клинические исследования.

Штамм 2019-nCoV впервые обнаружен в декабре 2019 года в результате анализа нуклеиновой кислоты пациента с пневмонией [28]. Так как содержание нуклеиновых кислот больше всего в ядре, то они получили свое название от латинского слова *nucleus* ("ядро", лат.). Впрочем, нуклеиновые кислоты содержатся не только в ядре, где, безусловно, их больше всего, но и в хлоропластах и митохондриях. Нуклеиновые кислоты ДНК и РНК присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют важнейшие функции по хранению, передаче и реализации наследственной информации.

Коронавирусная инфекция COVID-19 глубоко входит в клетки до уровня ядрышко. После проникновения в клетку вируса (или его нуклеиновой кислоты) происходит переключение ресурсов клетки на синтез вирусной нуклеиновой кислоты и белков. Происходит экспрессия генов. Экспрессия генов - процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт - РНК или белок. Некоторые этапы экспрессии генов могут регулироваться: это транскрипция, трансляция, сплайсинг РНК и стадия посттрансляционных модификаций белков. Процесс активации экспрессии генов короткими двуцепочечными РНК называется активацией РНК.

Когда клеточные ресурсы исчерпываются, ее оболочка разрывается и из нее вываливаются готовые вирусные частицы. Таким образом, поражаются другие клетки. В место разывшейся клетки формируется фиброзная ткань. Экспрессия генов является субстратом для эволюционных изменений, так как контроль над временем, местом и количественными характеристиками экспрессии одного гена может иметь влияние на функции других генов в целом организме. Это называется - мутация гена.

Против болезни пока отсутствуют какие-либо специфические противовирусные средства лечения или профилактики. Так как, до уровня ядрышко пока не какой антивирусный препарат не достигает [28,33]. В большинстве случаев (примерно в 80%) какое-либо специфическое лечение не требуется, а выздоровление происходит само по себе. Тяжёлые формы болезни с большей вероятностью могут развиваться у пожилых людей и у людей с определёнными заболеваниями, включающими астму, диабет и сердечные заболевания. В тяжёлых случаях применяются средства для поддержания функций жизненно важных органов.

Сегодня мы хотим рассказать вам о мелатонине - "гормона сна".

Мелатонин - это гормон, который естественным образом выделяется нашим организмом и чьи функции являются определяющими для нашего физического и психического благополучия. Он тесно связан с контролем циркадных ритмов - наших биологических часов, и, таким образом, помогает нам лучше спать.

Помимо всего прочего, это вещество участвует в нейроэндокринных, нейрофизиологических и иммунных процессах, которые необходимы для выполнения многих жизненно важных задач организма. Однако его производство происходит только ночью и, если что-то препятствует этому, человек испытывает трудностисосном и полноценным отдыхом.

Гормон мелатонин был открыт в 1958 году А.Б. Лернером. Это основной гормон эпифиза - органа, передающего информацию о световом режиме окружающей среды во внутреннюю среду организма. Изменения концентрации мелатонина имеют заметный суточный ритм - как правило, высокий уровень гормона в течение ночи и низкий уровень в течение дня. Максимальные значения концентрации мелатонина в крови человека наблюдаются между полночью и 5 часами утра по местному солнечному времени. Вырабатывается основными секреторными клетками эпифиза - пинеалоцитами.

Время биологического полураспада мелатонина - 45 минут. Это означает, что для исследовательских целей образцы крови должны быть собраны через короткие промежутки времени для того, чтобы определить период в продукции мелатонина. Кроме того, нарушение сна пациента в течение ночи с целью сбора образцов может повлиять на уровень мелатонина в крови. Этих проблем можно избежать, если определять уровни метаболитов мелатонина: мелатонин сульфата (6-сульфатоксимелатонина) и 6-гидроксиглукуронида в моче. 80-90 % мелатонина секретируется в мочу в виде мелатонин сульфата. Концентрация мелатонин сульфата в моче хорошо коррелирует с общим уровнем мелатонина в крови в течение периода сбора образцов [1,2,6].

Синтезированный в эпифизе мелатонин поступает в кровь и спинномозговую жидкость - ликвор, пройдя через которую, накапливается в гипоталамусе. Помимо крови и цереброспинальной жидкости, мелатонин обнаружен в моче, слюне, амниотической жидкости.

Мелатонин - редкий пример гормона, у которого имеются как мембранные, так и ядерные рецепторы. В организме человека мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, которая участвует в синтезе нейромедиатора (нейропередатчика) серотонина, а он, в свою очередь, под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин. Показано, что мелатонин является индольным производным серотонина и синтезируется ночью ферментами N-ацетилтрансферазой и гидроксиндоло-О-метилтрансферазой. У взрослого человека за сутки синтезируется около 30 мкг мелатонина, его концентрация в сыворотке

крови ночью в 30 раз больше, чем днём, причём максимум концентрации в среднем по множеству наблюдений приходится приблизительно на 2 часа ночи по местному солнечному времени. Мелатонин транспортируется сывороточным альбумином, после освобождения от альбумина связывается со специфическими рецепторами на мембране клеток-мишеней, проникает в ядро и там осуществляет своё действие. Мелатонин быстро гидролизуется в печени и экскретируется с мочой, основным метаболитом является 6-гидроксимелатонин-сульфат (6-COMT), содержание которого позволяет косвенно судить о продукции мелатонина эпифизом [3,4,7].

В организме присутствует и мелатонин, образующийся вне эпифиза. Это открытие в 1974 году сделали российские учёные Н.Т. Райхлин и И.М. Кветной - они обнаружили, что мелатонин синтезируется в клетках червеобразного отростка кишечника. Затем выяснилось, что мелатонин образуется и в других отделах желудочно-кишечного тракта, а также во многих других органах [27].

Секреция мелатонина подчинена суточному ритму, определяющему, в свою



очередь, ритмичность гонадотропных эффектов и половой функции. Синтез и секреция мелатонина зависят от освещённости - избыток света понижает его образование, а снижение освещённости увеличивает синтез и секрецию гормона. У человека с нормальным распорядком дня (со сном ночью) на ночные часы приходится примерно 70% суточной продукции мелатонина. В клинических условиях установлено, что депривация сна в ночные часы приводит к нарушению суточного ритма выработки мелатонина - продукция в ночное время снижается и приближается к дневному уровню [7].

Сдвиг ритма секреции мелатонина происходит и при перелёте в другие часовые пояса.

Мелатонин также известен как N-acetyl-5-methoxytryptamine and N-[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl) ethyl] acetamide.

Выработка мелатонина всецело зависит от биологических часов организма человека и смены натурального цикла "день-ночь". Так как продукция мелатонина зависит от длины светового дня, многие животные используют её как "сезонные часы". У людей, как и у животных, продукция мелатонина летом меньше, чем зимой.

Таким образом, мелатонин может регулировать функции, зависящие от фотопериода - размножение, миграционное поведение, сезонную линьку. У видов птиц и млекопитающих, которые размножаются при длинном дне, мелатонин подавляет секрецию гонадотропинов и снижает уровень половой активности. У животных, размножающихся при коротком световом дне, мелатонин стимулирует половую активность. Влияние мелатонина на репродуктивную функцию у человека недостаточно изучено. В период полового созревания пиковая (ночная) концентрация мелатонина резко снижается. Зимой число менструальных циклов, не заканчивающихся овуляцией, в среднем выше, чем летом. У женщин с гипофизарной аменореей концентрация мелатонина достоверно выше, чем у здоровых. Эти данные позволяют предполагать, что мелатонин подавляет репродуктивные функции у женщин [9].

Мелатонин - твердая, поглощающая или растворяющая жир, водонерастворимая субстанция, являющаяся мощным естественным антиоксидантом. Организм, синтезируя его, защищается от избыточного образования свободных радикалов - продуктов обмена веществ, вызывающих быстрое старение и рак. Мелатонин обладает уникальной способностью, в отличие от других антиоксидантов, проникать в любую клетку в любой части организма и оказывать специфическое защитное действие на ядро - центральную структуру клетки, содержащую ДНК, т.е. на структуру, позволяющую поврежденной клетке восстановиться. Известно, что мелатонин оказывает стимулирующее действие на фермент глутатионпероксидазу, обладающую антиоксидантными свойствами. Мелатонин может также существовать в синтетической форме, которая применяется, как добавка, обладающая снотворным и антиоксидантным свойствами. Это становится актуальным с возрастом человека, когда активность желез внутренней секреции организма угасает.

Антиоксидантный эффект

Мелатонин нейтрализует разрушительные последствия окислительных процессов, которые являются основной причиной старения и увядания кожи. Важнейшая функция мелатонина - антиоксидантная активность, проявляющаяся в организме повсеместно, так как мелатонин проникает во все органы и ткани.

Механизм антиоксидантного действия проявляется в том, что мелатонин обладает выраженной способностью связывать свободные радикалы, в том числе образующиеся при перекисном окислении липидов гидроксильных радикалов, и экзогенные канцерогены, также он активизирует глутатионпероксидазу - фактор защиты организма от свободнорадикального повреждения. Основные функции антиоксидантного действия мелатонина направлены на защиту ДНК. В меньшей степени - на защиту белков и липидов [31].

Мелатонин - самый сильный из известных эндогенных поглотителей свободных радикалов. В последние годы появились данные, что мелатонин может находиться не только в плазме, но и в ядрах клеток и предохранять макромолекулы ядра от окислительного повреждения во всех субклеточных структурах.

Иммуностимулирующий эффект

Важным последствием длительных стрессов является стрессовый иммунодефицит. Мелатонин способствует нормализации иммунологических показателей. Мелатонин и другие эпифизарные гормоны могут быть отнесены к числу геропротективных. Установлена связь между степенью возрастной инволюции эпифиза и дряхлением тканей. Известно, что при старении снижается степень иммунологической защиты, а мелатонин, как уже неоднократно указывалось, имеет иммуномодулирующую активность. С возрастом у человека в крови концентрация мелатонина понижается. При понижении его уровня ниже 20% от нормы лейкоциты перестают распознавать в крови паразитов, и вирусов, начинается заражение организма [24].

Мелатонин стимулирует иммунную систему (иммуностимулятор), так как участвует в регуляции функции тимуса и щитовидной железы, повышая активность Т-клеток и фагоцитов, что является предупреждением для ряда заболеваний и, как показывают лабораторные исследования, замедляет рост семи видов раковых клеток, включая раковые клетки молочной и предстательной желез.

Недостаток мелатонина в организме

Эксперименты на лабораторных животных показали, что при недостатке мелатонина, вызванном удалением рецепторов, животные начинали быстрее стареть: раньше начиналась менопауза, накапливались свободнорадикальные повреждения клеток, снижалась чувствительность к инсулину, развивались ожирение и рак [27].

Экстрапинеальный синтез мелатонина

Количества гормона, которое вырабатывается в шишковидной железе, не хватает для обеспечения столь многочисленных биологических эффектов мелатонина. Исследованиями было показано, что после удаления пинеальной железы у экспериментальных животных в крови обнаруживаются значимые количества мелатонина. В настоящее время твёрдо установлено, что пинеальная железа не является монополярным органом выработки мелатонина. Экстрапинеальными источниками синтеза мелатонина являются энтерохромоаффинные клетки желудочно-кишечного тракта (ЕС-клетки), основные клетки-депо серотонина (содержат до 95 % всего эндогенного серотонина) - предшественника мелатонина. Выявлен синтез этого гормона в большом количестве нейроэндокринных клеток воздухоносных путей, лёгких, в корковом слое почек и вдоль границы между корковым и мозговым слоем надпочечников, под печёночной капсулой, в парагангиях, яичниках, эндометрии, предстательной железе, плаценте, желчном пузыре и внутреннем ухе. Синтез мелатонина обнаружен также и в не эндокринных клетках, таких как тучных клетках, лимфоцитах, тромбоцитах, эозинофильных

лейкоцитах, в тимусе, поджелудочной железе, мозжечке, сетчатке глаза и в некоторых эндотелиальных клетках [8,25].

Функционально многие клетки, продуцирующие мелатонин, относятся к так называемой диффузной нейроэндокринной системе - универсальной системе адаптации и поддержания гомеостаза организма.

В пределах этой системы выделяют два звена мелатонин продуцирующих клеток:

- центральное (включает пинеальную железу и клетки зрительной системы), в котором ритм секреции мелатонина совпадает с ритмом "свет-темнота";
- периферическое - все остальные клетки, где секреция гормона не зависит от освещённости.

С возрастом активность эпифиза снижается, поэтому количество мелатонина уменьшается, сон становится поверхностным и беспокойным, возможна бессонница.

Симптомы нехватки мелатонина

- Бессонница и другие расстройства сна
- Нарушение циклов сна и бодрствования
- Ослабление иммунной системы
- Колебания артериального давления
- Нарушения психической адаптации
- Тревожно-депрессивные состояния

Основные причины нарушения естественной выработки мелатонина:

- Нарушения режима сна и бодрствования,
- Регулярное потребление алкоголя и никотина
- Несбалансированное питание
- Естественное снижение выработки мелатонина с возрастом
- Вахтовый метод работы, ночные смены
- Сон в освещенном помещении

Аспирин, бета-блокаторы могут привести к снижению уровня мелатонина в организме. Седативные антидепрессанты, транквилизаторы и другие успокаивающие средства могут привести к уменьшению ожидаемого эффекта.

Возвращаясь к начатому, почти все летучие мыши (как и вообще рукокрылые) ведут ночной образ жизни, а днём спят. Кроме того, летучие мыши часто устраивают себе уютные укрытия, забившись в трещины деревьев, скал или в щели в постройках. Убежищами могут служить полости в деревьях, пещеры, гроты и различные искусственные сооружения, как надземные, так и подземные. Летучие мыши способны впадать в оцепенение, сопровождающееся уменьшением скорости обмена веществ, интенсивности дыхания и частоты сердечных сокращений, многие способны впадать в длительную сезонную спячку (до 8 месяцев). Установлено, что содержание ретинола и токоферола у летучих мышей на протяжении спячки было достаточно высоким и позволило длительное время выдерживать отсутствие поступления облигатных антиоксидантов, сохраняя при этом резервы, необходимые для репродукции.

Летучие мыши являются естественным резервуаром бешенства и, по данным ВОЗ, вирусов Марбург, Эбола и коронавирусов, входящих в группу особо опасных инфекций - список самых опасных для человека известных патогенных вирусов, являющихся причиной смертельных заболеваний. Имеются фактические данные о причастности летучих мышей к передаче инфекции.

Выводы:

1. С возрастом выработка мелатонина снижается, что может плохо отражаться на клиническом течении коронавирусной инфекции COVID-19.
2. Не здоровый образ жизни снижает выработку мелатонина
3. Лекарственные препараты снижают уровень мелатонина
4. Из-за мелатонина летучие мыши не умирают, а становятся носителями инфекции.
5. Летные периоды года может увеличиться количество зараженных коронавирусом за счет удлинения светового дня. Избыток света понижает образование мелатонина

Рекомендации:

Применения Мелатонина при лечении больных с коронавирусом COVID19 может благоприятно повлиять на исход и результат лечения. Так, как, экзогенный мелатонин активирует клетки-киллеры и моноциты как в костном мозге, так и в селезенке с латентным периодом в 7-14 дней. Это компоненты неспецифической иммунной защиты, некоторые авторы считают, что мелатонин способен блокировать опухолевый рост и уничтожить зараженные вирусом клетки. Установлено, что мелатонин стимулирует синтез и высвобождение опиоидных пептидов и таким образом участвует в регуляции клеточного гомеостаза и гуморального иммунитета. Введение мелатонина при вакцинации потенцирует выработку специфических антител. Известно, что при стрессовых и значительных физических нагрузках происходит активация провоспалительных факторов (цитокинов и эйкозаноидов), растет уровень фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), повышается уровень лимфоцитов в крови. Липополисахариды (LPS) потенцируют эти эффекты - ситуация, которая может иметь место при неадекватных, истощающих защитные силы организма физических нагрузках. При этом нарастают проявления окислительного стресса, приводящие к нарушению целостности гематокишечного барьера и выходу в кровь LPS. То, что мелатонин подавляет про воспалительную реакцию в ответ на физическую нагрузку, следует иметь в виду при подготовке спортсменов и при восстановительных мероприятиях у людей, занятых тяжелым физическим трудом. Мелатонин благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам способен снижать уровень повреждений слизистой желудка при воздействии многих повреждающих факторов: стресса, алкоголя, желчи и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Активация макрофагов при патологических состояниях приводит к повышению продукции оксида азота (NO). Этот процесс безразличен для организма и может привести к развитию дегенеративных заболеваний. Мелатонин подавляет эти изменения, ингибируя экспрессию индуцибельной NO-синтазы макрофагов. Введение фармакологических доз мелатонина предупреждало развитие повреждений *in vivo*, а также подавляло перекисное окисление и индукцию NO в культуре клеток толстого кишечника.

Благодаря интенсивным исследованиям последних лет стали появляться сообщения об успешном применении мелатонина при бактериальном менингите в качестве защиты нейронов мозга от повреждения, для нормализации сна и общего состояния при нарушении внимания и гиперактивности, при синдроме нарушений фаз сна, при мигренях и приступах головной боли, в комплексной терапии рассеянного склероза, при синдроме хронической усталости, при ночных приступах бронхиальной астмы, при фибромиалгиях, при синдроме раздраженной

толстой кишки, при респираторном дистресс синдроме новорожденных.

Таким образом, изучение химико-биологических свойств мелатонина дает возможность широкого применения его в медицинской практике, поскольку экспериментальные данные подтверждают его положительное влияние на течение, как физиологических процессов, так и нивелирование многих патологических состояний.

Список литературы:

1. Baydas, G., Yasar, A., & Tuzcu, M. (2005). Comparison of the impact of melatonin on chronic ethanol-induced learning and memory impairment between young and aged rats. *Journal of pineal research*, 39(4), 346-352.
2. Bellipanni, G. F. D. I. M., Di Marzo, F., Blasi, F., & Di Marzo, A. (2005). Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1057(1), 393-402.
3. Bouzouf, M., Martinez-Cruz, F., Molinero, P., Guerrero, J. M., & Osuna, C. (2005). Melatonin prevents hyperhomocysteinemia and neural lipid peroxidation induced by methionine intake. *Current neurovascular research*, 2(2), 175-178.
4. Buyukavci, M., Ozdemir, O., Buck, S., Stout, M., Ravindranath, Y., & Savasan, S. (2006). Melatonin cytotoxicity in human leukemia cells: relation with its pro-oxidant effect. *Fundamental & clinical pharmacology*, 20(1), 73-79.
5. Chen, G., Huo, Y., Tan, D. X., Liang, Z., Zhang, W., & Zhang, Y. (2003). Melatonin in Chinese medicinal herbs. *Life sciences*, 73(1), 19-26.
6. Chojnacki, C., Wisniewska-Jarosinska, M., Walecka-Kapica, E., Klupinska, G., Jaworek, J., & Chojnacki, J. (2011). Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *Journal of physiology and pharmacology*, 62(3), 327.
7. de Jimenez Betancourt-Fursow, Y. M., Jimenez-Leon, J. C., & Jimenez-Betancourt, C. S. (2006). Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disorders. *Revista de neurologia*, 42, S37-51.
8. Garidou, M. L., Vivien-Roels, B., Pevet, P., Miguez, J., & Simonneaux, V. (2003). Mechanisms regulating the marked seasonal variation in melatonin synthesis in the European hamster pineal gland. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 284(4), R1043-R1052.
9. Gorbalenya, A. E. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*.
10. Grandgirard, D., & Leib, S. L. (2006). Strategies to prevent neuronal damage in paediatric bacterial meningitis. *Current opinion in pediatrics*, 18(2), 112-118.
11. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Du, B. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*.
12. Hriscu, M. L. (2005). Modulatory factors of circadian phagocytic activity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1057(1), 403-430.
13. Johe, P. D., & Osterud, B. (2005). The in vivo effect of melatonin on cellular activation processes in human blood during strenuous physical exercise. *Journal of pineal research*, 39(3), 324-330.
14. Lee, C. O. (2006). Complementary and alternative medicines patients are talking about: melatonin. *Clinical journal of oncology nursing*, 10(1), 105.

15. Leja-Szpak, A., Jaworek, J., Nawrot-Porabka, K., Palonek, M., Mitis-Musiol, M., Dembinski, A., ... & Pawlik, W. W. (2004). Modulation of pancreatic enzyme secretion. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55(2), 33-46.
16. Lochner, A., Genade, S., Davids, A., Ytrehus, K., & Moolman, J. A. (2006). Short-and long-term effects of melatonin on myocardial post-ischemic recovery. *Journal of pineal research*, 40(1), 56-63.
17. Maestroni, G. J. (2001). The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert opinion on investigational drugs*, 10(3), 467-476.
18. Mahase, E. (2020). Covid-19: WHO declares pandemic because of "alarming levels" of spread, severity, and inaction.
19. Mei, Q., Xu, J. M., Xiang, L., Hu, Y. M., Hu, X. P., & Xu, Z. W. (2005). Change of nitric oxide in experimental colitis and its inhibition by melatonin in vivo and in vitro. *Postgraduate medical journal*, 81(960), 667-672.
20. Oktem, F., Ozguner, F., Yilmaz, H. R., Uz, E., & Dundar, B. (2006). Melatonin reduces urinary excretion of N-acetyl-B-d-glucosaminidase, albumin and renal oxidative markers in diabetic rats. *Clinical and experimental Pharmacology and Physiology*, 33(1-2), 95-101.
21. Ren, L. L., Wang, Y. M., Wu, Z. Q., Xiang, Z. C., Guo, L., Xu, T., ... & Fan, G. H. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese medical journal*.
22. Ribelayga, C., Gauer, F., Calgari, C., Pevet, P., & Simonneaux, V. (1999). Photoneural regulation of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) messenger ribonucleic acid expression: an analysis of its complex relationship with HIOMT activity. *Endocrinology*, 140(3), 1375-1384.
23. Ribelayga, C., Pevet, P., & Simonneaux, V. (2000). HIOMT drives the photoperiodic changes in the amplitude of the melatonin peak of the Siberian hamster. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(5), R1339-R1345.
24. Sanchez-Barcelo, E. J., Mediavilla, M. D., & Reiter, R. J. (2011). Clinical uses of melatonin in pediatrics. *International journal of pediatrics*, 2011.
25. Schernhammer, E. S., Kroenke, C. H., Dowsett, M., Folkard, E., & Hankinson, S. E. (2006). Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels. *Journal of pineal research*, 40(2), 116-124.
26. Shen, K., Yang, Y., Wang, T., Zhao, D., Jiang, Y., Jin, R., ... & Shang, Y. (2020). Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World journal of pediatrics*, 1-9.
27. Spence, D. W., Kayumov, L., Chen, A., Lowe, A., Jain, U., Katzman, M. A., ... & Shapiro, C. M. (2004). Acupuncture increases nocturnal melatonin secretion and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 16(1), 19-28.
28. Srinivasan, V., Spence, D. W., Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., & Cardinali, D. P. (2008). Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms. *Integrative cancer therapies*, 7(3), 189-203.
29. Sutherland, E. R. (2005). Nocturnal asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(6), 1179-1186.
30. Tan, D. X., Manchester, L. C., Hardeland, R., Lopez-Burillo, S., Mayo, J. C., Sainz, R. M., & Reiter, R. J. (2003). Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid,

a paracoid, and an antioxidant vitamin. Journal of pineal research, 34(1), 75-78.

31. Todisco, M. (2006). Effectiveness of a treatment based on melatonin in five patients with systemic sclerosis. American journal of therapeutics, 13(1), 84-87.

32. Uysal, N., Ozdemir, D., Dayi, A., Yalaz, G., Baltaci, A. K., & Bediz, C. S. (2005). Effects of maternal deprivation on melatonin production and cognition in adolescent male and female rats. Neuroendocrinology Letters, 26(5), 555-560.

33. World Health Organization. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 67.

34. World Health Organization. (2020). Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. 2020-02-11[2020-02-27]

35. Yang, Q. H., Xu, J. N., Xu, R. K., & Pang, S. F. (2006). Inhibitory effects of melatonin on the growth of pituitary prolactin-secreting tumor in rats. Journal of pineal research, 40(3), 230-235.

36. Zimecki, M. (2006). The lunar cycle: effects on human and animal behavior and physiology Cykl księżycowy: wpływ na zachowanie ludzi i zwierząt i ich fizjologie. Postepy Hig Med Dosw.(online), 60, 1-7.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

АКУШЕРЛИК ВА ГИНЕКОЛОГИЯ

Iroda Mirsoli qizi TOJIEVA

Gynecologist, consultative polyclinic department,
Republic Specialized Scientific-Practical Medical
Centre of Endocrinology named after academician
Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan

VITAMIN D DEFICIENCY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN UZBEKISTAN

For citation: I.M. Tojjeva. Vitamin D deficiency and gestational diabetes mellitus in Uzbekistan. Journal of Biomedicine and Practice, 2020 Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.19-25

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-2](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-2)

ANNOTATION

The purpose of this study was to examine the relationship between vitamin D levels and glucose metabolism in pregnant women. This study compared serum levels of 25-hydroxy vitamin D3 in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) and non-GDM control subjects. We analyzed serum 25OHD concentrations in 95 pregnant women, 75 women with diagnosed GDM and 20 women non-GDM. Maternal serum 25-hydroxy vitamin D3 concentration in GDM group at 18-32 weeks of gestation were significantly lower than non-GDM controls, 16.76 \pm 6.88 and 21.06 \pm 9.83 respectively (P = 0.03). Maternal 25OHD concentrations are inversely related to glucose levels and the relationship between vitamin D status and glucose tolerance in pregnancy needs further study.

Key words: gestational diabetes mellitus, vitamin D, pregnancy

Iroda Mirsoli qizi TOJIEVA

Maslahat poliklinikasi bo'limi Ginekologi,
akademik Y.X. To'raqulov nomli Respublika Ixtisoslashgan Ilmiy-Amaliy
Endokrinologiya Tibbiyot Markazi, Toshkent, O'zbekiston.

O'ZBEKISTONDA VITAMIN "D"NING YETISHMOVCHILIGI VA GESTASION DIABET

ANNOTATSIYA

Ushbu tadqiqotning maqsadi homilador ayollarda D vitamini darajasi va glyukoza metabolizmi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish edi. Ushbu tadqiqotda homilador ayollarda homiladorlikdagi qandli diabet kasalligi (GDM) va GDM bo'lmagan nazorat guruhidagi sarum 25-OH-D3 vitaminini taqqoslandi. 95 homilador ayolda, GDM tashxisi qo'yilgan 75 ayolda va 20 sog'lom homilador ayollarda sarum 25OHD kontsentratsiyasini tahlil qilindi. 18-32 haftalik homiladorlik davrida GDM bo'lgan onalarda 25-gidroksi-D3 kontsentratsiyasi GDM holda nazorat guruhiga qaraganda 16,76 \pm 6,88 va 21,06 \pm 9,83 ancha pastligi aniqlandi ($p = 0.03$). D vitamini va glyukoza darajasi o'rtasida bog'likligi mavjud bo'ldi. D vitamini darajasi va homiladorlik paytida glyukoza bardoshligi o'rtasidagi bog'liqlik qo'shimcha o'rganishni talab qiladi.

Kalit so'zlar: homiladorlik diabet, D vitamini, homiladorlik.

Ирода Мирсолиевна Тожиева

Гинеколог отделения консультативной поликлиники, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, Узбекистан

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА Д И ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В УЗБЕКИСТАНЕ

АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования явилось изучить взаимосвязь уровня витамина Д с метаболизмом глюкозы у беременных. В этом исследовании мы сравнивали сывороточные уровни 25-ОН-витамина D3 у беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и контрольной группой без ГСД. Мы проанализировали концентрации 25OHD в сыворотке крови у 95 беременных женщин, 75 женщин с диагнозом ГСД и 20 здоровых беременных женщин. Концентрация 25-гидрокси-витамина D3 у матерей с ГСД на 18-32 неделе беременности была значительно ниже, чем в контрольной группе без ГСД, 16,76 \pm 6,88 и 21,06 \pm 9,83 соответственно ($p = 0,03$). Имелась корреляционная зависимость уровня витамина Д с уровнем глюкозы. Связь между уровнем витамина Д и толерантностью к глюкозе во время беременности требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гестационный диабет, витамин Д, беременность

Introduction. Gestational diabetes mellitus (GDM) is known as glucose intolerance, with its onset or first recognition during pregnancy [1]. The prevalence of GDM is increasing, reached almost 15% - 20% [2]. Unmanaged gestational diabetes increases the risk of developing T2DM after pregnancy and predisposes the offspring to childhood obesity and T2DM later in life [3]. Vitamin D deficiency is common all around the world and has a prevalence of 26-98% in pregnancy, bringing concerns about its consequences and need for supplementation [4,5]. Compelling evidence suggests a role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of insulin resistance and insulin secretion derangements. Poor Vitamin D status has also been linked with type-2 diabetes, obesity

and other elements of metabolic syndrome [6]. Immense interest persists in vitamin D and its potential effects on several pregnancy outcomes including gestational diabetes mellitus (GDM) [7]. Although [1.25 (OH) D] supplementation was reported to decrease glucose and increase insulin levels [8], other studies found no significant differences in vitamin D status between women with GDM and NGT [9,10]. Emerging evidence suggests that vitamin D administration can improve insulin sensitivity and glucose tolerance, but whether vitamin D supplementation can prevent GDM is unknown [7]. Although, vitamin D deficiency is associated with a higher risk of GDM, conflicting evidence is provided as to whether low serum 25-hydroxyvitmain D (25 (OH) D) levels are associated with GDM. Therefore, we conducted this study for:

- Comparison of vit D status in pregnant women;
- Trying to determine the level of vitamin D associated with GDM, and its sensitivity and specificity;

Materials and Methods. Pregnant women were screened for GDM at 18-32 weeks of gestation using a two-hour 75 g oral glucose tolerance test (OGTT). According to the guidelines of the international association of diabetes and pregnancy study groups (IADPSG) 2010 , GDM was diagnosed if the OGTT results exceeded cut-offs for one or more values: fasting plasma glucose ≥ 5.3 mmol/l, 1-h ≥ 10.0 mmol/l and 2- h ≥ 8.6 mmol/l [11]. However, when risk factors such as positive family history of diabetes, age greater than 30 years, obesity (body mass index [BMI] >30 kg/m²), previous history of GDM, and history of macrosomia were present, the OGCT was done at the 14th and 18th week of gestation.

All the participants were subjected to:

- Full history taking including gestational age, history of previous GDM, family history of diabetes and history of maternal and neonatal complications; Education was categorised into 'lower' and 'higher' education (lower = lower or upper secondary or postsecondary

non-tertiary education, higher = first or second stage of tertiary education);

- Thorough clinical examination including assessment of blood pressure, calculation of the body mass index (BMI). Prepregnancy body mass index (BMI) (kg/m²) was categorised into underweight (<18.5), normal weight (18.5-24.9), overweight (25.0-29.9) and obese (>30.0);

- Laboratory assay including fasting blood glucose, 1 hour glucose and serum 25-OH vit D. Vitamin D sufficiency, insufficiency, and deficiency were defined as serum 25OHD concentrations 30 - 100, 10 - 29 and <10 ng/mL respectively.

Table 1. Clinical characteristics metabolic factors, 25 hydroxy vitamin D among the study groups and their statistical significance

	GDM (75)	Non-GDM(20)	P value
Age (years) mean \pm SD	28,52 \pm 5,10	29,45 \pm 4,79	0,832 [#]
Gestational age (wk) Mean \pm SD	25,92 \pm 3,76	26,35 \pm 3,71	0,965 [#]
Gravity mean \pm SD	2,62 \pm 1,15	3,15 \pm 1,22	0,319 [#]
Parity mean \pm SD	2,333 \pm 0,96	2,90 \pm ,7881	0,131 [#]
FH of DM (yes/No) %	(19/56)25%	(1/19)5%	0.000**

SBP (mmHg) mean ± SD	103,73±8,2648	105,0±8,8852	0,522 [#]
DBP (mmHg) mean ± SD	67,02±10,3362	70,50±7,5915	0,383 [#]
Prepregnancy height (cm)	160,427±6,1516	160,167±6,2332	0,556 [#]
Prepregnancy weight (kg)	64,267±16,2109	61,333±8,0147	0,01*
Pre preg BMI (kg/m ²) mean ± SD	24,92±5,97	24,06±4,68	0,265 [#]
FBS (mmol/l) mean ± SD	6.23±0.81	4.53±0.34	0,000**
1 hour glucose (mmol/l) mean ± SD	10,42±0,493	4,82±0,88	0,000**
Vitamin D (ng/ml) mean ± SD	16,76±6,88	21,06±9,83	0,036*

Quantitative variables are expressed as mean ± SD and compared using student t test. FH = family history; BMI = body mass index; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure. FBS = fasting blood sugar, * = significant; ** = highly significant; # = insignificant

Results. Ninety-five pregnant women participated in this study (75 GDM, 20 normal GTT). The mean gestational age of the participants was 26.01 ± 3.74 weeks, and the mean maternal age in the 2 groups was 28.7 ± 5.03 years.

The comparison of maternal characteristics of GDM and non-GDM mothers is summarized in Table 1. No differences between the groups were observed in age, weight, duration of gestation. However, there were difference in several other characteristics, including pre-pregnancy BMI, fasting glucose, 1-hour glucose and concentration of vitamin D3.

The mean age of the patients with GDM was 28, 52±5, 10 years; it was 29,45±4,79 in Non-GDM group (p = 0,832). The mean BMI of patients with GDM and in Non-GDM were 24,92±5,97 and 24,06±4,68 kg/m², respectively (p=0,265).

FBG levels were higher in-group with GDM than in Non-GDM (p= 0.00). Group with higher glucose levels after the 75 gr OGTT (GDM) also had higher FBG levels than the group that had normal glucose levels after the 75 gr OGTT (Non-GDM) (p=0.00).

With regard to the serum 25-hydroxy vitamin D3 levels, deficient status (<20 ng/mL) was present in 64.2% of patients, insufficient status (20-29 ng/mL) was present in 27.3% of patients, and sufficient status (>30 ng/mL) was present in 8.4% of all women studied (Table 2). 25-hydroxy vitamin D3 deficiency was higher in group with GDM

than the control group, $16,76 \pm 6,88$ and $21,06 \pm 9,83$ respectively ($p = 0,03$). The serum levels of 25-hydroxy vitamin D3 had no significant correlation with age ($r = -0.15$, $P = 0.1$), parity ($r = -0.11$, $P = 0.2$), BMI ($r = -0.16$, $P = 0.11$), or fasting blood glucose level ($r = -0.22$, $P = 0.3$), but it correlated with glucose level after the 75gr OGTT ($r = -0,22$, $P = 0,02$)

Table 2. Frequency (and Group Percentage) of Different Serum Levels of 25-Hydroxy Vitamin D3 According to Groups

Vitamin D3 Level, ng/mL	GDM 75	Non-GDM 20	Total 95	P Value <0.05
<20	52(69,3%)	9(45%)	61(64,2%)	0,036*
20-29	19(25,3%)	7(35%)	26(27,3%)	
>30	4(5,3%)	4(20%)	8(8,4%)	

GDM, gestation diabetes mellitus;

P value between 2 groups

Discussion. The primary focus of this work was to determine whether 25(OH)D concentration differs between mothers with and without GDM. There are still contradictions about the exact role of vit. D deficiency in the pathogenesis of GDM. Many previous studies [12,13] reported high prevalence of vitamin D deficiency that reached approximately 95% among both pregnant and non-pregnant women. This problem also exists in sunny Tashkent, we found a high prevalence of vitamin D deficiency during pregnancy. This can be explained by insufficient time spent in the sun, poor diet and lack of physical activity.

Our results showed that serum levels of 25-hydroxy-vitamin D3 were significantly lower in GDM compared with the control group. Vitamin D is thought to play a role in secretion and possibly in the action of insulin. There are some suggested mechanisms that describe the relationship between vitamin D deficiency and the risk of developing GDM.

Vitamin D can directly or indirectly regulate the function and secretion of β -cells by binding their circulating active form, 1,25-hydroxy vitamin D, to the β -cell receptor of vitamin D, as well as regulating the balance between extracellular and intracellular pools of calcium β -cells. [14] In addition, vitamin D can increase insulin sensitivity by stimulating the expression of insulin receptors and enhancing the response of insulin to glucose transport [15].

There are no sufficient data to describe the relationship between GDM and vitamin D deficiency. Our findings are in line with those of Maghbooli et al [17] in which serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D levels during 24-28 weeks of gestation were significantly lower in GDM women than in groups with normal levels of vitamin D. Clifton-Bligh et al [18] showed that maternal serum 25-hydroxy vitamin D concentrations were significantly and inversely associated with fasting serum glucose levels. Nevertheless, some studies could not show any relation between hypovitaminosis D and GDM. Farrant et al [10] in the United Kingdom showed that, in total, 66% of women had hypovitaminosis D (serum 25-hydroxy vitamin D concentrations <50 nmol/L), and 31% had levels below 28 nmol/L. There was no significant association between maternal serum vitamin D levels and GDM [10]. Also, another study performed in India showed no significant

association between serum 25-hydroxy vitamin D concentrations (30 weeks of gestation) and GDM risk.[13,18].

There is a complex relationship between vitamin D and obesity. Our study found no significant association between vitamin D and BMI while other many studies reported an inverse relation between vit D levels and BMI [19,20].

Conclusion. Our results suggested that rates of vitamin D deficiency are higher among women with GDM, and the relationship between vitamin D status and glucose tolerance in pregnancy needs further study.

References.

1. Metzger B.E., Coustan D.R. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the Organizing Committee // *Diabetes Care*. - 1998. - Vol.21. - 161-167.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes // *Diabetes Care*. -2014. - Vol.37. - 14-80
3. Reece E.A., Leguizamon G., Wiznitzer A. Gestational Diabetes: The Need for a Common Ground // *The Lancet*. - 2009. - Vol.373. - 1789-1797
4. Hamilton S.A., McNeil R., Hollis B.W., Davis D.J., Winkler J., Cook C. Profound Vitamin D Deficiency in a Diverse Group of Women during Pregnancy Living in a Sun-Rich Environment at Latitude 32 degrees // *Int J Endocrinol*. - 2010. - Vol.9. - 14-28.
5. Johnson D.D., Wagner C.L., Hulsey T.C., McNeil R.B., Ebeling M., Hollis B.W. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy // *Am J Perinatol*. - 2011. - Vol. 28 (1). - 7-12.
6. Kayaniyil S., Vieth R., Retnakaran R., Knight J.A., Qi Y., Gerstein H.C. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes // *Diabetes Care*. - 2010. - Vol. 33 (6). - Vol. 13. - 79-81.
7. Burris H.H. Camargo Jr. C.A. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus // *Current Diabetes Reports*. - 2014. -Vol.14. - 451.
8. Rudnicki P., M?lsted-Pedersen L. Effect of 1,25-Dihydroxycholecalciferol on Glucose Metabolism in Gestational Diabetes Mellitus. // *Diabetologia*. - 1997. -Vol.40. - 40-44.
9. Baker A.M., Haeri S., Camargo Jr., C.A., Stueb, A.M., Boggess, K.A. First-Trimester Maternal Vitamin D Status and Risk for Gestational Diabetes (GDM): A Nested Case-Control Study // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. - 2012. -Vol. 28. - 164-168
10. Farrant H.J., Krishnaveni G.V., Hill J.C. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size // *Eur J Clin Nutr*. - 2009. - Vol.63 (5). - 646-652.
11. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // *Diabetes Care*. - 2010. - Vol. 33. - 676-682
12. Zhang C., Qiu C., Hu F.B., David R.M., Van Dam R.M., Bralley A., Williams, M.A. Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. // *PLoS ONE*. - 2008. - Vol.3. - 753.
13. Holmes V.A., Barnes M.S., Alexander H.D., McFaul P., Wallace J.M.W.

Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Pregnant Women: A Longitudinal Study // British Journal of Nutrition. - 2009. - Vol. 02. - 876-881.

14. Norman A.W., Frankel J.B., Heldt A.M., Grodsky G.M. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin // Science. - 1980. - Vol. 209. - 823-825.

15. Draznin B., Sussman K.E., Eckel R.H., Kao M., Yost T., Sherman N.A. Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia // J Clin Invest. - 1988. - Vol. 82. - 1848-1852.

16. Maghbooli Z., Hossein-Nezhad A., Karimi F., Shafaei A.R., Larijani B. Correlation between vitamin D(3) deficiency and insulin resistance in pregnancy // Diabetes Metab Res Rev.- 2008. - Vol. 24. - 27-32.

17. Clifton-Bligh R.J., McElduff P., McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes // Diabet Med. - 2008. - Vol. 25. - 678-684.

18. Soheilykhah, S., Mojibian, M., Rashidi, M., Rahimi-Saghand, S., Jafari, F. Maternal Vitamin D Status in Gestational Diabetes Mellitus // Nutrition in Clinical Practice. - 2010. - Vol. 25. - 524-527.

19. Wortsman, J., Matsuoka, L.Y., Chen, T.C., Lu, Z. and Holick, M.F. Decreased Bioavailability of Vitamin D in Obesity // The American Journal of Clinical Nutrition. -2000. - Vol. 72. - 690-693.

20. Ford E.S., Ajani U.A., McGuire L.C., Liu, S. Concentrations of Serum Vitamin D and the Metabolic Syndrome among US Adults // Diabetes Care. - 2005. -Vol. 28. - 1228-1230.


БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

**Нигора Маърифовна СИДИКОВА
Нодира Хакимовна РУЗИЕВА**

Кафедра Акушерства и гинекологии, детской гинекологии,
Ташкентский Педиатрический Медицинский институт, Узбекистан.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

For citation:; N.M. Sidikova, N.H. Ruzieva, clinical and pathogenetic substantiation of treatment of patients with hyperandrogenism, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.26-30

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-3](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-3)

АННОТАЦИЯ

В результате изучения литературы выявлено достоверно высокая частота угрозы прерывания беременности у женщин с эндокринными патологиями, в частности гиперандрогенией. А также обнаружено достоверное негативное влияние глюкокортикоидной терапии на эмбриогенез и различные системы женщины. Коррекция гиперандрогении и персонифицированная терапия в предгравидарном периоде у женщин с гиперандрогенией позволяют преодолеть критические сроки гестации и добиться благополучного течения и исхода беременности.

Ключевые слова: гиперандрогения, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, невынашивание беременности.

CLINICAL AND PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPERANDROGENISM

**Nigora Marifovna SIDIKOVA
Nodira Hakimovna RUZIEVA**

Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Gynecology,
Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.

ANNOTATION

A study of the literature revealed a significantly high frequency of threatened abortion in women with endocrine pathologies, in particular hyperandrogenism. A significant

negative effect of glucocorticoid therapy on embryogenesis and various systems of a woman was also found. Correction of hyperandrogenism and individually selected therapy in the pregravid period in women with hyperandrogenism can overcome the critical periods of gestation and achieve a successful course and outcome of pregnancy.

Key words: hyperandrogenism, non-classical form of congenital dysfunction of the adrenal cortex, miscarriage.

Нигора Маърифовна СИДИКОВА
Нодира Хакимовна РУЗИЕВА

Акушерлик ва гинекология, болалар гинекологияси кафедраси,
Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институти, Ўзбекистон.

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ БИЛАН ОФРИГАН БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШНИНГ КЛИНИК ВА ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАНИШИ

АННОТАЦИЯ

Адабиётларни ўрганиш эндокрин патологияли аёлларда, хусусан гиперандрогенизмда ҳомиладорликни тугатиш хавфининг сезиларли даражада юқори частотасини аниқлади. Шунингдек, глюкокортикоид терапиясининг эмбриогенез ва аёлларнинг турли тизимларига сезиларли салбий таъсирини кўрсатди. Гиперандрогенизм билан аёлларда олдиндан гравидар даврида гиперандрогенизм ва мослаштирилган терапияни тузатиш муҳим ҳомиладорлик даврларини енгиб, ҳомиладорликнинг хавфсиз курси ва натижаларига эришиш мумкин.

Калит сўзлар: гиперандрогенизм, туғма буйрак усти пўстлоғи дисфункциясининг классик бўлмаган шакли, тушиши.

На сегодняшний день наряду с полиэтиологичностью данной проблемы, одной из причин невынашивания беременности является гиперандрогения (ГА), которая встречается у 12-21% женщин и в 21-32% случаев является причиной невынашивания беременности [1, 2, 3]. Наиболее частыми причинами ГА являются неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НФ ВДКН), большинство случаев которой обусловлено недостаточностью фермента 21-гидроксилазы (21-Г), а также синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Клиническая картина НФ ВДКН и СПКЯ может быть схожей и требует проведения дифференциальной диагностики [4, 5].

Нарушение обмена андрогенов при беременности повышает риск развития плацентарной недостаточности с характерными морфологическими признаками: снижение удельного объема сосудистого русла и межворсинчатого пространства, избыточное отложение фибриноида, увеличение объема склеенных ворсин, наличие выраженного фибриноидного некроза, гиалиноза и склероза сосудистой стенки с изменением просвета сосудов [6, 7].

Избыток андрогенов во время беременности негативно влияет на процессы имплантации плодного яйца, способствует нарушению кровообращения в матке, склерозированию сосудов миометрия и хориона, разрыву сосудов, образованию ретрохориальных гематом, отслойки хориона, развитию истмико-цервикальной

недостаточности, вызывает вирилизацию плода женского пола [8, 9].

На сегодняшний день, основным патогенетическим методом терапии адреналовой ГА является назначение супрессивной терапии глюкокортикоидными (ГК) препаратами. По данным литературы, раннее назначение высоких доз дексаметазона может уменьшать частоту угрозы невынашивания, предотвращать риск хронических легочных заболеваний у недоношенных новорожденных, но наблюдаются и неблагоприятные эффекты включая гипертензию и гипергликемию у младенцев [6, 10]. По данным Гур С. и соавт. применение глюкокортикостероидов рекомендовано больным НФ ВГКН на этапе планирования беременности. В обычной практике, многие специалисты назначают глюкокортикостероиды уже после наступления беременности, на основании показателей уровня 17-гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерона сульфата в крови. [11]. При этом в работе Дрегер А. соавторов [12] было убедительно доказано, что при беременности верификация-диагноза НФ ВГКН возможна только путем молекулярно-генетического исследования, а определение уровня адреналовых андрогенов в крови не является информативным [13].

Влияние глюкокортикоидов на развитие гипертензивных нарушений (ГН) до сих пор является одним из спорных вопросов акушерской практики. Но к сожалению, у женщин с привычным невынашиванием беременности, страдающих гиперандрогенией (ГА) (независимо от формы), лечение глюкокортикоидными препаратами (ГК) до наступления беременности, с последующим продолжением приема лекарственного средства в течение всей беременности считается общепринятой тактикой [8,10]. В последнее время широко обсуждается тот факт, что длительный прием ГК при беременности сопряжен с высоким риском для матери и плода. Не смотря на постепенное снижение дозы с середины 2-го триместра, сохраняется риск этих осложнений[14]. Также, длительный прием ГК приводит к аномалиям развития соединительной ткани, задержки роста плода, гипергликемии [15], 16]. По данным Е.А. Шустиковой (2012) у 1/3 женщин с ГА, принимавших глюкокортикоиды, беременность осложняется гипертензивными нарушениями, из них у 90% женщин с ГА смешанного генеза, которое подтверждается повышением 17-ОНП, ДГЭАС, тестостерона и кортизола. Так как гиперкортизолемию может рассматриваться как аналог инсулинрезистентности и гиперинсулинемии, у всех этих женщин имеется абдоминально-висцеральный тип ожирения, артериальная гипертензия. По видимому, эти пациентки с недиагностированным метаболическим синдромом. Как известно, в патогенезе метаболического синдрома, как и при гипертензионных нарушениях, главную роль играет дисфункция эндотелиоцитов. По данным Макацария А.Д. (2006), повреждение липопротеидов низкой плотности и белков из-за воздействия повышенных уровней глюкозы и свободных радикалов приводит к воспалительным процессам, в частности, в сосудистой стенке развивается синдром системного воспалительного ответа. Инсулинрезистентность (ИР) способствует усилению синтеза ангиотензина-2, усилению обратного транспорта натрия и воды в почках, снижению активности мембранного фермента Na/K-зависимой АТФ-азы, что приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ) на фоне беременности и риску развития преэклампсии. По нашим наблюдениям, у беременных с ОАА и ГА, повышенные уровни андрогенов (17-ОП, ДГЭАС и тестостерона в 1-м триместре могут служить поводом для назначения глюкокортикоидов, с целью коррекции гиперандрогении, но следует рассмотреть вероятные осложнения

назначения ГКС. У данной группы беременных имеет место гиперреактивность гипоталамо-питуитарно-надпочечниковой системы и по этому, уже имеющийся избыток кортизола в сочетании с экзогенно вводимыми глюкокортикоидными препаратами длительного действия (дексаметазон) приводят к снижению чувствительности тканей к инсулину, что способствует развитию ИР с компенсаторной гиперинсулинемией, [16]; эндотелиальной дисфункции, что в свою очередь приводит к развитию преэклампсии. [17]. У беременных с ГА, принимавших глюкокортикоиды, имеется состояние гиперкоагуляции. Также имеются признаки синдрома внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) [11, 18].

Несмотря на побочные действия, применение дексаметазона остается универсальным лечением при гиперандрогении во время беременности, так как только этот глюкокортикоид проникает через плаценту без потерь. Преднизолон, гидрокортизон на 85% разрушаются плацентарными ферментами и к плоду практически не поступает [10].

В связи с этим есть данные литературы о том, что прекращение приема дексаметазона, не прерывает беременность, так как надпочечники плода компенсируют дефицит глюкокортикоидов у матери. Но это может быть причиной внутриутробной гиперфункции коры надпочечников у плода и снизить его адаптационные возможности к внеутробной жизни.

Таким образом, при ГА и ОАА, у беременных нецелесообразно определять уровень ДГЭА-С, эстриола, прогестерона в крови/слюне для подбора гормональной терапии. Учитывая в анамнезе недостаточность лютеиновой фазы и тех, кому проводили стимуляцию овуляции, целесообразно превентивно назначать. Надо отметить важность предгравидарной подготовки женщин с ГА и ОАА. В связи с этим, патогенетически обоснованным является назначение пациенткам с уже имеющейся дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и с метаболическим синдромом, назначение глюкокортикоидных препаратов и метформина пациенткам с ГА. Своевременная диагностика и патогенетически обоснованная терапия ГА позволит проводить эффективную профилактику невынашивания беременности у женщин с ГА.

Литература:

1. Boris E.N. Sovremennye podhody k differencirovannomu lecheniyu giperandrogennyh sostoyanij u zhenshchin. Zbǫrnik naukovih prac' asocǫakǫi akusherǫv-gǫnekologǫv Ukraїni Vipusk 1/2 (33/34) 2014. S.42-48.
2. Solopova A.G. Sklerozirovannje yaichni. Sovremennij vzglyad na problemu. AKUSHERSTVO o GINECOLOGIYA o REPRODUKSIYA. 2017 o Tom 11 o № 2. S. 57-68.
3. Suhonosova EL. Sovremennje vzgljady na patogenez, diagnostiku i lechenie sindroma polikistoznyh jaichnikov [Modern views on the pathogenesis, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome]. Dalnevostochnyj medicinskij zhurnal [Far East Medical Journal]. 2015;4:128-133.
4. Nikonova L.V. I soavt. Kliniko-gormonalnye variant sindroma giperandrogenii. Journal of the Grodno State Medical University, Vol. 16, № 5, 2018. S. 542-548.
5. Sidel'nikova V.M. Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevyshivaniem: metod. posobiya i klin. protokoly [Preparation and management of

pregnancy in women with habitual miscarriage: method] / V.M. Sidel'nikova. - 3-e izd. - M. : MEDpress-inform, 2013. - 224 s.

6. Shumaker A., Kosta S.D., Zenklusen A.S. Endokrinnye faktory, moduliruyushchie immunnye reakcii pri beremennosti. [Endocrine factors that modulate immune responses during pregnancy] Front Immunol. 2014; 5 : 196. [PMC besplatnaya stat'ya] [PubMed] [Google Scholar].

7. Kemp M.W. Et al. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. Human Reproduction Update, 2016. Vol.22, No.2 pp. 240-259.

8. Dreger A., Feder E. K., Tamar-Mattis A. Prenatal'nyj deksametazon pri vrozhdennoj giperplazii nadpochechnikov: kanarejkaetiki v sovremennoj medicinskoj shahte.[Prenatal dexamethasone for congenital adrenal hyperplasia: a canary of ethics in a modern medical mine] J Bioeth Inq. 2012; 9 : 277-294. [PMC besplatnaya stat'ya] [PubMed] [Google Scholar].

9. Trakakis E., Basios G., Trompoukis P., Labos G., Grammatikakis I., Kassanos D. An update to 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia // Gynecological Endocrinology. - Jan 2010. - Vol. 26, №1. - P. 63-71.

10. Hasan Namdar Ahmadabad et al. Исходы беременности после приема высоких доз дексаметазона на ранних сроках беременности. Clinical and Experimental Reproductive Medicine 2016;43(1):15-25. [PubMed] [Google Scholar]

11. Lesh G.E., Bulmer Dzh.N., Innes B.A., Druri Dzh.A., Robson S.K., Kvenbi S. Lechenie prednizolonom snizhaet razvitie spiral'noj arterii endometriya u zhenshchin s povtornym vykidyshem. [Quenby S. Treatment with prednisolone reduces the development of the spiral endometrial artery in women with repeated miscarriage.] Angiogenez. 2011; 14 : 523-532. [PubMed] [Google Scholar]

12. Mwansa-Kambafwile J, Cousens S, Hansen T, Lawn JE. Antenatal'nye steroidy pri prezhdevremennyh rodah dlya profilaktiki neonatal'nyh smertej vsledstvie oslozhenij prezhdevremennyh rodov. Int J Epidemiol. 2010; 39 (Prilozhenie 1): i122 - i133. [PMC besplatnaya stat'ya] [PubMed] [Google Scholar].

13. Shustikova E.F., Fedirko S.L. Vliyanie glyukokortikoidov, prinimaemyh pri beremennosti, na chastotu obvitaya pupovinoj. [The effect of glucocorticoids taken during pregnancy on the frequency entwined with the umbilical cord.] Medicina ekstrimal'nyh situacij. №4 (42). 2012, str 21-25.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Бахтиёр Буртханович ХАСАНОВ
Бухарский государственный медицинский институт

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ И АУТОИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ В ДИНАМИКЕ ЛАКТАЦИИ

For citation:., B.B. Khasanov, Experimental toxic hepatitis and autoimmune processes in the dynamics of lactation, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.31-35

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-4](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-4)

АННОТАЦИЯ

Исследовано наличие антигепатоцитарных антител в сыворотке крови и молоке у с токсическим гепатитом в период грудного вскармливания. Установлено наличие аутоантител в течение лактации, в основном в сыворотке крови, и в незначительных количествах в молоке самок крыс, следовательно, противопеченочные антитела матери при токсическом гепатите не являются патологическим агентом для потомства в течение грудного вскармливания.

Ключевые слова: гепатит, аутоиммунные заболевания, лактация, сыворотка крови, молоко.

Bakhtiyor Burtkhanovich KHASANOV
Bukhara State Medical Institute

EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS AND AUTOIMMUNOLOGICAL PROCESSES IN DURING OF THE LACTATIONS

ANNOTATION

Presence of antihepatic antibodies in whey of blood and milk at rats with toxic hepatitis are investigated during breast-feeding. Presence autoantibodies is established in whey of blood and scant fews in milk of rats during lactation, hence, antihepatic antibodies of mother at a toxic hepatitis are not the pathological agent for the baby during breast-feeding.

Key words: hepatitis, autoimmune diseases, lactation, blood serum, milk.

Бахтиёр Буртханович ХАСАНОВ
Бухоро давлат тиббиёт институти

ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТОКСИК ГЕПАТИТ ВА ЛАКТАЦИЯ ДИНАМИКАСИДАГИ АУТОИММУН ЖАРАЁНЛАР

АННОТАЦИЯ

Экспериментал токсик гепатитли ургочи каламушларнинг қони ва сутида эмизиш даврида антигепатоцитар қарши антитаналар аниқланган. Эмизиш даврида аутоантитаналар асосан қон зардобиди ва унча кўп бўлмаган миқдорда каламушлар сутида аниқланган, демак экспериментал токсик гепатит шароитидаги она антигепатоцитар антитаналар эмизиш даврида авлод учун патологик агент хисобланмайди.

Калит сўзлар: гепатит, аутоиммун касалликлар, лактация, қон зардоби, сут.

Введение. Частота различных экстрагенитальных патологий у женщин детородного возраста все еще значительна. Прежде всего, увеличивается частота хронического поражения гепатобилиарной системы как следствие перенесенных вирусных или токсических гепатитов, которые под влиянием неблагоприятных экологических условий нередко принимают хроническую, затяжную форму [3, 4].

Возможность передачи вируса гепатита от женщин-носителей HbsAg родившимся детям, развития у части детей персистенции HbsAg, формирования первично-хронического гепатита не вызывает сомнений [5, 8]. Вместе с тем, до сих пор остаются малоизученными значение аутоиммунных процессов, разворачивающихся в материнском организме при гепатитах, в динамике лактации и их влияние на развитие потомства в период грудного вскармливания. Тогда как существует значительное число исследований указывающих, что гепатит у матери приводит к замедлению темпов формирования иммунных компонентов тонкого кишечника, а также и органов иммунной системы потомства в раннем постнатальном онтогенезе [2, 6, 11]. Однако до сих пор остается открытым вопрос о причинах и механизмах приводящих к этим изменениям.

Целью нашего исследования явилось изучение титра антигепатоцитарных в сыворотке крови с токсическим гепатитом в динамике лактации.

Материал и методы исследования.

Для проведения эксперимента были использованы 3 месячные половозрелые белые беспородные самки крыс (72) массой 120-140 грамм. Животные содержались на обычном лабораторном рационе и до проведения эксперимента в течение двух недель находились в условиях карантина. В качестве модели гепатита нами была использована хроническая гелиотринная интоксикация [1]. После срока карантина самкам опытной группы (О) вводили гелиотрин в дозе 0,05 мг/грамм веса тела на 0,5 мл физиологического раствора подкожно еженедельно в течение 6 недель, животным контрольной группы (К) вводили только физраствор. Через 10 дней после последней инъекции к самкам подсаживали самцов. Для исследования были отобраны самки опытной (40) и контрольной групп (32) на 1, 3, 7, 15, 21 и 30 сутки лактации. Определение антигепатоцитарных антител проводили РПГА по методу Бойдена. Для проведения серологических реакций использовались

сыворотка крови (0,5 мл) и образцы молока (0,2 мл) взятые у самок крыс в вышеуказанные сроки исследования. Эритроциты барана готовились по общепринятой методике. В качестве антигена использовалась навеска печени интактной самки крыс в количестве 2,0 г, подготовка которого проводилась водно-хлороформным экстрагированием по методу Т.А.Алексеевой [8]. Содержание антигена контролировали по количеству белка, которое доводили до 1%. Для более точного вычисления и удобства при сравнении полученные результаты выражали в \log_2 [7]. Полученные данные обрабатывались по Фишеру-Стьюденту, достоверными считали различия удовлетворяющие $P < 0,05$.

Полученные результаты и обсуждение

В результате нашего исследования была установлена определенная динамика изменений титра антигепатоцитарных антител крови и молока крыс с токсическим гепатитом в динамике лактации. В сыворотке крови у самок опытной группы сразу же после родов обнаруживаются аутоантитела достигающие титра 1:128, эта тенденция сохраняется до 3 суток лактации, в то время как у контрольной группы животных титр аутоантител равен 1:8 и 1:4 на 1 и 3 дни после родов соответственно. В последующие сроки лактации серопозитивными оказались сыворотки в разведении 1:64 вплоть до конца лактационного периода. Напротив, в контрольной группе антитела обнаруживаются у самок только до 7 суток грудного вскармливания, не превышающие титра 1:4, в последующие сроки лактации наблюдались только следы.

В отличие от сыворотки крови при серологическом исследовании образцов молока самок опытной группы на 1 сутки после родов, аутоантитела определялись в разведении 1:8. В последующие сроки, противопеченочные антитела не всегда обнаруживались даже в разведении 1:4. В контрольной группе показатели серологических исследований молока в период грудного вскармливания существенных различий от опытной группы не обнаружили.

Для проведения более точных исследований и возможности сравнения изменения титра антигепатоцитарных антител в сыворотке крови и молоке самок крыс в динамике лактации результаты серологических исследований были выражены в \log_2 (см. Табл.). Согласно этим данным при токсическом гелиотринном гепатите появление аутоантител против печени характерно только для сыворотки крови, которые присутствуют вплоть до конца периода грудного вскармливания. В то время, как в образцах молока, полученных от самок с токсическим гепатитом титр аутоантител существенно не отличался от таковых у самок контрольной группы.

Известно, что хроническая гелиотринная интоксикация приводит к возникновению токсического гепатита, который в основном имеет тенденцию к прогрессированию, т.е. является моделью агрессивного хронического гепатита [1]. При активных формах гепатитов происходит изменения в иммунном статусе, в частности отмечают глубокие изменения в Т- и В-системах иммунитета и происходит нарастание титра иммуноглобулинов различных классов, увеличение гамма-фракции глобулинов, является критериями оценки активности развивающегося патологического процесса. В случаях перехода процесса в хроническую форму на фоне незначительного уменьшения Т-хелперов существенно снижается количество Т-супрессоров (киллеров), что способствует образованию противопеченочных антител и активизации патологического процесса [3, 9]. Результаты нашего исследования еще раз показали, что гелиотринная

интоксикация самок крыс до беременности является пусковым механизмом аутоаллергического процесса, прогрессирующего с течением времени. Наряду с этим, относительно невысокие титры противопеченочных антител в сыворотке крови, по-видимому, связаны, с изменениями, происходящими в организме матери в динамике беременности и лактации, стимулирующими регенерационные процессы. Почти двукратное превышение титра аутоантител сразу после родов, относительно дальнейшего периода лактации (1:128 на 1 сутки и 1:64 в последующие сроки лактации), возможно, объясняется воздействием плода, чужеродного для организма матери.

Таблица. Изменение активности противопеченочных антител в крови и молоке самок крыс с хронической гелиотринной интоксикацией в динамике лактации (данные выражены в \log_2 , $M \pm m$)

Исследуемый материал	Гр. ж-х	Сроки лактации (в сутках)				
		1	3	7	14	21
Кровь	К	1,68±	0,75±	0,68±	0,48±	0,33±
		0,158	0,161	0,149	0,142	0,104
	О	6,03±	5,45±	5,10±	4,90±	4,73±
		0,089*	0,127*	0,114*	0,120*	0,114*
Молоко	К	1,60±	1,48±	1,30±	0,83±	0,78±
		0,206	0,089	0,082	0,196	0,164
	О	3,75±	3,45±	3,43±	2,00±	1,95±
		0,133	0,158	0,212	0,199	0,225

Примечание: * - различия достоверны относительно контроля при $P < 0,05$

Наличие незначительного количества антител в молоке в период лактации, указывает на то, что причиной дистрофических изменений в печени крысят, рожденных интактной крысы, при вскармливании их самкой с гелиотринным гепатитом [4], являются не аутоантитела, а возможно, гепатотоксины, образующиеся в организме матери, вследствие нарушений функций печени [10, 11, 12].

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что в крови самок крыс с токсическим гепатитом после родов и в динамике лактации определяются противопеченочные антитела, но в период грудного вскармливания, они передаются крысятам через молоко в незначительных количествах и, скорее всего, не являются основной причиной отставания становления органов пищеварительной и иммунной систем потомства.

Использованная литература:

1. Abdullayev N.KH., Karimov KH.YA. Pechen' pri intoksikatsiyakh gepatotroponymi yadami.- Tashkent, 1988. - 96 s.
2. Azizova F.KH., Bazhakova D.KH., Akhmedova KH.YU. Vozrastnyye strukturno-funksional'nyye osobennosti tonkoy kishki krysyat, rozhdennykh ot samok krys s khronicheskim toksicheskim gepatitom // Vrachebnoye delo. - 2001.- № 1.- s.103-105.

3. Azizov Ye.KH. Strukturno-funksional'nyye osnovy reaktsii mezenterial'nykh limfaticeskikh uzlov pri eksperimental'nom tokicheskom gepatite i puti yeyo korrektsii. Avtoref. dis.... kand.med.nauk. 2-TashMI, Tashkent. - 2018. - 18 s.
4. Adilbekova D.B. Postnatal'noye stanovleniye sosudisto-tkanevykh struktur zheludka i kishechnika potomstva v usloviyakh khronicheskogo toksicheskogo gepatita u materi. Avtoref. dis.... dokt.med.nauk. TMA, Tashkent. - 2018. - 26 s.
5. Golubeva M.V. i dr. Vrozhdeniye gepatity v i s u detey // Meditsinskiy vestnik severnogo kavkaza. - № 2. - 2009. - S. 94-101.
6. Dinamika antitel k otdel'nym antigenam virusa gepatita S u detey pervykh let zhizni / Nikolayeva L.I., Goroshanskaya M.N., Cherednichenko T.V. i dr. // Det.infektsii. 2005. - №4. - S. 15-17.
7. Instruktivno-metodicheskiye materialy po primeneniyu serologicheskikh metodov diagnostiki pri epizootologicheskom obsledovanii prirodnykh ochagov chumy. ? Moskva. MZ SSSR GUKI. - 1983. - 135 s.
8. Nikolayev A.I., Platonova L.Ye. Metody opredeleniya autoantitel i ikh sravnitel'naya otsenka. ? T., "Meditsina". ? 1971. ? 112 s.
9. Frolov V.M., Germanov V.T., Peresadin N.A. Funktsional'noye sostoyaniye gepatobilliarnoy sistemy i immunnyy status beremennykh, perenesshikh virusnyy gepatit // Akusherstvo i ginekologiya. - 1991.- № 9. S 24-26.
10. Impaired monocyte-macrophage functions and defective Toll-like receptor signaling in hepatitis E virus-infected pregnant women with acute liver failure / Sehgal R., Patra S., David P., Vyas A., Khanam A., Hissar S., e tal. // Hepatology. - 62 (6). - 2015. - R. 1683-1696.
11. Navaneethan U., MohajerM.A.,Shata M.T.. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis, Liver. Int. . - 28 (9). - 2008 -. R. 1190-1198. 12. S. Zhang Mi,J., Zhang W., Huang R.S. Circulating micro RNA sas biomarkers for inflammatory diseases. - Microna. - 2(1). - 2013. - R. 63-71.


БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

МОРФОЛОГИЯ

Манзура Батировна ТУРАМУРАТОВА
Кафедра анатомии, Ургенчский филиал
Ташкентской медицинской академии, Республика Узбекистан
Дилором Бахтияровна АДИБЕКОВА
Кафедра анатомии и клинической анатомии,
Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан

ОЦЕНКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЫХ ДЕВОЧЕК ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ УРГЕНЧ

For citation:; B.M. Turamurotova, D.B. Adilbekova, Evaluation of anthropometric indicators of healthy girls residing in the city of urgench, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.36-42

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-5](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-5)

АННОТАЦИЯ

Объекты исследования: здоровые девочки от новорожденного до подросткового периода проживающие в г. Ургенча, изучено методом антропометрии по Н.Х. Шомирзаеву и соавт. (1998), а также вариационно-статистическим методом. Показатели роста у детей женского пола в возрасте от 1 года до 7 лет увеличивались в 1,64 раза, от 7 до 16 лет увеличиваются в 1,34 раза; а масса тела до 7 лет в 2,26 раза. Показатели размера окружности грудной клетки в паузе с 1 до 16 лет, у лиц женского пола в 1,45 раза. Наибольший темп роста у девочек выявляется в 7 летнем возрасте, окружность грудной клетки составляет 195 %, а с 7 до 16 лет 142 % по сравнению с однолетним ребенком.

Ключевые слова: антропометрия, параметры роста, подростковый период

Manzura Batirovna TURAMURATOVA
Department of Anatomy, Urgench branch of
Tashkent medical academy,
Republic of Uzbekistan
Dilorom Bakhtiyarovna ADILBEKOVA
Department of Anatomy and Clinical Anatomy,
Tashkent Medical Academy,

Republic of Uzbekistan

EVALUATION OF ANTHROPOMETRIC INDICATORS OF HEALTHY GIRLS RESIDING IN THE CITY OF URGENCH

ANNOTATION

Objects of study, healthy girls from newborn period to adolescence period. living in the city Urgench, studied by anthropometry methods of N.H.Shomirzaev and co-authors (1998), and by variation-statistical methods. Parameters of growth in female children aged 1 year to 7 years, increased by 1,64 times, while the body weight of up to 7 years at 2.26 times and from 7 to 16 years increased to 1.34 times, the mass of the body and up to 7 years 2.26. Size measure the circumference of the chest in a pause from 1 to 16 years, in females is 1.45 times greater. The highest growth rate among girls is detected at 7 years of age, chest circumference is 196%, compared with an annual child and from 7 to 16 years of 142% compared to one year old child.

Keywords: anthropometry, parameters of growth, adolescence period

Манзура Батировна ТУРАМУРАТОВА

Анатомия кафедраси, Тошкент тиббиет академияси
Урганч филиали, Ўзбекистон

Дилором Бахтияровна АДИБЕКОВА

Анатомия ва клиник анатомия кафедраси,
Тошкент тиббиет академияси, Ўзбекистон

УРГАНЧ ШАҲРИДА ЯШОВЧИ СОҒЛОМ ҚИЗ БОЛАЛАРНИНГ АНТРОПОМЕТРИК КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ

АННОТАЦИЯ

Тадқиқот объектлари: Урганч шаҳрида яшайдиган соғлом ўспиринлик давригача бўлган қиз болаларда Н.Х.Шомирзаев ва бошқалар. (1998), усули бўйича ўтказиш шунингдек, вариацион-статистик усул билан антропометрия ўтказиш. 1 ёшдан 7 ёшгача бўлган қиз болаларнинг ўсиш суръатлари 1,64 бараварга, 7 ёшдан 16 ёшгача - 1,34 бараварга; ва 7 ёшгача бўлган тана вазни 2,26 марта. 1 ёшдан 16 ёшгача бўлган паузада кўкрак атрофини ўлчаш кўрсаткичлари, аёлларда бу 1,45 марта. Қизларда энг юқори ўсиш суръати 7 ёшдан бошлаб аниқланади, кўкрак қафаси атрофлари 195%, 7 ёшдан 16 ёшгача эса бир ёшли болага нисбатан 142%.

Калит сўзлар: антропометрия, ўсиш кўрсаткичлари, ўспиринлик даври

Актуальность. В нашей стране осуществляется весомая работа по охране здоровья матери и ребенка, гармоничному воспитанию подрастающего поколения. 13 апреля 2009 года Президентом Республики Узбекистан подписано постановление "О дополнительных мерах по охране здоровья матери и ребенка, формирования здорового поколения", а также 1 июля этого же года главой Республики подписано постановление "О программе мер по дальнейшему усилению и повышению эффективности проводимой работы по укреплению репродуктивного здоровья населения, рождению здорового ребенка, формированию физически и духовно развитого поколения на 2009-2013 годы". [1] Изучение детского и подросткового

возраста чрезвычайно важно, так как он определяет физическое и нравственное состояние человека в будущем [2,3,5]. Подростковый период является критическим периодом постнатального развития, для которого характерно множество психологических особенностей.[6,7,8,9].

Изучение состояния демографической ситуации детей и подростков в Узбекистане-одна из самых острых социально-экономических проблем, затрагивающих интересы национальной безопасности.[10,11,12] В связи с вышеописанным, одной из важнейших задач морфологов является изучение возрастных, индивидуальных, половых и антропометрических особенностей организма на различных этапах онтогенеза при разных конкретных условиях и на этой основе разработки профилактических мероприятий. [13,14,15]

Цель исследования: Изучить определенную динамику и параметры физического развития детей и подростков в городе Ургенче.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования служили практически здоровые дети, из родильных домов, воспитанники детских садов и учащиеся школ г. Ургенча. Всего обследовано 220 детей, из них 120 мальчиков и 122 девочек в возрасте от новорожденного периода до 17 лет. Общие антропометрические показатели изучены в следующем порядке: масса тела измерена с помощью медицинских весов, предназначенных для новорожденных и взрослых (кг). Для измерения роста стоя, использован ростомер стандартного типа. При этом тело ребенка находилось свободно, не касаясь вертикальной планки.[16] Проведены измерения длины корпуса или роста, сидя, а также длины туловища. Окружность грудной клетки измеряли с помощью измерительной ленты. Полученные данные подвергали статистической обработке на компьютере с помощью программного пакета Microsoft office Excel 2007, включая использование встроенных функций статистической обработки.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследования показали, что вес у новорожденных первые 10 дней в среднем между 3050-3750 г. Как показали первые 3-5 дней после рождения, происходит физиологическая потеря в весе в размере от 200 до 245 г от первоначального веса. Первоначальный вес восстанавливается в течение 10-12 дней после рождения, в это время длина увеличивается на 1,3- 2,1 см.

Показатели роста детей женского пола от 45,0 см до 54,0 см, в среднем составляя $49,4 \pm 2,13$ см. Масса тела колебалась от 3,28 кг до 3,65 кг, в среднем была равна $3,35 \pm 0,19$ кг.

Окружность груди в паузе находится в пределах от 10,7 до 13,7 см, в среднем - $12,5 \pm 0,51$ см. На высоте вдоха груди колеблется от 11,99 до 14,6 см, в среднем $13,20 \pm 0,54$ см. При полном вдохе - от 12,7 см до 12,85 см, в среднем $12,7 \pm 0,57$ см, поперечный диаметр груди колеблется от 7,19 до 10,6 см, в среднем - $8,74 \pm 0,32$ см.

Рост у детей 1 года от 61,3 см до 77,0 см, в среднем составляя $68,3 \pm 2,72$ см. Масса тела колебалась от 6,6 кг до 9,8 кг, в среднем была равна $8,20 \pm 0,41$ кг. Окружность груди в паузе находится в пределах от 28,3 до 33,3 см, в среднем - $31,8 \pm 1,12$ см. Показатели на высоте вдоха колеблется от 29,23 до 35,97 см, в среднем $32,6 \pm 1,62$ см. При полном вдохе - от 29,9 см до 33,9 см, в среднем $31,6 \pm 1,12$ см, поперечный диаметр груди колеблется от 8.0 до 10,9 см, в среднем - $9,45 \pm 0,67$ см.

Рост у детей 2 года от 79,6 см до 90,4 см, в среднем составляя $82,72 \pm 4,00$ см. Масса тела колебалась от 12,7 кг до 15,5 кг, в среднем была равна $13,33 \pm 0,54$ кг.

Окружность груди в паузе находится в пределах от 34,4 до 37,0 см, в среднем - $34,89 \pm 1,36$ см. Это показатель на высоте вдоха колеблется от 35 до 37,6 см, в среднем $36,5 \pm 1,23$ см. При полном вдохе - от 34 см до 38,4 см, в среднем $35,8 \pm 1,37$ см, поперечный диаметр груди колеблется от 11,0 до 12,12 см, в среднем - $11,5 \pm 0,50$ см.

Исследования показали, что рост у детей 3 лет женского пола варьировал от 85,0 см до 93,0 см, в среднем составляя $88,43 \pm 4,34$ см. Масса тела колебалась от 12,5 до 14,6 кг, в среднем была равна $13,7 \pm 0,76$ кг.

У детей 3 лет женского пола окружность груди в паузе находится в пределах от 45,2 до 53,3 см, в среднем - $47,55 \pm 2,34$ см. Этот показатель на высоте вдоха колеблется от 46,6 до 52,4 см, в среднем $48,2 \pm 2,38$ см. При полном вдохе - от 43,8 см до 51 см в среднем $47,4 \pm 2,04$ см. У детей 3 лет женского пола поперечный диаметр груди колеблется от 13,9 до 18,0 см, в среднем - $15,5 \pm 0,48$ см.

Установлено, что рост у детей 4 лет женского пола варьировал от 89 см до 103,3 см, в среднем составляя $97 \pm 3,34$ см. Масса тела колебалась от 12,7 до 15,6 кг, в среднем была равна $15,4 \pm 1,0$ кг.

У детей 4 лет женского пола. Окружность груди в паузе находится в пределах от 48 до 57 см, в среднем - $52,3,0 \pm 2,34$ см. Это показатель на высоте вдоха колеблется от 50 до 56 см, в среднем $53,4 \pm 2,12$ см. При полном вдохе от 51,8 до 56,4, в среднем $52,0 \pm 2,34$ см. У детей 4 лет женского пола поперечный диаметр груди колеблется от 12,3 до 18,4 см, в среднем - $17,4 \pm 0,32$ см.

Рост детей 5 лет женского пола варьировал от 101 см до 108 см, в среднем составляя $102,0 \pm 4,67$ см. Масса тела колебалась от 15,6 до 17,9 кг, в среднем была равна $15,8 \pm 0,78$ кг.

У детей 5 лет женского пола. Окружность груди в паузе находится в пределах от 52 до 57 см, в среднем - $53,4 \pm 2,67$ см. Это показатель на высоте вдоха колеблется от 53,2 до 58,6 см, в среднем $54,0 \pm 2,67$ см. При полном вдохе от 51,3 до 57,7, в среднем - $58,2 \pm 2,56$ см. У детей 5 лет женского пола поперечный диаметр груди колеблется от 13,2 до 24,6 см, в среднем - $18,9 \pm 0,24$ см.

Длина роста у детей 6 лет женского пола варьировал от 107 см до 117,5 см, в среднем составляя - $112,0 \pm 5,12$ см. Масса тела колебалась от 15,9 до 22,1 кг, в среднем была равна $19,0 \pm 1,09$ кг.

У детей 6 лет женского пола, окружность груди в паузе находится в пределах от 53,4 до 60,4 см, в среднем - $55,8 \pm 0,27$ см. Это показатель на высоте вдоха колеблется от 54,9 до 62,4 см, в среднем $57,0 \pm 2,67$ см. При полном вдохе от 52,9 до 59,9 в среднем $56,4 \pm 2,54$ см. У детей 6 лет женского пола поперечный диаметр груди колеблется от 14,8 см до 19,5 см, в среднем - $17,5 \pm 0,45$ см.

Длина роста у детей 7 лет женского пола варьировал от 117,0 см до 127,0 см, в среднем составляя $122,0 \pm 5,12$ см. Масса тела колебалась от 16,2 до 21,8 кг, в среднем была равна $19,0 \pm 1,06$ кг. У детей 7 лет женского пола, окружность груди в паузе находится в пределах от 54,0 до 64,2 см, в среднем - $60,2 \pm 3,11$ см. Это показатель на высоте вдоха колеблется от 56,0 до 67,2 см, в среднем $60,0 \pm 2,88$ см. При полном вдохе от 55,0 до 63,4 в среднем $58,2 \pm 2,56$ см. поперечный диаметр груди колеблется от 16,9 см до 19,5 см, в среднем - $18,2 \pm 0,53$ см.

Рост детей 8 лет женского пола варьировалось от 117,8 см до 136,4 см, в среднем составляя $127,1 \pm 5,45$ см. Масса тела колебалась от 16,4 до 32,0 кг, в среднем была равна $24,2 \pm 1,43$ кг.

У детей 8 лет женского пола окружность груди в паузе находится в пределах от

54,4 до 66,4 см, в среднем - $60,4 \pm 3,19$ см. Этот показатель на высоте вдоха колеблется от 57,0 до 68,2 см, в среднем $60,3 \pm 2,99$ см. При полном вдохе от 55,2 до 65,1 в среднем $60,0 \pm 2,70$ см., поперечный диаметр груди колеблется от 14,8 см до 19,5 см, в среднем - $19,7 \pm 0,76$ см.

Рост детей 9 лет женского пола варьировалось от 124,6 см до 139,4 см, в среднем составляя $132,0 \pm 5,45$ см. Масса тела колебалась от 18,1 до 32,0 кг, в среднем была равна $25,0 \pm 1,43$ кг.

У детей 9 лет женского пола окружность груди в паузе находится в пределах от 59,1 до 75,0 см, в среднем - $60,4,0 \pm 3,19$ см. Этот показатель на высоте вдоха колеблется от 59,3 до 76,0 см, в среднем $63,7 \pm 2,99$ см. При полном вдохе от 59,0 до 76,0 в среднем $63,4 \pm 2,68$ см. У детей 9 лет женского пола поперечный диаметр груди колеблется от 18,4 до 23,9 см, в среднем - $19,5 \pm 0,78$ см.

Рост детей 10 лет женского пола варьировалось от 115,8 см до 139,4 см, в среднем составляя $136,0 \pm 3,45$ см. Масса тела колебалась от 22,0 до 24,0 кг, в среднем была равна $28,23 \pm 1,37$ кг.

У детей 10 лет женского пола Окружность груди в паузе находится в пределах от 57,7 до 73,0 см, в среднем - $62,9 \pm 3,01$ см. Этот показатель на высоте вдоха колеблется от 59,0 до 77,0 см, в среднем $63,7 \pm 2,98$ см. При полном вдохе от 56,1 до 73,5 в среднем $63,8 \pm 0,64$ см.

Исследования показали, что рост у детей 11 лет женского пола варьировал от 134,0 см до 152,0 см, в среднем составляя $143,0 \pm 5,45$ см. Масса тела колебалась от 24,6 до 44,0 кг, в среднем была равна $28,0 \pm 1,67$ кг.

У детей 11 лет женского пола Окружность груди в паузе находится в пределах от 60,0 до 72,5 см, в среднем - $66,0 \pm 3,23$ см. Этот показатель на высоте вдоха колеблется от 61,1 до 78,0 см, в среднем $68,0 \pm 0,52$ см. При полном вдохе от 59,2 до 75,0 в среднем $65,8 \pm 0,49$ см.

Исследования показали, что рост у детей 12 лет женского пола варьировал от 136,7 см до 159,0 см, в среднем составляя $143,0 \pm 5,34$ см. Масса тела колебалась от 29,2 до 50,5 кг, в среднем была равна $30,1 \pm 1,65$ кг.

У детей 12 лет женского пола Окружность груди в паузе находится в пределах от 61,6 до 76,7 см, в среднем - $68,95 \pm 2,53$ см. Этот показатель на высоте вдоха колеблется от 64,0 до 77,0 см, в среднем $71,0 \pm 0,48$ см. При полном вдохе от 62,9 до 76,0 в среднем $69,8 \pm 0,49$ см.

Рост детей 13 лет женского пола варьировалось от 140,8 см до 156,4 см, в среднем составляя $148,0 \pm 6,87$ см. Масса тела колебалась от 26,8 до 37,0 кг, в среднем была равна $31,9 \pm 1,77$ кг.

У детей 13 лет женского пола. Окружность груди в паузе находится в пределах от 62,1 до 77,3 см, в среднем - $69,7 \pm 3,35$ см. Это показатель на высоте вдоха колеблется от 65 до 80 см, в среднем $73,11 \pm 3,23$ см. При полном вдохе - от 63,9 см до 75,9 см, в среднем $69,9 \pm 2,94$ см. У детей 12 лет женского пола поперечный диаметр груди колеблется от 17,9 до 27,6 см, в среднем - $23,7 \pm 0,82$ см.

Рост детей 14 лет женского пола варьировалось от 140,6 см до 157,4 см, в среднем составляя $150,0 \pm 7,34$ см. Масса тела колебалась от 33,0 до 44,0 кг, в среднем была равна $39,45 \pm 1,45$ кг.

У детей 14 лет женского пола, Окружность груди в паузе находится в пределах от 65,0 до 79 см, в среднем - $70,20 \pm 3,34$ см. Этот показатель на высоте доха колеблется от 63,8 до

У детей 14 лет женского пола поперечный диаметр груди колеблется от 23,5 до

27,09 см, в среднем - $25,29 \pm 1,00$ см

У детей 14 лет женского пола, окружность груди в паузе находится в пределах от 65,4 до 79 см, в среднем - $72,20 \pm 3,34$ см. Этот показатель на высоте доха колеблется от 63,8 до 80,2 см, в среднем $72,0 \pm 3,11$ см. При полном вдохе - от 66,4 см до 76,0 см, в среднем $71,2 \pm 3,33$ см

Исследования показали, что рост у детей 15 лет женского пола варьировал от 144,3 см до 160,0 см, в среднем составляя $152,0 \pm 7,89$ см. Масса тела колебалась от 25,3 до 58,7 кг, в среднем была равна $42,0 \pm 1,65$ кг.

У детей 15 лет женского пола, окружность груди в паузе находится в пределах от 66,1 до 80,0 см, в среднем - $72,4 \pm 3,67$ см. Это показатель на высоте вдоха колеблется от 69,5 до 83,01 см, в среднем $72,04 \pm 3,63$ см. При полном вдохе - от 69,5 см до 83,0 см, в среднем $74,0 \pm 2,78$ см. У детей 15 лет поперечный диаметр груди колеблется от 24,0 до 30,0 см, в среднем - $28,0 \pm 1,08$ см.

Рост у детей 16 лет женского пола варьировал от 157,0 см до 168,0 см, в среднем составляя $162,0 \pm 6,55$ см. Масса тела колебалась от 40,3 до 53,2 кг, в среднем была равна $46,2 \pm 2,24$ кг.

У детей 16 лет женского пола, окружность груди в паузе находится в пределах от 64,1 до 76 см, в среднем - $74,0 \pm 3,70$ см. Этот показатель на высоте вдоха колеблется от 67,8 до 79,3 см, в среднем $75,9 \pm 3,68$ см. При полном вдохе - от 72,7 см до 77,3 см, в среднем $74,4 \pm 3,67$ см. У детей 16 лет поперечный диаметр груди колеблется от 22,4 до 26,9 см, в среднем - $28,0 \pm 1,23$ см.

Выводы.

1. Рост у детей женского пола в возрасте от 1 года до 7 лет 1,75 раза, от 7 до 16 лет увеличивается 1,43 раз; а масса тела до 7 лет в 2,4 раза. И от 7 до 16 лет увеличивается 2,43 раза

2. Размеры окружности грудной клетки в паузе с 1 до 16 лет, у лиц женского пола - 1,46 раза. Наибольший темп у девочек выявляется в 7 летнем возрасте, окружность грудной клетки составляет 196 %, а у 7 до 16 лет 142 %

Список литературы

1. Lopez Sanchez GF, Gonzalez Villora S, Diaz Suarez A. Level of habitual physical activity in children and adolescents from the Region of Murcia (Spain). SpringerPlus. 2016;5(386):1-6. <https://doi.org/10.1186/S40064-016-2033-8>

2. Sinha NK, Maiti S. Prevalence of undernutrition among unprivileged preschool children (2-6 years) of Midnapore town, India. Mal J Paediatr Child Health. 2012; 18(1):58- 69. 3.

3. Ansuya, Nayak BS, Unnikrishnan B, George A, Shashidhara YN, Mundkur SC et al. Risk factors for malnutrition among preschool children in rural Karnataka: a case-control study. BMC Public Health. 2018; 18:283

4. International Institute for Population Sciences (IIPS) and ICF. National Family Health Survey (NFHS-4), 2015-16: India. Mumbai: IIPS, 2017.

5. Somanwar BN, Phuljhale S. Assessment of nutritional status amongst bihor tribe childrens residing in Dharamjaigarh block of Raigarh district (C.G.), India. Int J Res Med Sci. 2015; 3(10):2820-25.

6. Pinneya S.M., Windhamb G.C. Perfluorooctanoate and changes in anthropometric parameters with age in young girls in the Greater Cincinnati and San Francisco Bay Area International Journal of Hygiene and Environmental Health Volume 222, Issue 7,

August 2019, Pages 1038-1046

7. Kozlov A.I- Dolgovremennye izmeneniye antropometricheskix pokazateley detey v nekotoryx etnicheskix gruppax RF./Pediatriya /2009.Tom 87/№3.S64.

8. Krukovich Ye.V- Dinamika fizicheskogo razvitiya detey g.Vladivostok./Pediatriya №6/2004g.S-95.

9. Popova M.A-Monitoring fizicheskogo razvitiya detey pervix 2 let jizni, proživayushix v Stavropole./Rossiyskiy pediatricheskiy jurnal.6. 2007g.S-50.

10. Yampol'skaya Yu.A Fizicheskoe razvitiya shkol'nikov Moskvi v poslednie desyatiletiya./NII gigieni i ohrani zdorov'ya detey i podrostkov NSZD RAMN, Moskva.2000g.S-67.

11. Vasilevskaya L.N., Grishenko V.I., Sherbina. N.A., Yurovskaya V.P. Ginekologiya. Izd. 5-e.-Rostov-n/D, Feniks, 2005. - S. 14-39, 216-320

12. Vershuvskaya G.G-Dinamika antropometricheskix xarakteristik novorojdennix i reproduktivnogo povedeniya jenshin korennoy naseleniya Chukotki./Gigiena i sanitariya 3/2010g.S-57

13. Efimova A.L- Analiz antropometricheskix pokazateley fizicheskogo razvitiya detey 5-7 let v usloviyax promishlennogo goroda./Pediatriya/20-8/tom 87/№2.S140.

14. Zufarov A.A, Baxtiyarov A.E- Xarakteristika korrelyatsionnix svyazey polovozrastnix i osnovnix antropometricheskix pokazateley u detey v vozraste 5-6 let./Pediatriya, 2007, №3-4, S-49.

15. Kuchma V.R- Osenka fizicheskogo razvitiya kak skringing-test vliyavleniya detey s donozologicheskim narusheniem./Gigiena detey i podrostkov.2004g.S-42.

16. Muxamedova T.M- Fizicheskoe razvitie detey v ekologicheski neblagopoluchnoy zone Priaral'ya po rezul'tatam retrospektivnogo issledovaniya./Pediatriya,2004,№1/S-27.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Nodira Makhmudovna YULDASHEVA

Feruza Sultanbaevna TAJIEVA

Anna Valerjevna ALIEVA

Shoodil Shosaidovich ILYASOV

Republic specialized scientific-practical medical centre of

Endocrinology named after academician

Ya.Kh. Turakulov, Tashkent, Uzbekistan

Shokhrukh Muzaffar ugli YULDASHEV

Student of the Academic Lyceum Tashkent

Pediatric medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

**DIABETIC MACULOPATHY IN ADOLESCENTS AND YOUNG
ADULTS WITH TYPE 1 DIABETES**

For citation: N.M. Yuldasheva, F. S. Todzhieva, A.V. Aliyev, Sh. Ilyasov, Sh.M. Yuldashev, Diabetic maculopathy in adolescents and young people with type 1 diabetes, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.43-49



[http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-6](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-6)

ANNOTATION

Results of ophthalmological examination of children, adolescents and young patients with type 1 diabetes are provided in the article. Authors found out features of course of diabetic retinopathy in adolescents, such as mild hemorrhagic syndrome and formation of epiretinal fibrosis. The latter can cause poor visual outcome after laser coagulation of retina.

Key words: diabetes retinopathy, adolescents, epiretinal fibrosis.

Нодира Махмуджановна ЮЛДАШЕВА

Феруза Султанбаевна ТОДЖИЕВА

Анна Валерьевна АЛИЕВА

Шоодил Шосаидович ИЛЪЯСОВ

Академик Ё.Ҳ. Тўрақулов номли Республика ихтисослаштирилган илмий-

амалий эндокринология тиббиёт маркази,
Тошкент, Ўзбекистон
Шохрух Музаффар угли ЮЛДАШЕВ
Тошкент Педиатрия тиббиёт Институтининг
қошидаги Академик лицей талабаси,
Тошкент, Ўзбекистон

КАНДЛИ ДИАБЕТ 1-ТУР УСМИРЛАР ВА ЁШ ОДАМЛАРДА ДИАБЕТИК МАКУЛОПАТИЯСИ

АННОТАЦИЯ

Маколада кандли диабет 1-тур билан хасталанган болалар, усмирлар ва ёш одамларда офтальмологик текшириш натижалари келтирилган. Усмирларда диабетик ретинопатиясининг хусусиятлари белгиланган, улардан юмшак геморрагик синдром ва эпиретинал фиброз хосил булиши. Эпиретинал фиброз ретинал лазеркоагуляциясидан кейинги ёмон визуал натижасининг сабаби булиши мумкун.

Калит сузлар: диабетик ретинопатия, усмирлар, эпиретинал фиброз.

Нодира Махмудовна ЮЛДАШЕВА
Феруза Султанбаевна ТАДЖИЕВА
Анна Валерьевна АЛИЕВА
Шоодил Шосаидович ИЛЬЯСОВ

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр Эндокринологии имени академика
Я.Х. Туракулова, Ташкент, Ўзбекистон

Шохрух Музаффар угли ЮЛДАШЕВ
Студент Академического лицейя при Ташкентском педиатрическом
медицинском институте, Ташкент, Ўзбекистон

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ МАКУЛОПАТИЯ У ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

АННОТАЦИЯ

В статье приводятся результаты офтальмологического обследования детей, подростков и молодых лиц с сахарным диабетом 1 типа. Определены особенности течения диабетической ретинопатии у подростков: слабо выраженный геморрагический синдром и формирование эпиретинального фиброза. Последний может стать причиной плохого визуального исхода после лазеркоагуляции сетчатки.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, подростки, эпиретинальный фиброз.

Background. Type 1 diabetes mellitus (DM1) is an autoimmune disease often affect
ing children, adolescents, and young adults. Diabetes-associated antibodies and
absolute insulin deficiency characterise patients with type 1 diabetes [9]. Type 1 diabetes
in young people, likewise type 2 diabetes in adults, can damage cardiovascular system,

kidneys, eyes, causing early disability and premature death [2,7]. Diabetic retinopathy (DR) and diabetic maculopathy (DMac) are the most common preventable causes of blindness and low vision in young people with type 1 diabetes. The progressive increase in prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents has led to significant increase in the number of young people at risk for vision loss. So, it is known that in 14 years after the onset of type 1 diabetes, the prevalence of diabetic maculopathy reaches 26% [8]. Possibly, this per cent is less than in type 2 diabetes (55%), but we should not forget that these are young people: able-bodied and stress unstable [11].

Diabetic maculopathy develops due to the numerous factors associated with diabetes: toxic effects of hyperglycemia, oxidative stress, release of various cytokines and growth factors, traction effects of the vitreous, etc. The result of this effect is pathological changes in the retinal capillaries: their increased permeability (leakage) and occlusion [5,10]. Despite the fact that many classifications of diabetic maculopathies have been proposed, the two main forms remain: ischemic maculopathy and diabetic macular edema. Ischemic maculopathy has a slowly progressive course, and today it is the subject of a small number of studies [15]. Diabetic macular edema, in contrast, is a frequent and rapidly progressing condition, which is the main cause of low vision among patients with diabetes [12].

Functional and morphological results of intravitreal use of anti-VEGF preparations for macular edema with capture of fovea exceeded the results obtained with focal or grid laser coagulation of retina [4,6]. The results of steroids use in macular edema, obtained in large randomized trials, were also encouraging, but they are recommended mostly as a second line therapy, and mainly in refractory macular edema [13]. Focal retinal laser coagulation remains the gold standard of treatment of diabetic macular edema not capturing fovea [3]. Vitreoretinal surgery is used less frequently, but is justified for macular edema caused by traction effect of vitreous [14].

Despite the fact that diabetic retinopathy has been studied in numerous randomized trials, the results of these studies were obtained in adult populations and cannot be extrapolated to children and adolescents [12]. Being the most vulnerable group, children, adolescents and young people should be examined more carefully to prevent the development and progression of complications of diabetes, incl. blindness and low vision.

Objective: to study features of development of diabetic maculopathies in children, adolescents and young people aged 30 years or younger.

Material and methods: 164 children, adolescents and young people with type 1 diabetes aged 10 to 30 years were studied from September, 2018 to September, 2019.

Research methods were standard. Visometry with determination of the maximum corrected visual acuity (MCVA) was performed monocularly, after subjective determination of refraction. Light perception, its projection and color perception were studied using a direct ophthalmoscope. To assess the peripheral and central field of view in patients, kinetic and static perimetry were performed.

Biomicroscopy of the eyeball was performed using Huvitz HS-5500 slit lamps. For retinal biomicroscopy, in all cases 78D highly diopter lenses were used on the background of medicamentous mydriasis. In addition to registering pathological foci in retina and changes in its contour, we paid attention to the state of the vitreous body and the area of its contact with the retinal surface. When examining vitrea, attention was paid to its mobility during saccadic movements of the eyeball. The limitation of vitreal mobility, the absence or presence of partial posterior vitreous detachment (PPVD) showed the

possible presence of vitreoretinal fixation and traction component. The existence of traction forces, which have mainly a tangential direction, was evidenced by changes in retinal contour: crest-shaped and star-shaped folds, a concave surface of a local detachment, etc. For a more detailed assessment of vitreoretinal relationships, biomicrophthalmoscopy data were compared with kinetic echography (B-scan) and optical coherence tomography (OCT). Ultrasound studies were performed on a multi-function scanner A/B scanner / Pachymeter Compact Touch (Quantel Medical, France). In the work, standard ultrasound scanning modes were used: A-mode, B-mode and kinetic echography mode with digital video recording, as well as ultrasonic biomicroscopy of structures in the region of the flat part of the ciliary body. Optical coherence tomography was performed on a Stratus OCT 3000 spectral tomograph (Carl Zeiss, Germany). When evaluating transverse scans, the following retinal OCT layers were clearly visualized: inner limiting membrane (ILM), nerve fiber layer (NFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), the outer plexiform layer (OPL), external limiting membrane (ELM), the junction line of the inner and outer segments of the photoreceptors (IS/OS), retinal pigment epithelium layer (RPE) and choroid.

Input, accumulation, storage and primary sorting of the data was carried out using Microsoft Excel for Windows 2010 software package. Statistical data were processed using Excel and Statistics for Windows software package. Data processing was carried out in stages: statistical description of the study object (sample); assessment of significance of difference in average values and the frequency of symptoms in various groups of patients, study of relationships between signs. The object of study was described using methods traditional in medical research (Zaitsev G.N. 1984; Lakin G.F. et al., 2011): calculation of the arithmetic average value, determination of the characteristics of the variability of attributes (standard deviation), calculation of standard errors for average values and their confidence intervals, frequency and structural characteristics of indicators, a graphical representation of the results. The significance of the difference in the average values and the frequency of manifestation of symptoms in various groups of patients was assessed using the following parametric and nonparametric methods for evaluating hypotheses (Urbakh V.Yu., 1975; Yunkerov V.I., 2000): t-Student's parametric criterion and nonparametric Pearson's χ^2 -criterion.

Study results. Complex ophthalmological examination was carried out for 164 young people with type 1 diabetes aged 10 to 30 years. The average age of the examined was 21.8 ± 7.1 years. Girls prevailed over boys among those who visited ophthalmologist for signs of DR ($n=89$, 54.3%), although the difference cannot be considered statistically significant. The duration of diabetes in the observed patients at the time of examination ranged from 4 to 19 years, being 11.3 ± 6.8 years on average. All young people had signs of DR. The earliest age for registration of signs of DR was observed in 2 children aged 11 years, with duration of type 1 diabetes of 5.3 and 4.2 years. At the age of 12-18, we have registered 23 children with signs of DR. The duration of type 1 diabetes in these adolescents ranged from 4 to 13 years, being 8.2 ± 4.1 years on average. All other cases of DR were reported in young people over 18 years old - 139 people. In the vast majority of young people examined, we registered non-proliferative DR - 112 patients (68.3%). In 16 cases (9.8%) - proliferative DR. Moreover, in 6 cases (3.7%), proliferative DR was registered in adolescents under the age of 18 years. In 34 (20.7%) young people we noted signs of preproliferative stage of DR, requiring immediate or delayed laser intervention. In other words, in 30.5% of the young people examined by us, we registered vision-threatening conditions. 11 patients (6.7%) with preproliferative DR were also

under the age of 18 years.

However, as noted above, our aim was to study the state of the macular area in the patients we observed. We recorded clinically significant macular edema with decrease in visual acuity in 37 subjects (22.6%). Severity of macular edema ranged from focal with capture of foveolar region to diffuse edema with presence of small cysts. In contrast to macular edema in adult patients, in young people we observe, we recorded hemorrhages in macular region and solid exudates in only a small number of observations. Hemorrhagic syndrome in young people aged under 18, as we reported earlier, was mild. Single hemorrhages were recorded in macula and around the periphery. Mild hemorrhagic syndrome was recorded in 17 cases (10.4%) even in the presence of neovascularization and intraretinal vascular abnormalities (IRVA). Moreover, a mild hemorrhagic syndrome was misleading in a number of cases: whether the detected IRVA or neovascularization were signs of DR and not congenital vascular abnormalities (fluorescence angiography was performed in 3 cases to clarify the diagnosis). Since the retinal vessels were quite significant in this category of patients, the final diagnosis was Diabetic Retinopathy. In persons older than 23 years - 112 people, diabetic retinopathy proceeded with all characteristic signs of DR in adult population, such as multiple hemorrhages and solid exudates.

Mild exudates were often recorded in patients with preproliferative and proliferative DR, and in isolated cases with non-proliferative DR. However, in only 2 cases, mild exudates were found in the macular region. The main place of their localization was the middle periphery of the retina.

Epiretinal fibrosis was another common manifestation of maculopathy in our patients with DR. In our opinion, in patients aged under 18 this is the earliest sign of DR, which we recorded in all cases (100%). Moreover, in 4 observations, we registered the emerging epiretinal fibrosis, which was followed by microaneurysm only after 6-8 months. We also registered epiretinal fibrosis, which is a sign of proliferation, in non-proliferative, preproliferative stages of DR and in patients without signs of DR. Epiretinal fibrosis was found only in 32 (28.6%) patients with type 1 diabetes and DR aged over 23 years. At biomicrophthalmoscopy of the retina, clinically forming epiretinal fibrosis manifested as pathological sheen resembling small ripples on the surface of the water. Patients themselves did not notice distortion of objects or inscriptions. However, temporary blurred vision was often reported with increasing glycemia. In rare cases, with proliferative DR (2 observations), epiretinal fibrosis distorted the surface of the macula in the form of strands directed to one of the arcades, where signs of proliferation and neovascularization were usually found. In such cases, patients recorded distortion of objects, inscriptions and persistent blurred vision.

In two patients with PDR and epiretinal fibrosis in the macular region, cystoid macular edema developed following panretinal laser coagulation. In one patient, edema developed in both eyes and was recurrent.

Discussion.

Children, adolescents and young people with type 1 diabetes are the most vulnerable group of patients with diabetic vision damage. The inability to correctly assess subjective changes, limited understanding of the severity of the disease, fear of possible results of examination and subsequent therapy lead to the late visit of this category of patients to ophthalmologist. As a result, specialists have to deal with neglected and incurable conditions. What is the most important, epidemiological and clinical studies of ocular complications of diabetes in young people with type 1 diabetes are limited. One of these conditions in

young people with type 1 diabetes is diabetic maculopathy, the most common cause of low vision. Despite the fact that diabetic maculopathies are well studied, most studies have been performed in adult patients with diabetes. As a result, data on the features of this nosology in young people in both domestic and foreign literature is limited. Supervision of patients in the departments of the RSSPMC of Endocrinology named after Academician Ya.H. Turakulov under the MH of the Republic of Uzbekistan (Tashkent) allowed us to express our opinion on the features of diabetic maculopathies in adolescents and young people with type 1 diabetes.

The results of our studies showed that diabetic maculopathies develop both in adolescence and at the age of over 18, without clear predominance at one or another age. For adolescents (up to 18 years), the earliest and most characteristic sign of diabetic maculopathy was the emerging epiretinal fibrosis - a pathological shine on the surface of macula that resembles water ripples. Not having a serious attitude to their disease, adolescents rarely pay attention to the mild symptoms of diabetic retinal damage: periodic fogging is reported only with thorough questioning. Only in 2 cases, already at the proliferative stage of DR, patients report a distorted perception of objects themselves, which was clinically accompanied by retinal folds in the macula. However, in both cases there was no way for panretinal laser coagulation only, and vitreoretinal surgery was required. Even in those cases when the signs of DR were detected in due time, cystoid edema of the macula developed after laser coagulation of the retina due to the formed epiretinal fibrosis.

As we mentioned in an earlier publication, mild hemorrhagic syndrome is characteristic to adolescents [1]. The absence of such important sign of DR as retinal hemorrhages can mislead an inexperienced specialist, which will underestimate the severity of the disease. Thus, in 10.4% of cases, we found IRVA and neovascularization in patients with single hemorrhages who were previously diagnosed with Nonproliferative DR.

The results of our studies also showed that in persons aged over 23-25 years, diabetic retinopathy and diabetic maculopathy proceed as in the adult population, with the only difference being that low vision develops in young able-bodied people.

Thus, the results of our studies give us reason to express the opinion that diabetic maculopathy in adolescents has two characteristic features: mild hemorrhagic syndrome and formation of epiretinal fibrosis. The latter can cause poor visual outcome after laser coagulation of retina.

References.

1. Yuldasheva N.M., Ilyasov Sh.Sh., Alieva A.V., Kushaliyeva F.A. Osobennosti diabeticeskogo porajeniya organa zreniya r detey i podrostkov [Features of diabetic injury of vision apparatus in children and adolescents] // *Jurn teor i klin med.* - 2019. - Vol.3. - 70-73.
2. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A. Type 1 diabetes // *Lancet.* - 2014. - Vol. 383. - 69-82.
3. Blindbaek S.L., Peto T., Grauslund J. How do we evaluate the role of focal/grid photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema? // *Acta Ophthalmol.* - 2019. - Vol. 97(4). - 339-346.
4. Brown D.M., Nguyen Q.D., Marcus D.M. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: The 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE // *Ophthalmology.* 2013 - Vol. 120(10). - 22.

5. Chung Y.R., Kim Y.H., Lee S.Y., Byeon H.E., Lee K. Insights into the pathogenesis of cystoid macular edema: leukostasis and related cytokines // *Int J Ophthalmol.* - 2019. - Vol. 18 (7). - 1202-1208.
6. Elman M.J., Ayala A., Bressler N.M. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results // *Ophthalmology.* 2014. - Vol. 20(14). - 161-164.
7. Feltbower R.G., Bodansky H.J., Patterson C.C. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults // *Diabetes Care.* - 2008. - Vol. 31. - 922-926.
8. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.J. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes // *Ophthalmology.* - 1998. - Vol. 105. - 1801-1815.
9. Leslie R.D., Palmer J., Schloot N.C., Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment // *Diabetologia.* - 2016. - Vol. 59. - 13-20.
10. Li B., Ye J.J. [Pathophysiology and therapeutic progress of diabetic macular edema // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* - 2018. - Vol. 11(8). - 625-630.
11. Lopes de Faria J.M., Jalkh A.E., Trempe C.L., McMeel J.W. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants // *Acta Ophthalmol Scand.* - 1999. - Vol. 77. - 170-175.
12. Lueder G.T. Screening for retinopathy in pediatric patient with type 1 diabetes mellitus // *Pediatrics.* - 2005. - Vol. 116(1). - 270-273.
13. Pacella E., Vestri A.R., Muscella R. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema // *Clin Ophthalmol.* -2013. - 2013. -Vol. 7. - 1423-1438.
14. Stolba U., Binder S., Gruber D., Krebs I., Aggermann T., Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema // *Am J Ophthalmol.* - 2005. - Vol. 140. - 295-301.
15. Usman M. An Overview of Our Current Understanding of Diabetic Macular Ischemia (DMI) // *Cureus.* - 2018. - Vol. 30(7). - 3064.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Saida Khusnitdinovna KHODJAYEVA
Nilufar Baxromxodjayevna UBAYDULLAEVA

Thyroid pathology scientific laboratory,
Republic specialized scientific-practical medical
centre of Endocrinology named

after academician Ya.Kh. Turakulov, Uzbekistan, Tashkent

Dilshod Gayratovich DAVLETYAROV

Head of nuclear medicine department,
Republic specialized scientific-practical
medical centre of Endocrinology named

after academician Ya.Kh. Turakulov, Uzbekistan, Tashkent

**NATRIURETIC PEPTIDES BNP AND NT-PRO-BNP AS
PREDICTOS OF CARDIAC DYSFUNCTION IN
THYROTOXICOSIS**

For citation: S.Kh. Khodjayeva, N.B. Ubaydullaeva, D.G. Davletyarov. Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP as predictos of cardiac dysfunction in thyrotoxicosis Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.50-55



[http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-7](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-7)

ANNOTATION

One of the crucial complications of thyrotoxicosis is development of atrial fibrillation or heart failure. Early revealing of this condition could significantly improve life prognosis of this patient's cohort with decreasing of health care costs. More messages about using of natriuretic peptides as early predictors of cardiac dysfunction are appearing. But studies related to using this markers on hyperthyroidism base present discrepant results. It was the reason this review's writing and emphasize necessity of future studies.

Key words: thyrotoxicosis, hyperthyroidism, atrial fibrillation, heart failure, natriuretic peptides, brain natriuretic peptide, BNP, NT-pro-BNP.

Saida Xusnitdinovna XODJAYEVA

Nilyufar Baxromxodjayevna UBAYDULLAYEVA

Tireoid patologiya ilmiy laboratoriyasi, akademik Yo. H. To'raqulov nomli
Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy Endokrinologiya

tibbiyot markazi, O'zbekiston, Toshkent

Dilshod G'ayratovich DAVLETYAROV

Yadro tibbiyot bo'limi, akademik Yo. H. To'raqulov nomli Respublika

ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy Endokrinologiya tibbiyot markazi,

O'zbekiston, Toshkent

BNP VA NT-PRO-BNP NATRIRETIC PEPTIDLAR TIREOTOKSIKOZ SINDROMIDA YURAK DISFUNKTSIYASINI ERTA KO'RSATGICHI SIFATIDA QO'LLANILISHI

ANNOTATSIYA

Tireotoksikozni og'ir asoratlardan biri bu xilpillovchi aritmiya va yurak yetishmovchiligini rivojlanishi. Bu xolatlarni erta aniqlanishi ushbu bemorlarda hayot prognozini yaxshilashda va sog'liqni saqlash tizimini xarajatlarini tejashda katta ahamiyatga ega. Adabiyot tahlilida oxirgi paytda yurak disfunktsiyasini erta prediktorlari sifatida batriuretik peptidlarni aniqlash qo'llanilishi to'g'risida ko'plab maqolalar chop etilmoqda. Ammo, bu markyorlani gi pertireoz bilan bemorlarda aniqlanishi to'g'risidagi izlanishlar qarama-qarshi natijalar bermoqda. Shu sabab, bu tahlilni yozilishi va keyinchalik izlanishlar o'tkazilishi extiyoji tug'ilgan.

Kalit so'zlar: tireotoksikoz, gi pertireoz, xilpillovchi aritmiya, yurak yetishmovchiligi, natriuretic peptidlar, BNP, NT-pro-BNP.

Саида Хуснитдиновна ХОДЖАЕВА

Нилофар Бахромходжаевна УБАЙДУЛЛАЕВА

Научная лаборатория Тиреоидной патологии, Республиканский
специализированный научно-практический медицинский центр

Эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, Узбекистан, Ташкент

Дильшод Гайратович ДАВЛЕТЪЯРОВ

Отделение нуклеарной медицины, Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр Эндокринологии имени академика

Я.Х. Туракулова, Узбекистан, Ташкент

НАТРИУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ BNP И NT-PRO-BNP КАК РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ТИРЕОТОКСИКОЗА

АННОТАЦИЯ

Одними из тяжёлых осложнений синдрома тиреотоксикоза остаются развитие фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности. Раннее выявление этих состояний могло бы существенно улучшить прогноз жизни у данных пациентов, снизив затраты здравоохранения. Все больше появляются сообщений о применении определения натриуретических пептидов в качестве ранних предикторов сердечной дисфункции. Однако, исследования касающиеся определения этих маркёров на фоне гипертиреоза сообщают противоречивые результаты, что стало причиной проведения обзора литературы по данному вопросу и представления факта необходимости проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, гипертиреоз, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, натриуретические пептиды, мозговой натриуретический пептид, BNP, NT-pro-BNP.

Thyrotoxicosis - the syndrome that caused by circulation of overabundant thyroid hormones amount. Etiology of this may be different thyroid pathologies; leading reason is Grave's disease, followed by multinodular toxic goiter, toxic adenoma and thyroiditis. [6]. Crucial complications, caused by thyrotoxicosis related to cardiovascular system, including atrial fibrillation (AF), chronic heart failure (HF), that lead to significant declining in quality and duration of life. Frequency of cardiovascular complications of thyrotoxicosis by different authors - thyrotoxic cardiomyopathy in 12-68% hyperthyroid cases; left ventricular diastolic dysfunction in 47%; dilatational cardiomyopathy in 1%, its reversible form in 1/3 cases; pulmonary hypertension in 29,6% patients with subclinical hyperthyroidism patients and 39,6% in overt hyperthyroidism patients [6]. Despite obvious effect of pathology duration on complication's development as in literature as in practice were found patients with short disease anamnesis, but with crucial complications, and on the contrary, patients with long duration of hyperthyroidism but without any notable cardiac dysfunction. It talks about influence of different factors on cardiovascular complications development in thyrotoxic patients. Literature review present the following variants of this: older age, preexisting ischemic heart disease, valvular diseases of heart, hypertension, endocrine ophtalmopathy, larger thyroid volume, higher level of free thyroxine, total triiodothyronine and antibodies to thyroid-stimulating hormone's receptore [6]. Conditions, when preexisting cardiovascular pathology clinically manifests with AF, HF, hypertension, changes on electrocardiogram (ECG) or echocardiography (EchoCG), especially in older patients not cause hesitance about radical management of hyperthyroidism. [5]. Controversely in asymptomatic patients, without complaints on heart pumping function's injury or on rhythm disturbance, but only on sinus tachycardia without any changes on ECG. Only when HF progressed and patient will symptomatic or rhythm disturbance will constant on ECG it enabled endocrinologist to turn to radical management of thyrotoxicosis. At the same time, according to many studies results prognosis of decompensated HF rather worse than in oncologic patients. Up to 70 % men and 63% women die within 6 years after first symptoms of HF [9]. To find the solution it was investigated different early markers of cardiac function injury - troponine, creatine kinase, natriuretic peptides (NUP). Values of the first two markers increase in myocardium necrosis that occur rare in thyrotoxicosis. [1], but the third one increase in conditions with stretching and overload the left ventricular myocardium. In thyrotoxicosis this processes reflect the HF or AF development.

Recently NUP revealing become more introduced in HF diagnostics algorithms. For instance, American guideline for the management of HF from 2013 [20] recommended to use the NUP revealing, namely brain-natriuretic peptide (BNP) and its precursor, N-terminal pro-brain-natriuretic peptide (NT-pro-BNP), as diagnostic markers in cases with ambiguous symptoms of HF, to evaluate the severity of disease and its prognosis and as marker of treatment effectiveness. The same opinion has The Korean guidelines for diagnosis and management of chronic heart failure from 2017 [7]. Despite the fact that "gold standart" of HF diagnosis is echocardiography, the high cost, in other cases obesity or chronic pulmonary diseases embarrassed the diagnostics. In such cases simple NUP detection and its high sensitivity is good solution. It should notes, that in European Cardiologists Society recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure from 2019 offer to NUP detection to exclude HF, if its level

increased - to provide EchoCG [14].

NUP synthesized in different tissues, included heart and brain. Synthesis in ventricular is occur in response to myocardium stretching by excess volume, that usually happens in HF. It also known that NUP increase in patients with AF [18]. The function of BNP and NT-pro-BNP is vasodilation, natriuresis and diuresis, thereafter to blood pressure (BP) decreasing (Fig.1).

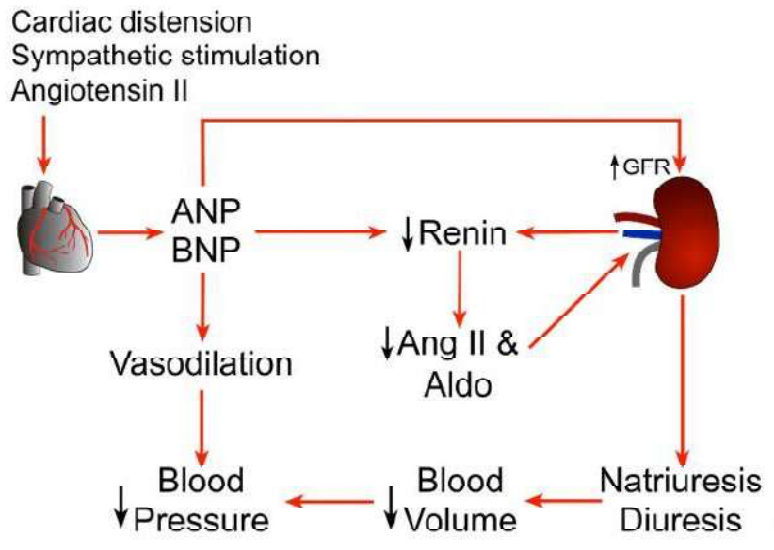


Fig.1. Physiologic effects of BNP and NT-pro-BNP [15].

Reference values of BNP and NT-pro-BNP, respectively is BNP: <100 pg/ml; NT-pro-BNP: <300 pg/ml, the high probability of HF is in BNP values more than 400 pg/ml. both markers synthesized in equimolar amount, but because of higher stability in vitro, durability in plasma and less exposure to fluctuations of results in practice usually using NT-pro-BNP detection.

It should to considered that NUP increasing is occur not only in HF, but in the next cases too: 1) acute and chronic renal failure; 2) hypertension; 3) pulmonary diseases with pulmonary hypertension; 4) older age; 5) females; 6) liver cirrhosis; 7) hyperthyroidism; 8) sepsis; 9) chemotherapy. [11].

There is carried out the study in Denmark in more than 60 thousand patients with BNP revealing and evaluating it as predictor all-case mortality [4] - in doubling BNP level mortality increases on 32.3% (95% CI, 30.8-33.8); in subgroup (10 824 patients) when excluded acute renal failure, hyperthyroidism, hypothyroidism, diabetes every doubling of BNP increase mortality on 28,6% (95% CI, 22.8-34.7). Thus, elevated level of BNP makes think about frequent monitoring of patients and use the radical methods of treatment. The question arises - how hyperthyroidism affect on BNP increasing, independent or through cardiac dysfunction, like direct stimulating factor on BNP synthesis, that can be lead to misdiagnosis?

There are a lot of publications message that the largest increasing NUP observed in overt hyperthyroidism, less in subclinical one and least in hypothyroidism [2, 13, 17]. The other study show that treatment new-onset hyperthyroidism lead to decreasing BNP up to reference values and BNP interpretation in hyperthyroidism can lead to misdiagnosis of HF [3]. There is also case report about patient with acute decompensated HF on base of overt hyperthyroidism, where initial BNP value - 800,6 pg/ml with congestion in both circulation circles, tachysystolic form AF and thyrotoxicosis - in 2 weeks of

treatment with antithyroid drugs, beta-blockers, diuretics and anticoagulants with congestion resolution, left ventricular ejection fraction increasing from 26% to 48% and conversion of AF to normosystolic form, but thyrotoxicosis remaining - value of BNP continue to be high - 940,2 pg/ml [8]. Namely, the cardiac function improving not to reflect on BNP level, presumably because of hyperthyroid status continuation.

However, when we analyze literature we met publications that showed detection BNP/NT-pro-BNP useful for cardiac dysfunction diagnostics. So, in 2005 the investigation carried out by Chinese scientists on 67 patients with hyperthyroidism and 32 healthy volunteers show that BNP was higher in hyperthyroid patients and that largest amount was found in patients with clinical and echocardiographic signs ventricular dysfunction [19].

In 2009, the other group of Chinese scientists research 58 children with hyperthyroidism, 28 from them had diagnosis thyrotoxic heart, 30 children was selected as control group. This research showed that sensitivity and specificity of BNP using was 92,86% and 90,00%, respectively [10]. In favor of NUP revealing as objective monitoring of cardiac dysfunction in hyperthyroidism said indian researchers [12].

Thus, controversial datas of different studies requires future investigation on hyperthyroidism influence on BNP/NT-pro-BNP in cardiac dysfunction. In turn, this could serve as factor to detect type tactics in hyperthyroid patients, improving life quality in this cohort and reduce health care costs.

References

1. Bae E.H., Jeong M.H., Kim W., Kim J.-T. A Case of Acute Myocardial Infarction Associated with Hyperthyroidism // Korean Circulation Journal. - 2004. - Vol. 34(2). - 209-213
2. Ertugrul D.T., Gursoy A., Sahin M., Unal A.D., Pamuk B., Berberoglu Z., Ayturk S., Tutuncu N.B., Demirag N.G. Evaluation of brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism // Journal of National Medical Association. - 2008. - Vol. 100(4). - 401-405
3. Ertugrul D.T., Yavuz B., Ata N., Yalcin A.A. Decreasing Brain Natriuretic Peptide Levels after Treatment for Hyperthyroidism // Endocrine Journal. - 2009. - Vol. 56(9). - 1043-1048
4. Hejl J.L., Grand M.K., Siersma V., Goetze J.P., Olivarius N. de F., Andersen C.L., Lind B. Brain Natriuretic Peptide in Plasma as Predictor of All-Cause Mortality in a Large Danish Primary Health Care Population Suspected of Heart Failure // Clinical Chemistry. - 2018. - Vol. 64 (12). - 1723-1731
5. Kahaly G.J. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. - European Thyroid Journal. - 2018. - Volume 7 (4). - P.167-186.
6. Khodjaeva S.Kh., Ubaydullaeva N.B., Nasirkhodjaev Ya.B. Thyrotoxic cardiomyopathy. Risk factors analysis in patients with thyrotoxicosis and atrial fibrillation. - Herald TMA. Special edition to conference "Diabetes mellitus of XXI century. Global issues. Local solution". - 2019. - 62 p.
7. Kim M.-S. et al. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure // Korean Circulation Journal. - 2017. - Vol. 47(5). - 565
8. Kishida C., Naito R., Kasuya H., Kaneko T. et al. A Case of Heart Failure with

Hyperthyroidism Demonstrating Discrepancy between the Clinical Course and B-type Natriuretic Peptide Levels // Internal Medicine. - 2018. - Vol. 57(12). - 1747-1749

9. Libov I.A. Sovremenniy vzglyad na patogenez serdechnoy nedostatochnosti i osnovi yeyo lecheniya [Current view on heart failure pathogenesis and its treatment basis] // Lechaschiy vrach. - 2001. - Vol. 8. - 45-49

10. Lin X.M., Wen F.Q., Chen T., Ding L., Chang X.Y., Zhang W. Value of Serum Brain Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Hyperthyroid Heart Disease in Children // Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. - Vol. 11(8). - 631-634

11. Mangla A. Brain-Type Natriuretic Peptide (BNP) // MedScape materials. - 2019. - <https://emedicine.medscape.com/article/2087425-overview#a2>

12. Muthukumar S., Sadacharan D., Ravikumar K., Mohanapriya G., Hussain Z., Suresh R.V. A Prospective Study on Cardiovascular Dysfunction in Patients with Hyperthyroidism and Its Reversal After Surgical Cure // World Journal of Surgery. - 2016. - Vol. 40(3). - 622-628

13. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z., Mutaf I., Bayindir O. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism // Endocrine Research. - 2007. - Vol. 32(1-2). - 1-8

14. Ponikowski P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. - 2016. - Vol. 37. - 2141

15. Richard E. Klabunde. Atrial and Brain Natriuretic Peptides // Cardiovascular Physiology Concepts. Lippincott Williams & Wilkins. - 2012. - 139

16. Sahay R.K. Thyrotoxicosis. JAPI. - 2011. - Vol. 59. - 26 p.

17. Schultz M., Faber J., Kistorp C., Jarlov A., Pedersen F., Wiinberg N., Hildebrandt P. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states // Clin Endocrinol (Oxf). - 2004. - Vol. 60(1). - 54-59

18. Silvet H., Young-Xu Y., Walleigh D., Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation // American Journal of Cardiology. - 2003. - Vol. 92. - 1124-1127

19. Wei T., Zeng C., Tian Y., Chen Q., Wang L. B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism // Journal of endocrinological investigation. - 2005. - Vol. 28. - 8-11

20. Yancy C.W. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary // Journal of the American College of Cardiology. - 2013. - Vol. 62 (16) - 1503


БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Zamira Yusupovna KHALIMOVA
Dilorom Sharipovna KHOLOVA
Mijgona Sobirovna SAFAROVA

Neuroendocrinology and hypophysis surgery scientific laboratory, Republican
Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after
academician Y.H.Turakulov, Tashkent Pediatric
Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

**FEATURES OF A CLINICAL FLOW AND DIAGNOSTICS OF
PATIENTS WITH THE FAMILY ANAMNESIS OF INACTIVE
ADENOMAS OF HYPOPHYSIS (IAH)**

*For citation:; Z.Yu. Halimova, D.Sh. Holova, M.S. Safarova, Features of a clinical
flow and diagnostics of patients with the family anamnesis of inactive adenomas of
hypophysis (IAH), Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.56-68*

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-8](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-8)

ANNOTATION

Researches were implemented on the basis of the Republican specialised scientific practical medical center of Endocrinology from 2018 to 2019. Are included 71 patients in inspection with it is IAH. The IAH diagnosis was verified on the basis of the carefully collected anamnesis, studying of dynamics of course of the disease, results of a magnetic and resonant tomography (MRT), and also enzyme-linked immunosorbent assay-definitions of the contents of hypophysial hormones: prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, somatotropin, adrenocorticotropic hormone and thyrotropin, in blood serum. In IAH diagnostics an important place in our researches is occupied by the family anamnesis collection for establishment of hereditary predisposition to this disease.

Key words: inactive adenomas of hypophysis, the family anamnesis, molecular and genetic researches, early diagnostics.

Замира Юсуповна ХАЛИМОВА
Дилором Шарифовна ХОЛОВА
Мижгона Собировна САФАРОВА

Лаборатория Нейроэндокринологии с хирургией гипофиза, Республиканский
Специализированный Научно-практический Медицинский Центр
Эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА БОЛЬНЫХ С СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА (НАГ)

АННОТАЦИЯ

Исследования проводились на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии с 2018 по 2019 годы. В обследование включены 71 пациент с НАГ. Диагноз НАГ был верифицирован на основании тщательно собранного анамнеза, изучения динамики течения заболевания, результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также определения содержания гипофизарных гормонов: пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, соматотропина, адренокортикотропного гормона и тиреотропина в сыворотке крови. В диагностике НАГ важное место в наших исследованиях занимает семейный сбор анамнеза для установления наследственной предрасположенности к этому заболеванию.

Ключевые слова: неактивные аденомы гипофиза, семейный анамнез, молекулярно-генетические исследования, ранняя диагностика.

Замира Юсуповна ХАЛИМОВА
Дилором Шарифовна ХОЛОВА
Мижгона Собировна САФАРОВА

Нейроэндокринология ва гипофиз жарроҳлиги илмий лабораторияси,
академик Я.Х. Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-
амалий Эндокринология тиббиет маркази, Ўзбекистон, Тошкент

ГИПОФИЗ НОФАОЛ АДЕНОМАСИГА (ГНА) НАСЛИЙ МОЙИЛЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА КАСАЛЛИК КЕЧИШИНИНГ ВА ТАШХИСОТИНИНГ УЗИГА ХОСЛИГИ

АННОТАЦИЯ

Тадқиқотлар Республика ихтисослашган илмий амалий эндокринология маркази негизида 2018 -2019 йиллар оралигида утказилган. Тадқиқотларга ГНАси бор 71 бемор маълумотлари киритилган. ГНАси ташхиси тулик анамнез, МРТ-текширувлари натижаси, шунингдек кондаги гормонлар:пролактин, лютеинловчи, фолликулстимулловчи, соматотроп. адренокортикотроп ва тиреотроп гормонлар микдорида асосланиб куйилган. Ташхис куйишда бу касалликка наслий мойиллик борлигига ахамият берилди.

Калит сузлар: гипофиз нофаол аденомалари, оилавий анамнез, молекуляр-генетик тадқиқотлар, эрта ташхислаш.

Introduction. Early diagnostics of IAH relates to difficult questions of modern neuroendocrinology as even high-informative computer tomographs (CT) and magnetic resonance tomographs (MRT), and also clinical-laboratory, immunoferrmental - hormonal researches do not provide the right answer in 30-55 % of cases, and at microadenomas (the tumor sizes is up to 10 mm) in 90 100 % of cases [8,12,17]. At a stage of microadenoma IAHs are seldom diagnosed and more often casually found [4,13,21]. The diagnosis is, as a rule, verified when adenoma already reaches a considerable size, causing sight violations, headache and other neurologic symptoms connected with an invasion of tumor in the cavity of skull and structure of the basis of skull [15,18]. As references show IAH is met in 25-43 % of hypophysial adenomas and up to 10 % of all intra cranial tumors [1,12,13]. Due to the progress of medical genetics, molecular biology there was a possibility to expand the pathogenesis representation of IAH [2,8,22]. Molecular and genetic researches established that up to 5% of IAH cases refer to genetically predisposed people [11,20]. At the same time in literature there is practically no comparative data on clinical flow and disease diagnostics in populations between sporadic and family IAH disease [3,7]. Researches implementation in this direction will allow to improve preclinical diagnostics, to differentially approach to tactics of treatment of IAH patients.

Materials and methods. Researches were implemented on the basis of the Republican specialised scientific practical medical center of Endocrinology from 2018 to 2019. The inspection included 71 IAH patients with intracellular adenoma of a hypophysis - the tumor sizes were from 1 and more mm. The IAH diagnosis was verified on the basis of the carefully collected anamnesis, studying of dynamics of course of the disease, results of a magnetic and resonant tomography (MRT), and also enzyme-linked immunosorbent assay-definitions of the contents of hypophysial hormones: prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, somatotropin, adrenocorticotropic hormone and thyrotropin, in blood serum. In IAH diagnostics an important place in our researches is occupied by the family anamnesis collection for establishment of hereditary predisposition to this disease. The family anamnesis found out by means of the standard questionnaire "Family anamnesis" - the isolated forms of adenoma of a hypophysis (Familial isolated Pituitary Adenomas - FIPA, WHO - 2005) [5,9]. At the same time similar effect can cause and environment [6,22] factors. Increase of IAH cases among relatives can be approved by total action of adverse factors of internal and environment whereas at IAH patients with sporadic form in most cases by action of aggressive factors of the environment [10,12,14]. IAH cases registered at relatives of relationship of degree I (parents, brothers and sisters, children). The family anamnesis considered burdened at existence at the patient of the 2nd struck relatives or more. Patients were criteria of an exception of IAH inspection is with prolactins, comatotropins, gonadotropins, syndrome of Itsenko-Kushing, tireotropins, gipogonadism and acromegaliya, patients after beam therapy and accompanying diseases of endocrine systems, including with diabetes, and also with multiple endocrine neoplaziya(MENI) and CNC which arise in connection with a mutation in MENI and PRKAP1A genes respectively [6,7,23]. Assessment of a clinical picture at IAH patients carried out by the analysis of the main complaints to the moment of establishment of a disease. Thus adhered to E.I.Marova's marked out in the monograph offered scheme questionnaire [15]. At clinical inspection special attention turned on such violations as visual: decrease in visual acuity, restriction of fields of vision, doubling in eyes, dacryagogue; disorder of sexual function: at women - amenoreya, violation of a menstrual cycle (oligomenoreya, oligopsomenoreya), galactoreya, superfluous

growth of hair, at men - decrease in a libido or impotence, prostatitis, orchitis. Neurologic violations: headaches, dream violation, dizziness, violations of sense of smell, decrease in memory, apathy. The general: thirst, weakness and fatigue, increase in weight of a body, drowsiness, vegetative crises. It should be noted that at IAH patients symptoms, acinical picture which demanded participation of various experts came to light. In this regard for specification of the IAH diagnosis, except the neuroendocrinologist, participation of narrow experts was required: therapists, the neuropathologist, the ophthalmologist, the sexopathologist, the gynecologist, the oncologist, the expert of CT, the radiologist, etc. According to a goal and research problems patients with IAH were divided into two alternative groups: the 1st group - 50 (70,4 %) patients with environmental factors without the burdened family anamnesis and 2nd - 21 (29,6 %) with the burdened family anamnesis, including with a panmiksiya - 9 (2,7 %) and an inbriding - 12 (16,9 %) patients.

Results and discussion. The analysis of the received data showed that on the average from total number surveyed patients were at the age from 18 till 70 years (middle age 44,5±3,85 years). At the same time the greatest number of the arrived IAH patients to fall on age from 35 (23,9 %) to 40 (25,4 %) years and to a lesser extent be elderly to 30 (18,3 %) and 55 (5,6 %) and is more senior than years that will be coordinated with literary data [16]. It is necessary to emphasize that practically at all IAH patients a disease was it is revealed casually, after repeated references to doctors. As a result of the analysis of the received data it is established that at IAH patients seldom meets separate symptoms, more often they are combined and/or more come to light a disease of many symptoms - on 3-5 symptoms at the same time. The combination of 2-3 symptoms of a disease in 1-group is revealed at 17 (34,0 %), a of many symptoms at 20 (40,0 %) and a of many symptoms at 13 (26,0 %). In 2-group the combination of 2-3 symptoms is revealed at 7 (33,3 %), a of many symptoms at 13 (61,9 %) and a of many symptoms at 1 (4,8 %). Both in the 1st, and in the 2nd group at IAH patients important clinical manifestations were - sexual violations at 64 and 90,5 %, decrease in sight - at 36 and 76,2 %, headaches - at 54 and 80,9 %, lack of periods - 22,0 and 28,0 %, violation of a menstrual cycle - at 18,0 and 23,8 % at the age of women till 50 years, and at men till 55 years - violation of sexual functions - at 24,0 and 38,1 %. At women of 1-group duration of a disease meets till 20 and more than 21 years - 28 and 20 % more often, the similar picture in this group is noted and at men - at 20 and 12,5 %. In 2-group among women till 5, 10 years respectively 14,3 and 28,6 %, and among men also - 5 (19,0 %), to 10 - 9,5 %, till 20 years - at 14,3 %. On the size of a tumor of a hypophysis at patients with inactive adenoma in 1-group come to light to 10 and 20 mm, at women - 34 and 16,0 %, so at men - 26,0 and 18,0 %, whereas at patients of 2-groups both at women, and at men - to 20 and huge 28,6-19,0 % and 9,5-33,3 % (tab.1) . It should be noted that at patients of 2-group with hereditary IAH signs is more often than at patients of 1-group - without hereditary signs prevail frequency of clinical signs, such as sexual violations - 26,5 %, decrease in sight - for 40,2 %, headaches - for 26,5 %, doubling in eyes - for 15,0 %, visual discomfort - for 12,5 %, olfactory violations - for 19,8 %, vegetative crises - for 12,3 %, on duration of a disease among women till 5 and 20 years - for 12,3 and 24,6 %, but to a lesser extent till 20 and more than 21 years - for 23,2 and 15,2 %, and among men of such difference it is not revealed. On the size of a tumor to 20 mm and huge women of 2-groups and to a lesser extent to 10 mm - for 29,2 % more often prevailed, and among men in 2-group the sizes of a tumor to 10 mm - it is less than in 1-group - for 21,2 %, and with huge, on the contrary it is more - for

31,3 %. Undoubtedly, on frequency of clinical symptoms of a IAH disease the sizes of a tumor influenced. In the analysis of frequency of complaints in 1-group on visual violations it is revealed, decrease in visual acuity at IAH patients with a tumor to 10 mm at 10 % surveyed, to 20 mm - 70,0 %, with huge - 100 %, at patients of 2-groups - 50,0 %, 87,5 % and 72,7 %.

Table 1. Symptoms of a disease in the analysis of patient's records at IAH patients in studied groups in comparative aspect

Symptom	The first group n=50		The second group. n=21		Δ, % 2-1
	Abs	%	Abs	%	
Sexual disorders	32	64,0	19	90,5	+26,5
Decreased vision	18	36,0	16	76,2	+40,2
Headaches	27	54,0	17	80,9	+26,9
Limiting the field of view	1	2,0	2	9,5	+7,5
Double vision	2	4,0	4	19,0	+15,0
Lacrimation	2	4,0	2	9,5	+5,5
Visual discomfort	1	2,0	3	14,3	+12,3
Olfactory violation	2	4,0	5	23,8	+19,8
Vegetative crises	1	2,0	3	14,3	+12,3
Excessive hair growth	-	-	1	4,8	+4,8
Liquorrhea	-	-	1	4,8	+4,8
Women under 50 years: disruption of the menstrual cycle	9	18,0	5	23,8	+5,8
amenorrhea	11	22,0	6	28,6	+6,6
Men under 55 years: sexual dysfunction	12	24,0	8	38,1	+14,1
Disease duration (years):					
- women:					
under 5	1	2,0	3	14,3	+12,3
under 10	2	4,0	6	28,6	+24,6
under 20	13	26,0	1	4,8	-21,2
> 21	10	20,0	1	4,8	-15,2
- men:					
under 5	3	6,0	4	19,0	+13,0
under 10	5	10,0	2	9,5	-0,5
under 20	10	20,0	3	14,3	-5,7
> 21	6	12,0	1	4,8	-7,2
By the size of the tumor (mm):					
- women:					
under 10	17	34,0	1	4,8	-29,7
>20	8	16,0	6	28,6	+12,6
giant	1	2,0	4	19,0	+17,0
- men:					
under 10	13	26,0	1	4,8	-21,2
> 20	9	18,0	2	9,5	-8,5
giant	2	4,0	7	33,3	+29,3

At patients of 1-and 2-groups with a tumor to 10 mm restriction of fields of vision, lack of sight, diplopia is not revealed complaints to violations from outside, burnings in eyes and dacryagogue whereas with a tumor to 20 mm and with huge these symptoms came to light to 20 mm in 1-gr IAH patients decrease in visual acuity came to light at 70,6 % of patients, in 2 - at 87,5 %, with huge tumors in the 1st and in 2-groups, respectively in 100,0 and 72,7 % of cases. In 1-group restriction of a field of vision at patients with a tumor to 20 mm and with the huge is revealed at 5,9 and 33,3 %, diplopia and dacryagogue cases also came to light in these limits. Patients have 2-groups restriction of a field of vision, burnings in eyes and dacryagogue is revealed at IAH patients with a tumor to 20 mm and huge on 12,5 and 9,1 % of cases, diplopia - at 12,5 and 27,3 % of a case and 1 (9,1 %) the patient was with lack of sight (tab. 2).

It is necessary to specify that at patients of 2-group at the sizes of a tumor to 2 mm frequency of complaints prevailed, than at patients of 1-groups on decrease in visual acuity - for 16,9 %, restriction of a field of vision, diplopia, dacryagogue - on 6,6 %, burnings in eyes - for 12,5 %; with huge tumors - lack of sight and burning in eyes - for 9,1 %. At the same time at patients of 2-group with huge tumors frequency of cases of patients to a lesser extent met decrease in visual acuity, restriction of a field of vision, diplopia and dacryagogue - on 27,3; 24,2; 6,0 and 24,2 % respectively.

In the analysis of indicators of frequency of complaints to sexual violations at IAH patients depending on the size of a tumor the same tendency is traced, as in the previous researches - with increase in the size of a tumor frequency of complaints increases. So, at patients of 1-group with the size of a tumor to 10 mm among women of 10 % complaints on amenorrhea, 16,6 % for violation of a menstrual cycle, and at men of 10,0 % decrease in a libido or impotence are revealed; to 20 mm - complaints to development amenorrhea showed 35,2 % of the patient, violation of a menstrual cycle - 23,5 %, galactorrhea - 11,8 %, and at men on impotence - 47,1 %. With huge tumors on amenorrhea complained - 66,7 % of women, and at men on impotence showed complaints of 33,3 % (tab. 3). At patients of 2-groups with a tumor to 10 mm among women of the complaint showed 50,0 % for violations of a menstrual cycle, the same figure is noted also men with impotence.

With a tumor to 20 mm among women of the complaint to development amenorrhea showed 25,0 %, violation of a menstrual cycle of 50,0 %, symptoms galactorrhea - 37,5 %, and at men on impotence - 25,0 %. With huge tumors of a hypophysis at women 36,4 % of cases from amenorrhea, 9,1 % of cases with superfluous growth of hair of the person, a neck, a breast, hands and feet, a pubic part, and among men - 45,5 % of cases with impotence are revealed.

Having carried out the comparative analysis of frequency of complaints to sexual violations it should be noted that at patients of 2-group cases more often meet a tumor to 10 mm, than in 1-group of the complaint to violations of a menstrual cycle - for 33,4 % among women and frequencies of cases of development of impotence - for 40,0 % at men. With tumoral process and the size to 20 mm at patients of 2-group complaints among women on violation of a menstrual cycle - for 26,5 %, symptoms galactorrhea - for 25,7 %, and with huge tumors - on superfluous growth of hair at women, and among men impotence - for 12,2 % more often come to light.

Interesting data are revealed by us when studying frequency of complaints to neurologic violations at IAH patients in groups depending on the size of a tumor. In 1-group with a tumor to 10 mm of the complaint to headaches showed - 46,7 % of IAH patients, in 2-group - 50,0 %, in the same group of 50,0 % of patients showed complaints to

dizziness.

Table 2. Comparative these frequencies of complaints to visual disorders at IAH patients in groups, depending on the size of a tumor

Disorders	Up to 10mm					>10mm					Giant				
	The first group n=30		The second group n=2		Δ%, , 2-1	The first group n=17		The second group n=8		Δ%, 2-1	The first group n=3		The second group n=11		Δ%, , 2-1
	abs	%	abs	%		abs	%	abs	%		abs	%	abs	%	
The decrease in visual acuity	3	10,0	1	50,0	+40,0	12	70,6	7	87,5	+16,9	3	100,0	8	72,7	-27,3
Restriction of the field of view	-	-	-	-	-	1	5,9	1	12,5	+6,6	1	33,3	1	9,1	-24,2
Lack of vision	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	+9,1
Diplopia	-	-	-	-	-	1	5,9	1	12,5	+6,6	1	33,3	3	27,3	-6,0
Burning eyes	-	-	-	-	-	-	-	1	12,5	+12,5	-	-	1	9,1	+9,1
Lacrimation	-	-	-	-	-	1	5,9	1	12,5	+6,6	1	33,3	1	9,1	-24,2

With a tumor to 20 mm in 1-group of the complaint to a headache, dream violation, dizziness showed 58,8; 17,6 and 11,8 %, and in 2-group on 62,8 % of cases patients showed complaints to a headache and dream violation, 50,0 % for dizziness and on 12,5 % for absence sense of smell, decrease in memory. At patients with huge IAH tumors in 1-group in 100,0 % of cases complained of a headache, dizziness and 66,7 % - on dream violation. In 2-group of the complaint in 100,0 % of cases showed on headaches, dream violation, dizziness and on 9,1 % of cases for lack of sense of smell, decrease in memory and apathy (tab. 4). It is necessary to specify that on frequency of the revealed complaints patients of 2-group had them more than in 1-group, at patients with the size of a tumor to 10 mm of 2-groups head pains for 3,0 and 50,0 % with dizziness was more than in 1-group; with the size of a tumor to 20 mm of complaints with a headache - for 4,0 %, dream violation - for 45,2 %, dizziness - for 38,2 %, lack of sense of smell and decrease in memory - for 12,5 %. Patients with huge tumors in a hypophysis have

complaints to dream violation - for 33,3 %, lack of sense of smell, decrease in memory and apathy - on 9,1 %. When studying data of frequency of complaints to the general somatic violations it is revealed that in 1-group with a tumor to 10 mm symptoms of weakness and fast fatigue - 23,3 % of cases, decrease in memory - 10,0 %, in the 2nd - in 100,0 and 50,0 % respectively prevailed. With increase in a tumor to 20 mm in 1-group of the complaint showed 5,9 % of IAH patients - on thirst, 52,9 % - on weakness and fatigue, on 11,8 % of cases for increase and/or decrease in weight of a body and drowsiness. In 2-group of the complaint to thirst showed 37,5 % of patients, weakness and fatigue - 75,0 %, increase in weight of a body of 37,5 %, decrease in weight of a body of 50,0 %, drowsiness 25,0, vegetative crises - at 12,5 %. Patients with the huge sizes have tumors in 1-group of the complaint to thirst showed 33,3 %, weakness and fatigue - 100,0 %, drowsiness and vegetative crises - on 34,3 %, and in the 2nd group of the complaint to thirst - 36,4 %, weakness in 100,0 % of cases, increase in weight of a body and/or decrease in weight of a body, drowsiness on 18,2 %, vegetative crises - at 45,5 %. At IAH patients 1-and 2-groups cases decrease in level AP was met. With the size of a tumor to 10 mm in 1-group this indicator was revealed at 3,33 % of IAH patients, in 2-group in 100,0 % of cases. With a tumor to 20 mm and huge in 1-group decrease the AP was revealed in 17,6 and 66,7 % of cases, and in 2-group - at 62,5 and 81,8 % of cases (tab. 5).

Table 3. Comparative these frequencies of complaints to sexual disorders at IAH patients in groups, depending on the size of a tumor

Disorders	Up to 10mm					>10mm					Giant				
	The first group n=30		The second group n=2		Δ% ₂₋₁	The first group n=17		The second group n=8		Δ% ₂₋₁	The first group n=3		The second group n=11		Δ% ₂₋₁
	abs	%	abs	%		abs	%	abs	%		abs	%	abs	%	
Women:															
Amenorrhea	3	10,0	-	-	-10,0	6	35,3	2	25,0	-10,3	2	66,7	4	36,4	-30,3
Menstrual disorders (oligomenorrhea oligoovulation)	5	16,6	1	50,0	+33,4	4	23,5	4	50,0	+26,5	-	-	-	-	-
Galactorrhea	-	-	-	-	-	2	11,8	3	37,5	+25,7	-	-	-	-	-

Excessive hair growth		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	+9,1
Men:															
Decreased libido or impotence	3	10,0	1	50,0	+40,0	8	47,1	2	25,0	-22,1	1	33,3	5	45,5	+12,2

As well as in the previous researches at patients of 2-groups of the complaint to the general vegetative violations on frequency of cases were much higher, than in 1-group. At IAH patients with the sizes of a tumor to 10 mm at research of frequencies of complaints to weakness, fatigue, decrease in weight of a body, decrease the HELL - on 76,7; 40,0 and 96,7 %. With a tumor to 20 mm of the complaint to thirst, weakness and fatigue, increase and/or decrease in weight of a body, drowsiness, vegetative crises, decrease the HELL - on 31,6; 22,1; 25,7; 38,2; 13,2; 12,5 and 44,5 %.

Conclusions: Thus, the analysis of the received results of researches showed that at IAH patients 1-and 2-groups considerable visual, sexual, neurologic and general somatic violations that it is possible to believe are observed is connected with development by hypophysial insufficiency of various degree of expressiveness, owing to pressure of a normal hypophysial fabric or a hypophysial leg therefore, it is possible to believe, hormones can not reach a hypophysis. Sick patients with a size have tumors to 20 mm and huge according to the majority of researchers, sexual and all-somatic violations are more often than complaints on visual and neurologic, and also. It is established that pressure of an optic nerve or optical chiasmata leads to restriction of fields of vision (A quadrantopsy or gemianopsy, mainly bitemporal). In other cases the diplopia or an oftalmoplegia can be observed. It is supposed that emergence of visual violations are the first symptoms of a IAH disease. It is necessary to emphasize that among important symptoms which are not considered by neuroendocrinologists and therapists frequent and strong headaches which are connected owing to pressure upon a firm brain cover are. Intra cranial hypertensia with a headache, nausea, vomiting arising suddenly, as a rule, are accompanied by fast decrease in sight, hypotension, is a typical picture a hypophysis apopleksiya owing to a hemorrhagic heart attack of a tumor, and in certain cases the first IAH manifestation. It is possible to believe that increase in frequency of complaints with progressing of growth of a tumor distinction of symptoms of a disease there correspond degrees of a compression or an invasion of the next structures. In this regard, as a rule, the diagnosis was established by doctors, when the sizes of a tumor already were big, defiant violations of sight, a headache and/or hypopituitarism, and microadenomas - tumors to 10 mm are identified seldom because of insignificant symptoms of a disease. Because of insignificant clinical symptoms of a disease endocrinological manifestations can not cause concerns in IAH patients, especially at early stages of a disease. Violations of sexual functions by gynecologists and sexopathologists it is regarded as fertilst cases that at women it connect with violations of a menstrual cycle (secondary amenorrhea, oligomenorrhea), at men with decrease in a libido or impotence, a stertost of an organism and less often at early stages of a disease address for medical care. Due to the growth of tumoral process as it is often noted at IAH patients with the size of a tumor to 20 mm and huge signs of a secondary hypothyroidism, including such symptoms as

apathy, a hypothermia, dryness of skin, thirst, bradycardia, hypotonia, etc. or secondary adrenal insufficiency - weakness, fast fatigue, hypotension come to light. Important hypothalamic manifestations which can be shown at IAH patients in a combination to a secondary hypothyroidism increase and/or decrease in weight of a body, drowsiness, vegetative crises, dizziness, lack of sense of smell, decrease in memory and apathy.

As a whole, the carried-out monitoring of inspection showed that at IAH patients there is the whole scale of violations which should aim the endocrinologist at carrying out special inspections of a brain by means of radiological, CT and MRT of researches.

It is important to emphasize that at IAH patients 2-groups of the complaint to disorder of sight, violation sexual, neurologic and the general clinical symptoms arise much more often and are diagnosed much earlier generally at the age of 30-40 years, in this group of patients, to a thicket come to light as at men, and women with the size of a tumor to 20 mm and huge. Unfortunately this aspect of features of a clinical current at patients with family inherited is IAH among neuroendocrinologists is lost sight that defines a problem urgency. In our researches in diagnostics of a tumor of a hypophysis the special place was occupied by these CT and MRT which are the high-informative method of diagnostics giving information on a condition of surrounding structures and tumoral distribution. Thus practically at all patients with macroadenoma the tumor is well visualized in hiazmalno-intrasellyarny area to what usually homogeneous strengthening after introduction of contrast substance testifies. Existence of necrotic or cystous educations on CT us is not revealed. It is important to note that the increase in a tumor found at MRT-studied, coincides with dynamics of a clinical course of a disease.

Therefore, the carried-out clinical researches showed that at patients in population between with the sporadic and hereditary is IAH there are features, both on severity of a clinical current, and on terms of identification of symptoms of a disease.

At patients with the family it is IAH the main clinical symptoms of a disease associate:

- visual, sexual, headaches, vegetative crises, a climax come aged till 20- 25 years, and time of establishment of the diagnosis - 10-20 years;
- adenomas > 10MM which progress quicker, in huge adenomas, with the heavy course of a disease more often come to light, than at patients from the single is IAH;
- the IAH family form and development of clinical symptoms at early age should be object of diagnostic screening and be considered as one of modifying factors of emergence of this disease.

Table 4. Comparative these frequencies of complaints to neurologic disorders at patients IAH in groups, depending on the size of a tumor

Disorders	Up to 10mm				>10mm				Giant						
	The first group n=30		The second group n=2		Δ% ₂ -	The first group n=17		The second group n=8		Δ% ₂ -	The first group n=3		The second group n=11		Δ% ₂ - ¹
	abs	%	abs	%		abs	%	abs	%		abs	%	abs	%	

Headaches	14	46,7	1	50,0	+3,0	10	58,8	5	62,8	+4,0	3	100,0	11	100,0	0
Sleep Disorders	-	-	-	-	-	3	17,6	5	62,8	+45,2	2	66,7	11	100,0	+33,3
Dizziness	-	-	1	50,0	+50,0	2	11,8	4	50,0	+38,2	3	100,0	11	100,0	0
Anosmia	-	-	-	-	-	-	-	1	12,5	+12,5			1	9,1	9,1
Loss of memory	-	-	-	-	-	-	-	1	12,5	+12,5			1	9,1	+9,1
Apathy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			1	9,1	+9,1

Table 5.

Comparative these frequencies of complaints to all-somatic disorders at IAH patients in groups, depending on the size of a tumor

Disorders	Up to 10mm					>10mm					Giant				
	The first group n=30		The second group n=2		Δ% 2-1	The first group n=17		The second group n=8		Δ% 2-1	The first group n=3		The second group n=11		Δ% 2-1
	abs	%	abs	%		abs	%	abs	%		abs	%	abs	%	
Thirst	-	-	-	-	-	1	5,9	3	37,5	+31,6	1	33,3	4	36,4	+3,1
Weakness, fatigability	7	23,3	2	100,0	+76,7	9	52,9	6	75,0	+22,1	3	100,0	11	100,0	0
Weight gain	-	-	-	-	-	2	11,8	3	37,5	+25,7	-	-	2	18,2	+18,2
Weight loss	3	10,0	1	50,0	+40,0	2	11,8	4	50,0	+38,2	-	-	2	18,2	+18,2
Sleepiness	-	-	-	-	-	2	11,8	2	25,0	+13,2	1	33,3	2	18,2	+18,2
Vegetative crises	-	-	-	-	-	-	-	1	12,5	+12,5	1	33,3	5	45,5	+12,2
The decrease in blood pressure	1	3,33	2	100,0	+96,7	3	17,6	5	62,5	+44,9	2	66,7	9	81,8	+15,1

References

1. Agha A., Thornton E., O'Kelly P. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury // J Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 89. - 5987-5992.
2. Alexandr J.M., Bikkal B.M., Zervas N.T. Clinical nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin // J Clin. Invest. - 2019. - Vol. 86. - № 1. - 336 - 340.
3. Arafah B.M., Nasrallan M.R. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management // Endocrinol. Relat. Cancer. - 2011. - Vol. 4. - 287 - 305.
4. Beckers A. C.D. Pituitary adenomas // Graph. Med. Ltd. - 2007. - Vol. 367. - 481.
5. Beeckers A., Daly A.F. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas // Europ. J. Endocrinol. - 2017. - Vol. 157 (4). - 371 - 382.
6. Chahal H.S. Familial isolated pituitary adenomas // Turop. Endocrinol. - 2019. - Vol. 1. - 2638 - 2640.
7. Dedov I.I., Zubkov N.A., Arbatskaya N.Y. and other MODY type 2: clinical and molecular genetic characteristics of 13 cases. The first description of MODY in Russia // Problems. Endocrinol. - 2019. - Vol. (3). - 3-7.
8. Dedov I.I., Wachs V.V. Molecular and genetic aspects of the pathogenesis of pituitary tumors // Actual problems of Neuroendocrinology: Proc. Proceedings of the 3rd All-Russia. scientific and practical. Conf. - Moscow. - 2013. - 3-5.
9. Daly A.F., Vanbellinghev J.F., Rhoo S.K. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families / J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2017. - Vol. 92(5). - 1917 - 1919.
10. Doherty G.M. Thompson N.W. Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumors // J. Surg. Oncol. - 2015. - Vol. 89. -143-150.
11. Ezzati M., Lopez A., Rodgers A. et al. And the Comparative Risk Assessment Collaborating Group Selected major risk factor and global and regional burden // Lancet. - 2012. - Vol. 360. - 1347 - 1360.
12. Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P, Reed Larsen // Trans. from English. ed. I.I.Dedov, G.A. Melnichenko. Endocrinology/- M.: OOO "Reed Elsevier", 2010. -427.
13. Kadashev B.A. Pituitary adenomas: clinical features, diagnosis, treatment. - Moscow-Tver. LLC "Triad X". - 2007. - 368.
14. Krages W., Schaaf L., Dralle H., Bjehm B.O. Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasmatype 1 // Langenbeck. Arch. Surg. - 2012. - Vol. 386. - 547-552.
15. Marova E.I. Neuroendocrinology. - Yaroslavl, 1999. - P. 506.
16. Marini F., Falchetti A., Monte F. Del. et al. Multiple endocrine neoplasmatype 1 // Orphanet. J. Rare. - 2016. - Vol. 2. - 1-38.
17. Mekted S. Update in pituitary disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 93. (2) - 331-338.
18. Vaks V.V. Inactive pituitary adenomas / / Neuroendocrinology: Clinical Essays, ed. prof. EI Marovo. - Yaroslavl: DIA Press, 1999. - P. 276 - 307.
19. Ruentes F., Notkola J.L., Shemeikka S. et al. Familial aggregations of blood pressure in a population - based family study in eastern Finland // XX Congress of the European society of Cardiology - 2008. - Abstr. P. 563.
20. Szarfman A., Tønning J.M., Levine J.G., Doraiswamy P.M. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study // Pharmacotherapy. -

2016. - Vol. 26. - P. 748 - 758.

21. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanich M.A. Neuroendocrine tumor management. - Moscow: GEOTAR - Media. - 2010. - 240.

22. Tyulpakov A.N. The role of molecular genetics in the diagnosis and treatment of endocrine disorders. Brief description of monogenic forms of inherited endocrinopathies diagnosed in the Federal Enz 15-year period (2006-2010) // Problems. Endocrinol. - 2011. - Vol. 1. - 26 - 34.

23. Villa C., Magri F., Morbini P. et al. Silent familial isolated pituitary adenomas: Histopathological and Clinical Case Report // Endocrine pathology. - 2008. - Vol. 19(1). - P. 40-46.

24. Zhu X., Lin C.R., Prefontaine G.G., Tollkuhn J., Rosenfeld M.G. Genetic control of pituitary development and hypopituitarism // Curr. Opin. Genet. Dev. - 2015. - Vol. 15. - 332-340.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Zamira Yusufvna KHALIMOVA

Mizhgona Sobir Kizi SAFAROVA


Aliya Anvarbekovna GUMAROVA

Gavkhar Muzravjanovna JABBOROVA

Neuroendocrinology and hypophysis surgery scientific laboratory,
Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Endocrinology named after academician Y.H.Turakulov,
Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

**CLINIC AND COURSE OF HYPERPROLACTINEMIA IN
PROLACTINOMAS**

*For citation: Khalimova Z.Yu., Safarova M.S., Gumarova A.A., Jabborova G.M.
Clinic and course of hyperprolactinemia in prolactinomas. Journal of Biomedicine and
Practice 2020, Special issue, pp.69-78*

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-9](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-9)

ANNOTATION

The article describes the clinical course of prolactin in hyperprolactinemia. The symptom complex with prolactin, including hormonal and instrumental disorders in hyperprolactinemia, is described. Prolactinomas are the most common among hormone-active tumors of the hypothalamic-pituitary region, accounting for about 40% of all neoplasms of the pituitary tumors.

Key words: hyperprolactinemia, prolactinoma, cabergoline.

Замира Юсуфовна ХАЛИМОВА

Мижгона Собир кизи САФАРОВА

Алия Анварбековна ГУМАРОВА

Гавхар Музравжановна ЖАББОРОВА

Нейроэндокринология ва гипофиз жарроҳлиги илмий лабораторияси,
академик Я.Х. Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-
амалий Эндокринология тиббиет маркази, Ўзбекистон, Тошкент

**ПРОЛАКТИНОМАЛАРДА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИАНИ
КЛИНИКАСИ ВА КЕЧИШ ДАВРИ**

АННОТАЦИЯ

Мақолада пролактин ишлаб чиқарувчи аденомаларда гиперпролактинемияни клиникаси ва кечиш даври келтирилган. Ушбу мақолада пролактиномаларни симптомокомплекслари, гормонал кўрсаткичлар ва инструментал текширувлардаги узгаришлар яққол курсатиб утилган. Гипоталамо-гипофизар системасида фаол аденомаларнинг 40% пролактиномалар ташкил этади.

Калит сўзлар: гиперпролактинемия, пролактинома, каберголин

Замира Юсуфовна ХАЛИМОВА

Мижгона Собир кизи САФАРОВА

Алия Анварбековна ГУМАРОВА

Гавхар Музравжановна ЖАББОРОВА

Лаборатория Нейроэндокринологии с хирургией гипофиза, Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ПРИ ПРОЛАКТИНОМАХ

АННОТАЦИЯ

В статье описаны клиническое течение пролактином при гиперпролактинемии. Описано симптомокомплекс пролактином, в том числе гормональные и инструментальные нарушения при гиперпролактинемии. Пролактиномы являются наиболее распространенными среди гормонально активных опухолей гипоталамо-гипофизарной области, составляя около 40% от всех новообразований гипофиза.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, пролактинома, каберголин

Rationale. Hyperprolactinemia is a persistent excess serum prolactin. Hyperprolactinemia syndrome is a symptom complex that occurs against the background of hyperprolactinemia, the most characteristic manifestation of which is disturbance of reproductive system function (14). According to various authors, the prevalence of pathological hyperprolactinemia ranges from 10 to 30 cases per 100 thousand people, occurs in 5% of women of reproductive age [15]. Pituitary microadenomas are found in 1.5-26.7% of intravital biopsy studies [7]. Hyperprolactinemia is diagnosed in 17% of women with polycystic ovary syndrome, in 14% of cases in patients with secondary amenorrhea [4]. GP syndrome is a combination of excess prolactin production and ovarian dysfunction (menstrual irregularities, infertility, galactorrhea) in women and sexual dysfunction (decreased libido and potency) in men. This syndrome is also called hyperprolactinemic hypogonadism, or persistent galactorrhea-amenorrhea syndrome [7]. Prolactinomas are the most common among hormone-active tumors of the hypothalamic-pituitary region, accounting for about 40% of all pituitary tumors [2,9]. Depending on the size, prolactinomas are classified into microadenomas (not more than 1.0 cm in diameter) and macroadenomas (diameter more than 1.0 cm). In microadenomas that occur in 80% of cases [7], mainly patients consult a doctor with complaints of menstrual irregularities such as oligomenorrhea / amenorrhea, lactorrhoea, decreased libido and potency. Young women are particularly susceptible to the disease, often due to infertility. Patients with macroadenomas with extrasellar proliferation seek medical attention for

complaints of headaches, visual disturbances, signs of cerebral nerve paresis, hypopituitarism, in addition to hyperprolactinemia [5]. The level of PRL in 50% of women with secretions of milk-like fluid from the nipples may be normal and, conversely, in 60% of cases with hyperprolactinemia, galactorrhea may be absent. Sometimes galactorrhea is observed at a normal level of prolactin. Some authors consider this to be a variant of the norm, others consider it to be a pathology (10). Regardless of the etiology, hyperprolactinemia can be accompanied by hypogonadism, infertility, galactorrhea or asymptomatic (11.1). Patients with hyperprolactinemia of different genesis in over 40% of cases are overweight, which is often accompanied by insulin resistance [8,23]. Every 4th patient has hirsutism in combination with or without hyperandrogenism [16,18]. Many patients with hyperprolactinemia (about 60%) note a decrease in libido, frigidity, lack of orgasm, dryness in the vagina, some trace a clear connection between the onset of sexual disorders and disease [17,19]. On the one hand, experience has been gained from the results of surgical treatment with prolactin. Patients with small prolactinomas have a good chance of being surgically cured. However, the risk of postoperative complications and mortality, even when using modern neurosurgical techniques, remains high when large and gigantic tumors are removed. On the other hand, the active use over the past decade of effective drugs from the group of dopamine agonists has shown the possibility of reducing the size of large tumors with regression of neurological disorders and the achievement of normoprolactinemia. However, literature data evaluating the comparative results of drug and surgical methods of treatment with prolactin, depending on their size and location, are extremely scarce [20].

Goal. To evaluate the clinical course of prolactin and the efficacy of the cabergoline in the course of 1 year of therapy.

Material and research methods. The study included the results of a clinical examination and treatment of 101 patients, of which the main group consists of 101 patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. Of these, 85.1% (86 women) and 14.6% (15 men) aged 17 to 74 years, the average age was (38.5 ± 12.6 years).

All patients underwent clinical and hormonal studies: prolactin (PRL), thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (free T4) and testosterone, using the Radioimmunoassay technique (sets from "ImmunoTech", Czech Republic); On MRI studies of the chiasmosellar region, the vertical, sagittal, and frontal dimensions of the pituitary were evaluated. If necessary, an ultrasound examination of the pelvic organs was performed to clarify the genesis of reproductive function disorders, neuroophthalmological (visual fields, visual acuity) studies.

All patients were divided into 2 subgroups depending on the size of education.

Subgroup I comprised 75 patients with microprolactinomas (tumor size up to 10 mm).

Subgroup II consisted of 26 patients with macroprolactinomas (tumor size more than 10 mm)

Exclusion criteria were patients with a clinical picture of acromegaly, Cushing disease, Non-Functioning Pituitary Adenoma, and hypothyroidism

The examination was conducted before treatment, 3 months, 6 and 12 months after treatment. Conservative therapy (the use of dopamine agonists) is recommended as the method of choice in the treatment of patients with tumor-induced hyperprolactinemia. Cabergoline is an ergoline selective D dopamine receptor agonist. A long half-life allows the use of the drug 1-2 times a week. The initial dosage is 0.25-0.5 mg per week, followed by increasing the dose to normalize prolactin levels. Typically, the average

dose is 1-1.5 mg per week.

Results and discussions. The vast majority of patients, both men (14.6%) and women (85.1%), were of active working age - 21-50 years. (Table 1) The average age of men was 36.9 ± 12.6 years, the average the age of women is 37.6 ± 13.0 years. In the main group, 85.1% (86 women) and 14.6% (15 men) aged 17 to 74 years, the average age was (38.5 ± 12.6 years).

Table 1. Age gradation of the examined patients depending on gender (According to the WHO classification, 2016).

Age (years)	Gender distribution	
	Male	Female
20	9,1%	3,2%
21-30	18,2%	27,4%
31-40	18,2%	24,2%
41-50	27,3%	22,6%
51-60	18,2%	19,4%
Older than 60	9,1%	3,2%
Всего	11 (100%)	62 (100%)

Thus, when analyzing the age gradation of the studied patients depending on their sex, it was shown that men have the highest morbidity rate at 41-50 years old, women at 21-30 years old and this trend is maintained until the old age regardless of sex.

Clinical manifestations of GP in women are not limited to reproductive disorders. Quite often it was necessary to observe non-specific disorders in the form of neurological disorders such as headache in 42% (36 women), dizziness in 19.7% (17 women), sleep disturbance in 8% (7 women), memory loss in 9.3% (8 women), visual disturbances in 15 women (17.4%) metabolic disorders in the form of abdominal obesity, dyslipidemia in 23.7% (20 women), psychoemotional disorders in the form of depression, asthenia, irritability in 12.8% (11 women) and endocrine disorders due to loss of other pituitary functions secondary hypothyroidism in 10 women (11.6%) and non-sugar diabetes in 3 patients, which amounted to 3.5% (Figure 1)

Specific to HP were characterized in a form: galactorrhea in 66% (57 women), dyshormonal breast diseases (DSMD) in 46 women (53.5%), menstrual dysfunction in 82% (71 women) by type of hypogonadotropic amenorrhea in 27 (31.4%) patients, premenstrual syndrome in 35 (40.7%), luteal phase failure in 42 (48.8%), uterine myoma in 7 (8.1%), dencephalic puberty syndrome in 13 (15.1%) and osteopenic syndrome in 5 (5.8%) women.

The main complaint of women with prolactinomas was a violation of menstrual function, amounting to 82.0% (71 patients). The menstrual cycle was characterized by the following abnormalities: amenorrhoea in 6 (8.3%), hyperpolymenorrhoea in 21 (38.9%), hypomenstrual syndrome in 8 (11.1%), opsomenorrhoea in 4 (7.4%), algomenorrhoea in 14 (25.9%), oligomenorrhoea in 11 (20.3%) and cycle shortening in 8 (11.1%). Fertility disorder occurred in 43 patients (59.7%), with primary infertility in 9 (12.5%), secondary

infertility in 11 (15.3%), underdeveloped pregnancy in 10 (13.9%), miscarriage in 11 (15.3%) and stillbirth in 2 (2.8%) patients.

Moreover, in women with hyperprolactinemia there were phenomena of hyperandrogenism - in 28 patients (38.9%), while testosterone levels averaged 3.4 ± 1.2 ng / ml and were accompanied by oily seborrhea in 4 (14.3%) , hirsutism in 9 (32.1%), hair loss in 10 (35.7%), hyperhidrosis in 3 (10.7%), acne in 5 (17.8%). It should be noted that testosterone levels varied from 2.8 to 3.9 ng? ml, respectively.

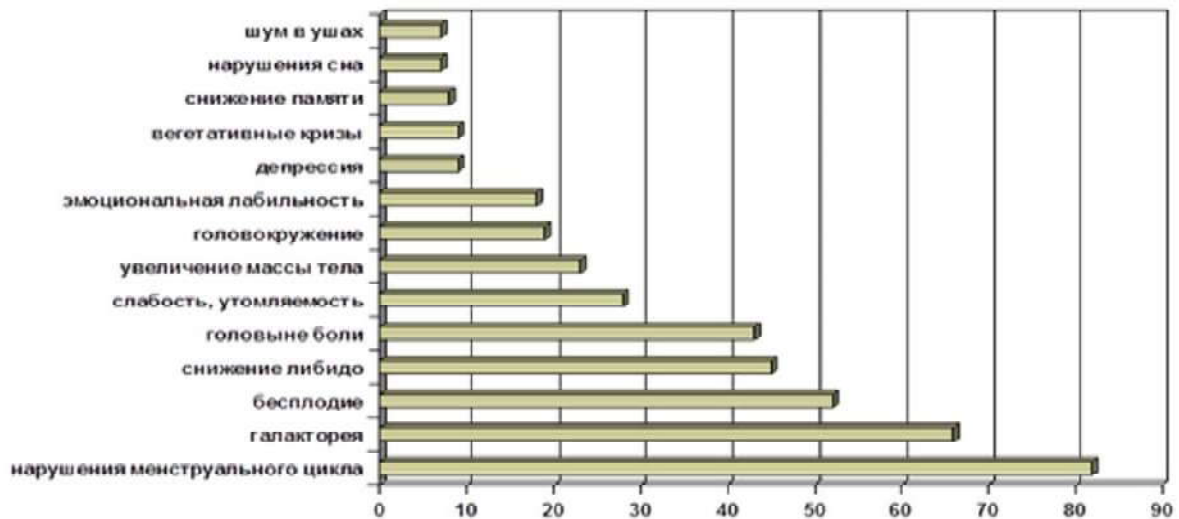


Figure 1. Clinical symptoms in women with prolactin-secreting pituitary adenomas.

Clinical manifestations of GP in men were characterized by a decrease in potency in 80.8% (12 men), weakness, fatigue in 57.4% (9) men, headaches in 54.2% (8) patients, dizziness in 30% (5) men, an increase in body weight of 21.2% (4 men), infertility in 18.5% (3 men), depression, sleep disturbance, drowsiness and galactorrhea in 10% (in one man (Fig. 2)

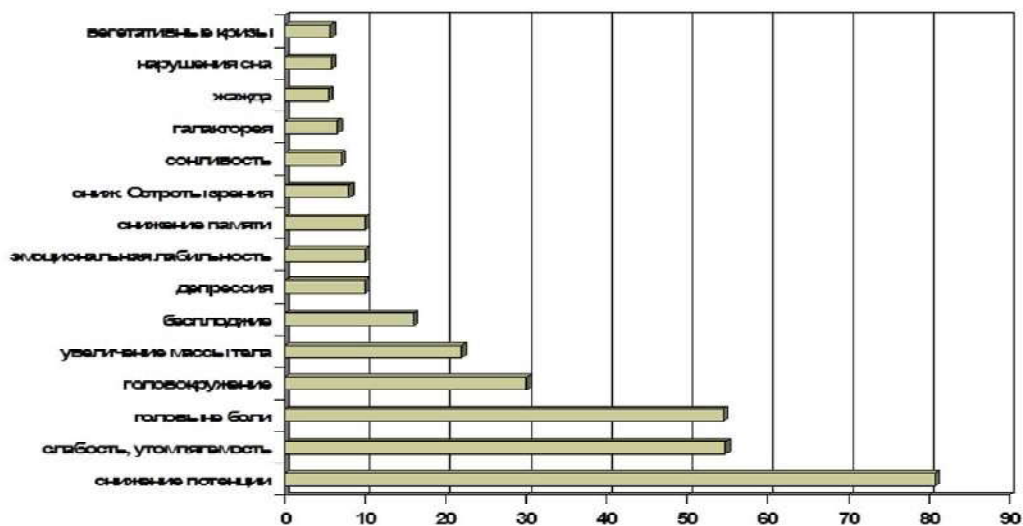


Figure 2. Clinical manifestations of prolactin-secreting pituitary adenomas in men

Analysis of clinical data showed that menstrual irregularities (82%), galactorrhea (66%) come to the fore, men have decreased potency (80.8%) and weakness, fatigue (57.4%). Imaging MRI diagnostics revealed that in 101 patients, of them, 75 patients

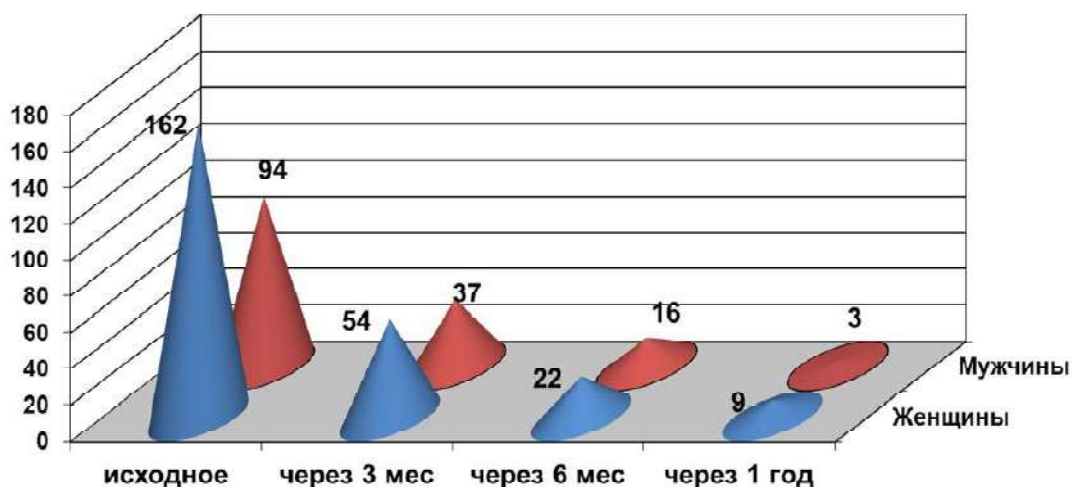
had microprolactinomas and 26 patients had macroprolactinomas. Moreover, cases of macroadenomas were most common in males and prevailed by 8.2%.

The priority of prolactin medication before surgical methods and radiation therapy has been repeatedly shown in a large number of studies. Therapy with dopamine agonists in hyperprolactinemia syndrome is the most appropriate in terms of the pathogenesis of the disease. When using dopamine agonists, the synthesis and secretion of prolactin decreases, and the size of the adenoma decreases [5, 12, 13, 18]. Cabergoline is recommended as a first-line drug, as the most effective in normalizing prolactin levels and reducing tumor size [5, 21]. Cabergoline is an ergoline selective D2 dopamine receptor agonist. A long half-life allows the use of the drug 1-2 times a week. The initial dosage is 0.25-0.5 mg / week, followed by a dose increase to normalize prolactin levels.

As a rule, the average dose is 1 mg / week, although in cases of prolactin-resistant it can be 3-4 mg / week.

The approach to monitoring the effectiveness of treatment is more individual for each patient due to the difference in tumor size, its growth rate and response to treatment. The likelihood of radical drug therapy is increased in patients with idiopathic hyperprolactinemia or in the presence of pituitary microadenomas who have been treated with dopamine agonists continuously for at least 2 years (1.3). Despite the possibility of canceling therapy with positive dynamics, this issue must be approached individually. It is undesirable to cancel dopamine agonists in prolactinomas bordering on the chiasm or cavernous sinus.

The average prolactin level in our patients before treatment was from 162 ÷ 9.4 ng / ml (in women), and in men 94 ÷ 3.7 ng / ml. Against the background of drug therapy, prolactin decreased on average to 15.2 ± 5.7 ng / ml, which indicates the success of the therapy. Cabergoline prescription was carried out according to the standard scheme - from 0.5-2.0 mg per week depending on the size of the tumor and on the level of prolactin [1, 2] (Fig. 2). The control of prolactin level for titration of the dose was carried out on the 4th-6th week. In 64 patients 0.5 mg/week was sufficient to normalize the prolactin level, which was maintained at 12.5±0.95 ng/ml until 12 months. In 4 patients there was a sharp suppression of prolactin level below normal values, which required reduction of dose to 0.25 mg (1/2 tablet) per week. We compared the initial prolactin level and its values in every 3, 6, 12 months of cabergoline administration (Fig. 3).



Note: * - reliability of data between groups (* - P <0.05)

Fig. 3 Dynamics of prolactin indices during therapy with dopamine agonists (ng / ml)

At a further stage, we studied the hormonal status of patients with prolactinomas, in particular, indicators of thyroid hormones and testosterone. As can be seen from table 1, there is a significant decrease in testosterone against the background of normal values of TSH, freeT4. The testosterone level in the examined men of the main group was reduced by 19.5 times.

Table 2. Serum thyroid and testosterone levels in male subjects with hyperprolactinemia.

Parameters	Before treatment	After therapy
TSH mMe/ml	1,1±0,9*	2,1±0,08
Free T4	17,3±1,3**	14,5±1,5
Testosterone nmol/l	4,2±0,3***	25,4±1,5

Note: * - reliability of data between groups (* - P<0,05; ** - P<0,01; ***- P<0,001)

Normal values of TSH (P<0,05), T4 (P<0,05) and a reliable increase in testosterone levels were observed in female patients.

In a comparative analysis of hormonal indicators, depending on the sex, we also found the following regularities. Thus, TSH for both men and women were within the norm, and testosterone levels were significantly increased in 29.2 times.

Table 3. Serum levels of thyroid, gonadotropic hormones and testosterone in examined women with hyperprolactinemia

Parameters	Before treatment	After therapy
TSH mMe/ml	1,5±0,9*	2,25±0,08*
Free T4	15,4±1,3**	10,5±1,5***
Testosterone nmol/l	3,4±0,3***	1,5±1,5**

Note: * - reliability of data between groups (* - P<0,05; ** - P<0,01; ***- P<0,001)

Thus, a pattern of hormonal disorders in patients with prolactinomas has been established, depending on the sex of the patient.

Magnetic resonance imaging (MRI) is one of the most modern, informative, high-tech methods of radiation diagnosis of the pituitary adenoma. MRI can detect volumetric formations of the hypothalamic-pituitary region, determine their size, growth pattern, and tumor dynamics during treatment.

General characteristics of the results of MRI studies in patients with hyperprolactinemia syndrome are presented in table 4.

Table 4.Characterization of MRI results in patients with prolactinomas.

Indicant		Female	Male
Microprolactinoma	Verticalis, mm	2,9±0,1	2,6±0,1
	Horizontalis, mm	1,8±0,09	1,4±0,08
	Sagittalis, mm	2,6±0,08	2,2±0,1
Macroprolactinoma	Verticalis, mm	4,1±0,1	7,5±0,06*
	Horizontalis, mm	3,6±0,08	5,2±0,08*
	Sagittalis, mm	4,6±0,09	6,2±1,2

Note: * - gender-specific data reliability (P<0,05)

As can be seen from the table, the size of microprolactinomas in women was greater than in men, but this difference is not significant. The sizes of macroprolactin in men were larger and significantly differed from the sizes in women (P <0.05).

In our patients, prolactin levels depended on the presence of pituitary adenoma and there were differences in the dynamics of its decrease and the need for cabergoline. We obtained the following results: at a standard dose of 0.5 mg per week, the condition was compensated in 66.7% of patients with microprolactinoma, in 27.6% with macroprolactinoma, and in 5.7% with empty sella. The drug was generally well tolerated. Only 5 women with dizziness, hypotension, nausea were observed after taking cabergoline, but the symptoms disappeared with a decrease in dosage and with a horizontal position of the body. After 6 months of treatment, 52% of women returned to a normal menstrual cycle. In all men, testosterone levels became more than 12 nmol / L (lower bound for laboratory hypogonadism). After 24-36 months, all patients underwent an attempt to cancel cabergoline with a study of prolactin levels and pituitary MRI. In 77 (92.8%) subjects, normal prolactin values and a decrease in tumor size were obtained, only 7 (8.4%) with macroprolactinomas showed resistance when taking cabergoline in a dose of 1.5-2.5 mg / week. Later on, which were successfully operated and one of them had radiation therapy, currently have a clinic of panhypopituitarism and are on hormone replacement therapy (HST) with thyroid, sex and adrenal hormones.

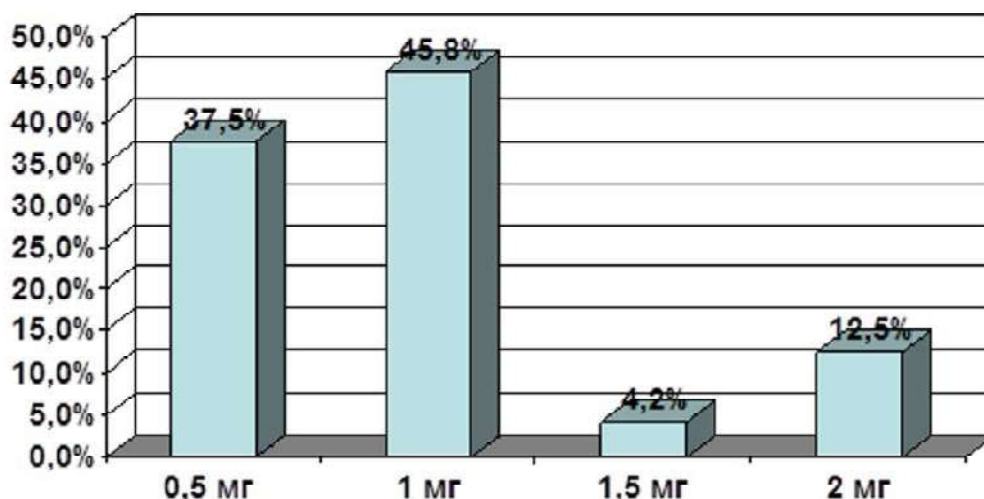


Fig. 4. Frequency of drug doses among those surveyed

The course of cabergoline therapy was 1 year, the dose was selected in accordance with the normalization of the PRL level: 37.5% of patients received 0.5 mg of cabergoline, 45.8% received 1 mg, 4.2% received 1.5 mg, and 2 mg received 12.5%.

Conclusions. Our study confirmed that hyperprolactinemia is a frequent problem in endocrinologist practice (4.7%). In half of cases, regardless of the level of prolactin, it is possible to detect pituitary pathology (prolactinoma, Non-Functioning Pituitary Adenoma, acromegaly, empty sella). Cabergoline effectively reduces the level of prolactin in any etiology of the disease and with prolonged use not only prevents further growth of pituitary adenoma, but can also lead to its regression. Thus, prolactin treatment should be started with the usual dose of Cabergoline 0.5 mg per week with the control examination of neuroophthalmologist and examination of PRL level in terms of 1 month from the beginning of treatment. If the patient's condition improves and the level of PRL decreases, the cabergolin therapy should be continued with a gradual increase

in the dose.

References:

1. Biswas M., Smith J., Jadon D., McEwan P., Rees D.A., Evans L.M., Scanlon M.F., Davies J.S. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas // Clin Endocrinol (Oxf) . - 2005. - Vol. 63(6) - 31.
2. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. - 2009. - Vol. 23(5) - 575-596.
3. Dekkers O.M., Lagro J., Burman P., Jørgensen J.O., Romijn J.A., Pereira A.M. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis // J Clin Endocrinol Metab. - 2001. - Vol.95. - 43-51
4. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romancova T.I., Rojinskaya L.Ya., Dzeranova L.K., Ilovayskaya I.A., Dalantaeva N.S., Barmina I.I. Giperprolaktinemiya. Sovremennye podxodi i starie problem [Hyperprolactinemia. Sovremennye podxodi i starie problemy // Vestnik reproduktivnogo zdorovya. - 2009. - Vol. 2. - 2-8.
5. Day F.P., Glerean M., Lovazzano S., Pietrani M., Christiansen S., Balzaretto M., Kozak A., Carrizo A. Gender differences in macroprolactinomas: study of clinical features, outcome of patients and ki-67 expression in tumor tissue // Front Horm Res. - 2010 - Vol.38 - 50-58.
6. Dedov I.I. Melnichenko G.A., Romanceva T.I. Sindrom giperprolaktinemii - M.: Triada-X, 2004. - 304.
7. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // Clinical Endocrinology. - 2010. - Vol.72. - 377-382
8. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // Clin Endocrinol (Oxf). - 2010. - Vol. 72. - 377-382
9. Greenman, Y. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels / Y. Greenman, K. Tordijman, N. Stern // Clin. Endocrinol. - 2004. - Vol. 48. - 547-553.
10. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A: Advances in the treatment of prolactinomas // Endocr Rev. - 2006. - Vol. 27. - 485-534.
11. Glezer, A. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging / A. Glezer, M.D. Bronstein // Clin. Endocrinol. Metab. - 2012. - Vol. 97. - 2211-2216.
12. Gillam, M.P. Advances in the treatment of prolactinomas/ M.P. Gillam [et al.] // Endocr. Rev. - 2006. - Vol. 27. - 485-534
13. Ilovayskaya I.A. Diagnostika i lechenie giperprolaktinemii: klinicheskie rekomendacii Mejdunarodnogo endokrinologicheskogo obschestva i vzglyad rossiyskix ekspertov [Hyperprolactinemia diagnostics and treatment: clinical recommendations of Endocrinology society and Russian experts sight] // Akusherstvo i ginekologiya. - 2012. - Vol. 1. - 2-7.
14. Johri A.M., Heaton J.P., Morales A. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia // Int. J. Impot. Res. - 2001. - Vol. 13. - 176-182.
15. Klibanski A. Prolactinomas. Clinical practice. // N Engl J Med. - 2010. - Vol. 362.

- 1219-1226.

16. Kars M., Souverein P.C., Herings R.M., Romijn J.A., Vandenbroucke J.P., de Boer A., Dekkers O.M. Estimated age and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2009. - Vol.94. - 2729-2734.

17. Kalinchenko S.Yu. Mifi i pravda o giperprolaktinemii: izbrannie lektsii [Myths and true about hyperprolactinemia]. - M.: Praktich. Meditsina. - 2013. - 108.

18. Klaauw A.A., Kars M., Biermasz N.R. Disease specific impairments in quality of life during longterm followup of patients with different pituitary adenomas // *Clin. Endocrinol.* - 2008. - Vol. 29. - 261-263.

19. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A., Kleinberg D., Montori V., Schlechte J. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2011. - Vol. 96. - 273-288.

20. Melmed S., Braunstein G.D., Chang R.J., Becker D.P. Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin // *Ann Intern Med.* - 1986. - Vol. 105. - 238-253

21. Teixeira M, et al. Hyperprolactinemia // *Pituitary.* - 2017. - Vol. 28. - 523-537

22. Verhelst J., Abs R., Maiter D., van den Bruel A., Vandeweghe M., Velkeniers B., Mockel J., Lamberigts G., Petrossians P., Coremans P., Mahler C., Stevenaert A., Verlooy J., Raftopoulos C., Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1999. - Vol. 84. - 2518-2522

23. Webster J., Piscitelli G., Polli A., Ferrari C.I., Ismail I., Scanlon M.F. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group // *N Engl J Med.* - 1994. - Vol. 331. - 904-909

24. Shishkova V.N. Ojirenie I giperprolaktinemiya // *Consilium medicum.* - 2010. - Vol. 12. - 3-6.


**БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE**

**Zamira Yusupovna KHALIMOVA
Saodat Saydullaevna ISSAEVA**

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology
named after academician Y. Kh. Turakulova, Tashkent, Uzbekistan

**RADIATION THERAPY OF GROWTH HORMONE SECRETING
PITUITARY ADENOMAS**

For citation: Z.Yu. Khalimova, S.S. Issaeva Radiation therapy of growth hormone secreting pituitary adenomas Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp. 79-85

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-10](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-10)

ANNOTATION

Purpose of the study. To assess the effect of radiation therapy on the state of pituitary function in patients with acromegaly after radiation therapy. The object of the study was 50 patients with growth hormone-secreting pituitary adenomas, of which 36 women and 14 men. All patients received traditional gamma-therapy of the hypothalamic-pituitary region. Results: before RT in all patients, the level of GH was increased and averaged 61,3 mMe/l. After RT, normalization of GH levels after a year was 57%, after 5 years, 63,2% had target GH levels and corresponded to <2,5 mMe/l, after 10 years there was a significant ($p<0,01$) decrease in growth hormone 91,7%. Thus, a significant decrease in all the hormones of the adenohypophysis (except prolactin) is observed in the long term radiation therapy and there is a tendency to the development of hypopituitarism.

Key words: acromegaly, radiotherapy, growth hormone, hypopituitarism

**Замира Юсуповна ХАЛИМОВА
Саодат Сайдуллаевна ИССАЕВА**

Республиканский специализированный научно практический
медицинский центр эндокринологии имени академика
Я.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ГОРМОН РОСТА СЕКРЕТИРУЮЩИХ

АДЕНОМ ГИПОФИЗА

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Оценить влияние ЛТ на состояние гипофизарных функций у больных с акромегалией после лучевой терапии. Объектом исследования явились 50 больных с соматотропными аденомами гипофиза, из них женщин - 36 и мужчин - 14. Объектом исследования явились 50 больных с соматотропными аденомами гипофиза, из них женщин - 36 и мужчин - 14. Результаты: до ЛТ оценка состояния гипофизарных функций показало следующее: у всех больных уровень ГР был повышен и среднем составил 61,3 мМЕ/л. На фоне ЛТ нормализация уровня ГР через год составил у 57%, через 5 лет у 63,2% имели целевые уровни ГР и соответствовало <2,5 мМЕ/л, через 10 лет наблюдалось достоверно ($p < 0,01$) снижение гормона роста 91,7%. Таким образом, достоверное снижение всех гормонов аденогипофиза (кроме пролактина) наблюдается в отдаленные сроки лучевой терапии и имеется тенденция к развитию гипопитуитаризма.

Ключевые слова: акромегалия, радиотерапия, гормон роста, гипопитуитаризм

Замира Юсуповна ХАЛИМОВА
Саодат Сайдуллаевна ИССАЕВА

Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган
эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Тошкент, Ўзбекистон

ЎСИШ ГОРМОНИ ИШЛАБ ЧИҚАРУВЧИ ГИПОФИЗ АДЕНОМАЛАРИДА НУР БИЛАН ДАВОЛАШ

АННОТАЦИЯ

Текширув мақсади. Акромегалияли беморларда нур терапиядан кейинги даврда нур терапиянинг гипофиз функцияларига боғлиқлигини баҳолаш. Текширув объектини соматотроп гипофиз аденомали 50 та бемор ташкил қилди, улардан аёллар - 36 та, эркеклар - 14 та. Ҳамма беморлар гипоталамо-гипофизар соҳага анъанавий гамматерапия олишган. Натижалар: нур терапиядан олдин ҳамма беморларда ўсиш гормони миқдори ошган ва ўртача 61,3 мМЕ/л ни ташкил қилган. Нур терапия фонида ўсиш гормони миқдорининг нормаллашуви бир йилдан сўнг 57%, 5 йилдан кейин 63,2%, 10 йилдан сўнг 91,7% ни ташкил қилди. Шундай қилиб, аденогипофизнинг ҳамма гормонларини (пролактиндан ташқари) ишончли пасайиши нур терапиянинг кечки даврларида кузатилади ва гипопитуитаризм ривожланиб бориши билан характерланади.

Калит сўзлар: акромегалия, радиотерапия, ўсиш гормони, гипопитуитаризм

Introduction. Acromegaly is a rare neuroendocrine disease characterized by excess growth hormone (GH) and elevated levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in the vast majority of cases due to pituitary adenoma. An increase in these hormones is the main predictive factor in reducing life expectancy [1, 11]. In view of what, the goals of treating acromegaly are to restore normal levels of GH/IGF-1 and control tumor growth and the development of complications associated with acromegaly, to normalize

the quality of life while maintaining the function of the anterior pituitary gland [8]. There are three main methods of treating patients with acromegaly: surgical, radiation therapy (RT) and drug therapy. RT plays a central role in the treatment of acromegaly. Despite the improvement of surgical methods of therapy, an increase in the range and effectiveness of drug therapy, RT is still a valuable treatment for somatotrophic pituitary adenomas [12]. RT leads to control of tumor growth in 80-90% and normalization of GR / IGF-1 in 50-60% of patients after 10 years [6].

However, the efficacy and potential toxicity of RT remain a subject of debate. Recent studies have reported that after RT in 10-20 years, 30-80% of patients develop secondary hypopituitarism [2, 10]. It has been shown that the degree of hypopituitarism positively correlates with the duration of the post-radiation period: after 2-5 years, this complication is recorded in 10-29% of patients, after 10 years, 50-54% of patients have new manifestations of hypopituitarism, dictating the use of hormone replacement therapy, and 15 years after irradiation, this complication occurs in almost 60% of patients [9].

Purpose of the study. To assess the effect of radiation therapy on the state of pituitary function in patients with acromegaly after radiation therapy.

Materials and methods: We analyzed patients for the period from 2000 to 2015 on the basis of the data in Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology. The object of the study was 50 patients with growth hormone-secreting pituitary adenomas, of which 36 women and 14 men. The age of the varied from 29 to 79 years, on average - 44.7±6.8 years. Disease duration averaged 15 years and the follow-up period after radiation therapy averaged 10 years.

Patients received RT at the Republican Scientific Center of Oncology and in regional oncological clinics. All patients received traditional gamma-therapy of the hypothalamic-pituitary region, using the multi-sex convergent method, in a total dose of 45-60 gray per 20-25 fractions every other day.

19 patients (38%) received combination therapy, which included radiation and drug therapy. Patients in this group received RT as their primary treatment. Eighteen patients [36%] received transfenoidal pituitary adenectomy in combination with radiation therapy. RT was used in these patients as an additional treatment method used to prevent the recurrence of pituitary adenoma. A sufficiently significant number - 13 patients (26%) were patients who received medical treatment as the primary method and RT for the treatment of the recurrent course of the disease.

In order to assess the effect of RT on the state of the pituitary gland including somatotrophic function, we divided the patients into 3 groups: 1st - 1 year after RT - 7 patients (4 women and 3 men), 2nd - 1-5 years 19 patients (14 women and 5 men), 3rd - after 5-10 years - 24 patients (18 women and 6 men).

All patients underwent neuroimaging (CT and MRI of the hypothalamic-pituitary region), hormonal (GH, IGF-I, prolactin, TSH, FSH, LH, ACTH, cortisol, fr.T4, estradiol, testosterone) and general clinical studies in the dynamics of treatment.

Results and discussion. The conducted research, the dynamics of the hormonal status of patients before and after RT, allows not only to evaluate the effectiveness of RT in general, but also to determine the tactics of further management of patients with acromegaly.

Analysis of changes in hormonal parameters under the influence of RT in dynamics revealed the process of normalization of hormonal metabolism in patients of all three groups.

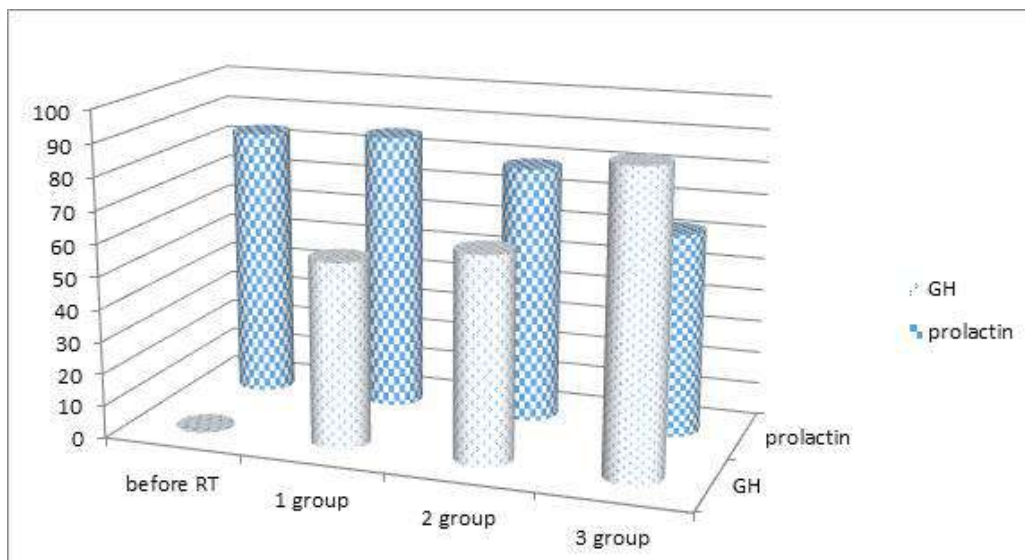


Figure 1. Normalization of the level of growth hormone and prolactin after RT.

Before RT, an assessment of the state of pituitary functions showed the following (fig. 1): in all patients, the level of GH was increased and averaged 61,3 mMe/l. After RT, normalization of GH levels after a year was 57%, after 5 years, 63,2% had target GH levels and corresponded to <2,5 mMe/l, after 10 years there was a significant ($p < 0,01$) decrease in growth hormone 91,7%.

One of the first disorders was hyperprolactinemia, which was established in 4 (16%) patients. At the same time, the frequency of hyperprolactinemic conditions after RT increased progressively and amounted to 14,3%, 21%, and 37,5%, respectively, in the three groups, which was caused by damage to the pituitary leg, pituitary structures, impaired regulation and secretion of prolactin.

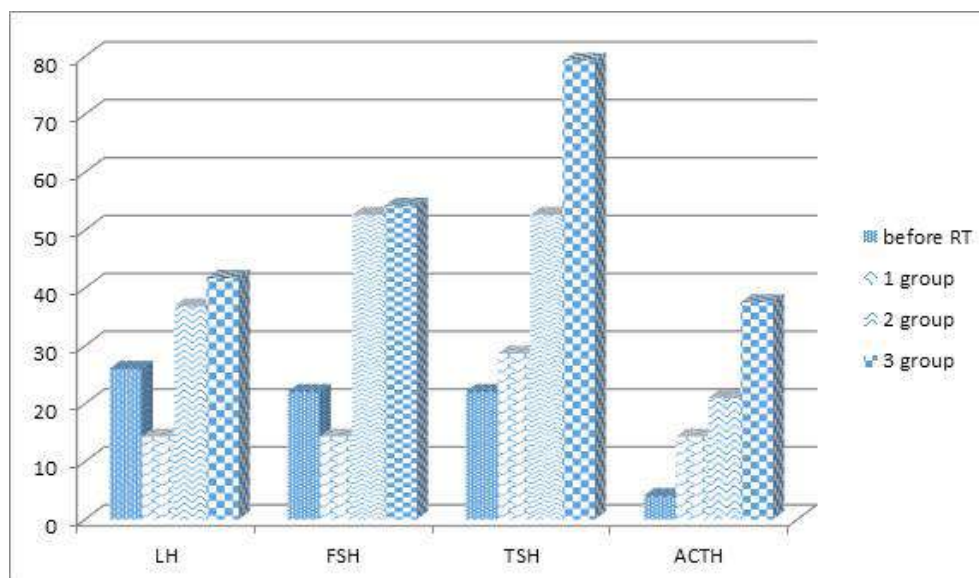


Figure 2. Dynamics of a decrease in the level of pituitary hormones after RT.

Moreover, we would like to note 2 deviations before RT, after a year evaluating these functions, we found that the greatest decrease in frequency ($p < 0,09$) was observed in thyrotropin, which occurred in 2 (28.6%) patients (fig. 2). LH, FSH, and ACTH were equally decreased in 1 (14.3%) patient. After 5 years, this picture again had a similar tendency and a high frequency of a decrease in the level of TSH and FSH in 10

(52,6%) patients.

And after 10 years, a decrease in TSH functions was observed in 19 (79,2%) patients. LH, FSH and ACTH in 10 (41,7%), 13 (54,2%) and 9 (37,5%) ($p < 0,01$) patients, respectively.

As our analyzes show, with an increase in the duration of observation after the radiation period, the incidence of hypopituitarism progresses. Moreover, the analysis before RT showed that the pattern of tropic pituitary function loss during somatotropic pituitary adenomas is preserved, which is also confirmed in our case. It consistently falls gonadotropic, adrenocorticotropic and thyrotropic function of the pituitary gland.

Perhaps, according to our data, that a high frequency of a decrease in the level of TSH can be attributed to the best sensitivity of the pituitary thyrotrophs to the action of the beam. And adrenocorticotrophs, on the contrary, are more resistant to the action of the beam and have a low frequency of decrease in ACTH in the postradiation period.

In general, radiation therapy, followed by drug therapy with dopamine agonists both in the short and long term after it, helps to stabilize the pathological process of acromegaly.

Hypopituitarism is the most common long-term outcome of RT. An analysis of the studies showed that hypopituitarism before RT was not established in any patient, a year after RT was observed in 14,3% of patients, after 1-5 years in 21% and after 5-10 years in 35,7% of patients ($p < 0,09$). The percentage of secondary hypothyroidism increased over the years and amounted to 28,6%, 52,6% ($p < 0,09$), and 79,2% ($p < 0,01$), respectively. Before RT, secondary hypocorticism was detected in 4% of patients. After RT, this indicator increased to 14,3%, 21% and 35,7% ($p < 0,09$), respectively (Table 2).

The results also show that secondary hypogonadism before RT was observed in 22% of cases, after a year in 14,3%, after 5 years in 36,8% and after 5-10 years in 41,7% of cases ($p < 0,09$).

Table 1. The dynamics of the loss of pituitary functions after RT (%). (n = 50)

Indicators	Before RT, n=50	1 group, n=7	2 group, n=19	3 group, n=24	Total, n=50
Hypopituitarism	0	14,3*	21**	35,7***	28**
Second.hypothyroidism	22	28,6	52,6*	79,2**	62**
Second.hypocorticism	4	14,3	21	35,7**	28
Second.hypogonadism	22	14,3	36,8	41,7**	36
Hyperprolactinemia	16	14,3	21	37,5*	26
Diabetes insipidus	0	0	0	4,2*	2
Secondary diabetes	2	0	21	29,2**	22
Encephalopathy	0	0	52,6	35,7	36***
SETS	0	0	10,5	45,83***	26**

Note: * - $p < 0,1$; ** - $p < 0,05$; *** - $p < 0,01$ comparison to RT

It should be noted that before RT there were no cases of diabetes insipidus and encephalopathy. In the postradiation period only in patients of group III diabetes insipidus developed and amounted to 4,2% of patients, and 35,7% of patients developed

encephalopathy. SETS occurred in 10,5% and 45,8% of patients in groups II and III, respectively.

After RT, 90% showed a decrease in headache intensity. But with an increase in the duration of the postradiation period, cases of decreased vision in 32% and brain necrosis of 6% became more frequent.

Conclusions: Thus, a significant decrease in all the hormones of the adenohypophysis (except prolactin) is observed in the long term radiation therapy and there is a tendency to the development of hypopituitarism. Hypopituitarism is the most common late complication of RT with somatotropic pituitary adenomas and is observed in up to 60% of cases [3, 4, 13, 14). In our studies, hormone replacement therapy was necessary in 22% of patients before radiotherapy and 62% after radiotherapy. It is unclear whether hypopituitarism was caused solely by RT or whether there was an effect of CNS toxicity associated with the use of higher doses of the beam. Our results confirmed the previously reported efficacy of RT for GH-secreting pituitary adenomas. However, RT is currently still the treatment choice for patients with acromegaly, with an inoperable tumor and an unacceptable level of hormones, despite surgical or drug treatment. In our studies, the need for hormone replacement therapy before radiotherapy was observed in 26%, and in the long term, radiotherapy [5-10 years) increased to 62% of cases. A comparison of the average levels of GH/IGF-1 with the remoteness of RT showed that in patients of group I the achievement of target levels (remission) reached 57% of patients, group II-63,2%, group III - 91,7% of patients.

It was found that in order to stabilize the pathological process and to achieve the target level of GH<2,5 mMe/l, as well as to reduce the development of acromegaly complications, the use of modern drug therapy methods recommended by the International Consensus (2011) is necessary before and after radiation therapy .

References:

1. Ayuk J., Clayton R.N., Holder G., Sheppard M.C., Stewart P.M., Bates A.S. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2004. - Vol. 6. - 89-94.
2. Barrande G., Pittino-Lungo M., Coste J., Ponvert D., Bertagna X., Luton J.P., Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2000. - Vol. 11- 85-90.
3. Brada M, Rajan B, Traish D, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. // ClinEndocrinol (Oxf). - 2003. - Vol.38 - 571-8.
4. Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, et al. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. // J Clin Endocrinol Metab. - 2006. - Vol. 91. - 3364-9.
5. Dekkers O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M., Romijn J.A. Vandenbroucke J.P. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2008. - Vol. 93. - 61-67.
6. Epaminonda P., Porretti S., Cappiello V., Beck-Peccoz P., Faglia G., Arosio M. Efficacy of radiotherapy in normalizing serum IGF-I, acidlabile subunit (ALS) and

IGFBP-3 levels in acromegaly. // *Clinical Endocrinology*. - 2001. - Vol. 55. - 183-189.

7. Gramegna A. *Revue neurologique* // *European Journal of Neurology* 2010. - Vol.19. - 99-102.

8. Holdaway I.M., Rajasoorya R.C. Gamble G.D. Factors influencing mortality in acromegaly. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2004. - Vol. 89. - 667-674.

9. Jah Wass. *Acromegaly* // A handbook of history, current therapy and future prospects. Edited by BioScientifica Bristol. - UK. - 2009.

10. Jenkins P.J., Bates P., Carson M.N., Stewart P.M. Wass J.A. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2006. - Vol. 91. - 1239-1245.

11. Kauppinen-Makelin R., Sane T., Reunanen A., Valimaki M.J., Niskanen L., Markkanen H., Loyttyniemi E., Ebeling T., Jaatinen P., Laine H., Nuutila P., Salmela P., Salmi J., Stenman U.H., Viikari J. Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2005. - Vol. 90. - 4081-4086.

12. Melmed S., Colao A., Barkan A., Molitch M., Grossman A.B., Kleinberg D., Clemmons D., Chanson P., Laws E., Schlechte J., Vance M.L., Ho K., Giustina A. *Acromegaly Treatment Consensus Workshop Participants. Guidelines for acromegaly management: an update* // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2009. - Vol. 94. - 1509-1517.

13. Rush S., Cooper P.R. Symptom resolution, tumor control, and side effects following postoperative radiotherapy for pituitary macroadenomas // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 1997. - Vol. 37. - 1031-4.

14. Tsang R.W., Brierley J.D., Panzarella T., Gospodarowicz M.K., Sutcliffe S.B., Simpson W.J. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas // *Radiother. Oncol*. - 1996. - Vol. 41. - 45-53.


БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Zamira Yusufovna KHALIMOVA
Gavkhar Muzravjonovna JABBOROVA
Safarova Mijgona SOBIR KIZI
Umida Akmalovna MIRSAIDOVA
Shakhnoza Erkinovna ERGASHEVA
Oydin Bakhodirovna IRGASHEVA

Neuroendocrinology and hypophysis surgery scientific laboratory,
Republican specialized scientific practical medical centre of
Endocrinology named after academician
Ya. Kh. Turakulov, Tashkent, Uzbekistan

**RECOVERY OF FERTILITY IN A PATIENT WITH ACTH-
DEPENDENT CUSHING'S SYNDROME COMPLICATED BY
ADRENAL INSUFFICIENCY AND NELSON'S SYNDROME (CASE
STUDY)**

For citation: Z.Yu. Khalimova, G.M. Jabborova, M.S. Safarova, U.A. Mirsaidova, Sh.E. Ergasheva, O.B. Irgasheva. Recovery of fertility in a patient with ACTH-dependent Cushing's syndrome complicated by adrenal insufficiency and Nelson's syndrome (case study). Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.86-96

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-11>

ANNOTATION

In this article, the authors described a case study of a patient with ACTH-dependent Cushing's syndrome. In this patient, after a phased bilateral adrenalectomy complicated by adrenal insufficiency, the reproductive system was restored during the course of hormone replacement therapy and pregnancy occurred. With complication of Nelson's syndrome, transnasal Glucocorticoids were performed, in connection with remission, removal of the pituitary adenoma, after which the patient became pregnant again. The authors argue that such patients require constant monitoring and an individual approach.

Key words: ACTH-dependent Cushing's syndrome, Nelson's syndrome, pregnancy, adrenal insufficiency.

Замира Юсуфовна ХАЛИМОВА
Гавхар Музравжоновна ЖАББОРОВА
Мижгона Собир кизи САФАРОВА
Умида Акмаловна МИРСАИДОВА
Шахноза Эркиновна ЭРГАШЕВА
Ойдин Баходировна ИРГАШЕВА

Нейроэндокринология ва гипофиз жарроҳлиги илмий лабораторияси,
Академик Я.Х. Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-
амалий эндокринология тиббиет маркази, Ўзбекистон, Тошкент

БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ЕТИШМОВЧИЛИК ВА НЕЛСОН СИНДРОМИ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН АКТГ ГА БОҒЛИК КУШИНГ СИНДРОМИ БЎЛГАН БЕМОРДА ФЕРТИЛЛИК ТИКЛАНИШИ

АННОТАЦИЯ

Ушбу мақолада муаллифлар амалиётда учраган АКТГ га боғлиқ Кушинг синдромли аёлда касалликнинг ўзига хос кечувини тасвирлашган. Беморга босқичли 2 томонлама адреналэктомиядан кейинги буйрак усти бези етишмовчилиги туфайли гормонал ўринбосар терапия мақсадида глюкокортикоидлар тавсия қилинган ва касаллик ремиссиясига эришилган. Натижада беморда репродуктив тизим тикланган ва хомиладор булган. Ремиссия ҳолатига қарамасдан Нелсон синдроми ривожланган ва трансназал аденомэктомия операцияси утказилгандан кейин бемор иккинчи бор хомиладор булган. Муаллифлар касалликда индивидуал ёндошув ва бундай беморларни доимий назорат қилиш зарурлигини такидлашган.

Калит сўзлар: АКТГ боғлиқ Кушинг синдроми, Нелсон синдроми, буйрак усти етишмовчилиги, хомиладорлик.

Замира Юсуфовна ХАЛИМОВА
Гавхар Музравжоновна ЖАББОРОВА
Мижгона Собир кизи САФАРОВА
Умида Акмаловна МИРСАИДОВА
Шахноза Эркиновна ЭРГАШЕВА
Ойдин Баходировна ИРГАШЕВА

Научная лаборатория Нейроэндокринология с хирургией гипофиза,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр Эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, Узбекистан,
Ташкент

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТА С АКТГ-ЗАВИСИМЫМ СИНДРОМОМ КУШИНГА, ОСЛОЖНЁННОГО НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СИНДРОМОМ НЕЛЬСОНА

АННОТАЦИЯ

В данной статье описывается случай из практики авторов о женщине с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга с характерным течением. Пациенту была проведена поэтапная двусторонняя адреналэктомия, после которого была назначена заместительная гормональная терапия и достигнута ремиссия заболевания. У пациента была восстановлена репродуктивная функция и наступила беременность. Несмотря на достижение ремиссии развился синдром Нельсона по поводу чего произвелась трансназальная аденомэктомия и наступила вторая беременность. Авторы подчеркивают важность индивидуального подхода и необходимость регулярного контроля за такими пациентами.

Ключевые слова: АКТГ-зависимый синдром Кушинга, синдром Нельсона, надпочечниковая недостаточность, беременность.

Rationale: Cushing's syndrome (CS) is a severe neuroendocrine disease, characterized by chronic hyperproduction of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), pituitary tumor, accompanied by chronic increased production of cortisol by the adrenal cortex, and development of the symptom complex of hypercorticism [1-3].

ACTH-secreting pituitary adenomas (corticotropinoma) are almost always benign and mostly small in size, with a ratio of micro- and macroadenomas of 4: 1. This is often the reason for the non-visualization of adenomas in MRI. In this case, the source of ACTH hyperproduction is revealed by catheterization of the inferior petrosal sinus and selective blood sampling made to determine an ACTH level. The development pathogenesis of the ACTH dependent Cushing's syndrome is not fully understood. There are two theories for the development of Cushing's syndrome: corticotroph mutation leading to the formation of ACTH-secreting pituitary adenoma, which is confirmed by the tumor monoclonal structure (the so-called "hypophysial" theory), and hypersecretion of KRH (corticotrophin-releasing hormone, corticoliberin) with the formation of secondary tumors or the development of pituitary hyperplasia (the "hypothalamic" theory). In both cases, there is an ACTH secretion circadian dysregulation, which is expressed in increasing the amplitude and duration of the hormone secretion peaks. The ACTH hypersecretion is not suppressed by high values of glucocorticoids in the peripheral blood, hence the increased stimulation of the adrenal glands causes diffuse hyperplasia of their cortex with an increased cortisol secretion in the blood and other biological fluids. It is hypercortisolemia that determines the clinical picture of the disease.

Cushing's syndrome is the most common cause (80-85%) of organic hyperproduction of cortisol - endogenous hypercorticism (EH). In 10-20% of cases, EH develops a primary pathology of the adrenal glands, in 5-10% of cases, ACTH produces a carcinoid tumor of any extra-pituitary localization [1, 2]. The prevalence rate of ACTH dependent Cushing's syndrome is 39.1 cases per 1 million, while the incidence rate is 1.2-2.4 cases per 1 million [4].

Research work aimed at finding endogenous hypercorticism suggests a significantly higher prevalence rate in potential risk groups than expected. So, among patients under 40 with refractory arterial hypertension, endogenous hypercorticism was confirmed in 7 out of 80 people (9%) [5]. Another study confirmed EH in 4% of patients with poorly controlled hypertension [6]. In patients with poorly controlled diabetes mellitus, EH was detected in 2-5% [7, 8]. The active screening conducted in a multicenter study in Italy identified EH hypercorticism in 6 out of 813 patients who suffered type 2 diabetes mellitus without vivid clinical symptoms, i.e. the prevalence rate was 1 case per 139

patients [9]. These data were confirmed in Turkey by active screening of diabetic outpatients who needed to be transferred to insulin due to inability to reach the glycohemoglobin target level. Among 277 patients, EH was confirmed in 2 patients, which indicates the prevalence rate of 1 in 138 patients with type 2 diabetes. [10]. The Russian Federation conducted a study on active screening of hypercorticism without specific clinical signs among hospitalized patients with type 2 diabetes and/or obesity, and found the EH prevalence rate was about 3% [11, 12].

Among 219 patients referred for idiopathic osteoporosis, hypercorticism was detected in 11 cases (4.8%) [13]. Moreover, the prevalence rate was even higher (10.8%) among patients with vertebral fractures [13]. Finally, active search found ACTH-dependent Cushing's syndrome in 1 out of 250 women with hirsutism. [14].

According to the register of the Republic of Uzbekistan, the screening which has been conducted since 2012, established the following 3 main groups of SC patients: group 1-ACTH dependent SC -219 (82.9%); group 2-ACTH independent SC-41 (15.5%); group 3 ectopic ACTH Cushing's syndrome - 4 (1.5%)[20.]

It is found that that in case of disease natural history (without treatment) a 5-year survival accounts for 50% [15], but this figure significantly improves up to 86%, even with a palliative treatment - bilateral adrenalectomy [16]. With timely diagnosis and treatment in a highly specialized center, a 80% remission can be achieved, and mortality in patients in remission does not differ from the population mortality [17, 18].

Women with Cushing's syndrome suffer from subfertility and menstrual disorders up to persistent amenorrhea, primary and secondary infertility. Ovarian changes in Cushing's syndrome in most cases have an involutive-atrophic nature and are manifest in mild sclerosis of the albuginea and cortical layer, a decrease in the number of primordial follicles. In a number of cases, patients with ACTH-dependent SC have sclerocystic disease of the ovaries, which sizes sometimes increase. This increase suggests the possibility of combining ACTH- dependent SC with sclerocystic ovary syndrome, which is confirmed by a characteristic change in the endometrium. High levels of cortisol contribute to the development of amenorrhea coupled with low levels of estradiol. Menstrual disorders in SC develop more likely due to inhibition of gonadotropins by hypercortisolemia, rather than by levels of circulating androgens. [21]. Cushing's syndrome is a condition resulted from a prolonged exposure of the body to excessive cortisol secretion, produced by the adrenal cortex. This condition is extremely rarely observed in pregnant women, since hypercorticism causes ovulatory disorders and leads to relative sterility [22,23]. In addition, hypercorticism increases the rate of spontaneous abortion, perinatal mortality, premature birth and intrauterine growth retardation. There are objective difficulties that complicate the disease diagnosis during pregnancy. Currently, about 150 cases of endogenous hypercorticism in pregnancy have been described in the world's practice [24]. The pregnancy management of women who have previously undergone total adrenalectomy includes the administration of corticosteroid therapy. During pregnancy, close monitoring of the fetoplacental system must be carried out. Timely prophylaxis and diagnosis of gestational toxicosis and fetoplacental insufficiency should be carried out. Early delivery can be carried out on therapeutic grounds. Birth management should be expectant. During labor, intensive glucocorticosteroid therapy is justifiable. Indications for caesarean delivery must be strictly obstetrical.

With an adequate replacement therapy, the delivery for the women after a bilateral adrenalectomy is same as that for healthy women. However, it should be recognized that these women are at risk of developing acute adrenal insufficiency during the delivery.

Consequently, in the course of delivery, she should be prescribed an increased dose of corticosteroids and their parenteral administration. In the postpartum period, a corticosteroid therapy under the control of the 17-KS excretion level is administered from the first day. Lactation period can worsen the course of the underlying disease. Children whose mothers suffer from hypercorticism are born with signs of malnutrition, caused by a carbohydrate metabolism disorder in their mother. During the neonatal period, a decrease in adaptive reactions and development of hypoglycemia may be observed. These children should be under regular medical check-up with an endocrinologist and a neurologist. In case of adrenal insufficiency development, they are prescribed glucocorticosteroids. However, on the other hand, as the results of clinical observations suggest, the vast majority of children born by mothers suffering from corticosteroma, but who were in the stage of persistent clinical remission and adrenal insufficiency compensation, are practically healthy, without marked changes in the endocrine system.

We present below a case study of a patient with bilateral adrenalectomy and TAG after the development of Nelson's syndrome, whose pregnancy and 2 successful deliveries were achieved under close monitoring of endocrine functions, adequate hormone replacement therapy with glucocorticosteroids, may serve as an example of the management of this category of patients and their pregnancy.

In October 2018, a patient born in 1985 applied to the Academician E. Kh. Turakulov's Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre (the RSSPMC) with complaints of headaches, general weakness, appetite loss, nausea, weight gain, pink stretch marks on the stomach and shoulders, pain in bones, convulsions, and menstrual dysfunction.

PMSH: she considers herself ill since 2006. She cannot explain the cause of her disease. After her marriage in 2006 she began gradually putting up to 80 kg, suffering from striae cutis distensae on the abdomen, hips, and in shoulder area, acne on the back, high blood pressure - 160/80 mm Hg. After 6 months from the onset of the disease, she experienced menstrual dysfunction of a menorrhagia pattern, and during the last 3 months the menstruation stopped. She was self-medicating and did not consult a doctor. In 2009, four years after the onset of the disease, the patient first applied the gynecologist with complaints of menstrual irregularities and infertility, and therefore was referred to the RSSPMC for further examination and treatment. She was examined by a neuroendocrinologist who revealed the following changes: moon face, plethora, hirsutism, facial acne, skin hematomas caused by minor knocks, wide stretch marks on the abdomen and hips, uneven distribution of the subcutaneous adipose tissue mainly in the abdomen, widow's hump, atrophy in muscles of extremities, dry and thinned skin. Suspected of having endogenous hypercorticism, she underwent an examination with the following results: the rhythm of the blood cortisol secretion: (dated 11.07.2009) at 9.00 - 1106 nmol/L (N 260-720 nmol/L), at 18.00 - 947 nmol/L, at 24.00 - 739 nmol/L (N 50-350 nmol/L), daily urine cortisol - 850 nmol/L (N 38-208 nmol/L), ACTH - 58.3 ng/ml (N less than 50 ng/ml). She underwent a "high-dose dexamethasone suppression test" the cortisol level decreased to 480 nmol/L.

Complete blood count: Hemoglobin 113 g/L (120-140 g/L), Red blood cells 4.6 (3.9-4.7), White blood cells-11.2 (4.0-9.0), ESR-10 mm/h (0-15).

Clinical urine analysis: specific gravity -1030, protein 0.033%, white blood cells 15-20/L, red blood cells-units.

Biochemical analysis of blood: creatinine - 84.8 mmol/L (44-97), Urea 6.9 mmol/L (1.7-8.3), ALT 18 U/L (0-42), AST- 17 U/L (0-37), calcium - 2.29 mmol/L (2.1-

2.6), potassium - 3.5 mmol/L (3.5-5.4), sodium- 135 mmol/L (130-150 mmol/L), total cholesterol - 5.6 mmol/L (3.7-5.2). HbA1c- 5.6%.

Glucose tolerance test: fasting glucose-3.9 mmol/L, one hour later 75 g of glucose- 8.7 mmol/L, 2 hours after glucose- 4.9 mmol/L.

Coagulogram: Fibrinogen - 2.2 g/L (1.8-4.5 g/L), hematocrit- 40% (32-42%), thrombotest -V-VI degree (IV-V)., FAK- 11.7%. , PTI- 97% (80-100%).

ECG: Sinus rhythm with heart rate of 90/min. Left ventricular hypertrophy with metabolic changes in the myocardium.

Dexa study: signs of osteoporosis.

Brain MRI: the pituitary gland is flattened (1.0 cm x 8 mm x 1 cm), data suggestive of pathological changes in the brain and pituitary gland were not detected (Fig. 1).



Fig. 1. MSCT of the adrenal gland: bilateral adrenal hyperplasia.

Due to the absence of changes in pituitary MRI with contrast and obvious clinical (phenotypic, biochemical and hormonal) data for ACTH dependent Cushing's syndrome and due to the bilateral adrenal hyperplasia, it was decided to exclude a suspected ectopic ACTH secretory focus. The MSCT of the chest and abdominal cavity did not reveal data suggestive of masses. The MSCT of the adrenal glands did not identify structural changes in the adrenal glands either. The results of the laboratory and instrumental studies, the impossibility of localization of the ACTH secretion source, the inability to catheterize petrosal sinuses and the progressive deterioration in the patient's condition, determined the following treatment tactics: phased bilateral adrenalectomy, which was carried out by Professor S. Ismailov at the RSSPMC clinic on 16 February 2010, right-sided adrenalectomy with open laparotomy. After surgery, she noted a relative improvement in general condition, decrease in body weight, stretch marks turned pale, blood pressure

returned to normal. During second treatment (14.07.2011) her blood cortisol was 950 nmol/L, АСТН-61.8 ng/ml). The patient was recommended a left-sided adrenalectomy, which she flatly refused and stopped going to the consultation. In May 2015, due to a significant deterioration in her health (increase in blood pressure to 170/110 mm Hg, weight gain, menstrual dysfunction, new stretch marks, steroid myopathy that limits mobility), she was re-admitted to the Department of Neuroendocrinology. And, on 15 May 2015, after the preparatory measures, the patient underwent a left-sided adrenalectomy with open laparotomy access. After the second operation, which was performed in the Endocrine Surgery Department, the patient condition improved, and as early as the first postoperative day the patient showed signs of hypocorticism, resulting in a decrease in blood pressure as low as 80/60 mm Hg, lack of appetite, aversion to food, and nausea, vomiting, dehydration phenomena, and dry skin covers.

Examination results: Complete blood count: Hemoglobin -103 g/L. (120-140 g/L), Red blood cells -4.0 (3.9-4.7), White blood cells-10.5 (4.0-9.0), ESR- 17mm/h (0-15). Venous glucose-4.6 mmol/L, Electrolytes: Potassium -5.8 mmol/L (N 3.6-5.4mmol/L), Sodium -134 (135-150 mmol/L), Calcium -1.98 mmol/L (N 2.0-2.6 mmol/L). Blood cortisol 150 nmol/L, cortisol in daily urine 25 nmol/L (N 38-208), that is, adrenal insufficiency developed, which predetermined the administration of hormone replacement therapy with gluco and mineralocorticoids: tab. Cortef 10 mg, 1 tab in the morning, 1/2 tab at 13: 00.1/2 tab in the evening after meals, tab Cortineff 0.1 mg, ? tab 2 times a day, tab. Prednisolonum 5 mg, 1 in the morning and afternoon, in the evening ? tab.

During the first months after the second adrenalectomy, against the background of the hormone replacement therapy, the patient's condition improved: the body weight decreased from 80 kg to 70 kg, blood pressure - to 70/50 mm Hg, the menstrual cycle normalized, stretch marks turned pale, but a gradual darkening of the skin had already been observed. And in 2016, a year after bilateral adrenalectomy, the patient at the age of 31 years planned a pregnancy. Eucorticism was maintained due to the oral administration of 20 mg of prednisolone in 3 divided doses: at 8.00 - 10 mg, at 14.00 and 19.00 - 5 mg each, Cortef tablets 20 mg, in the morning -10 mg, at 14.00 and 19.00 - 5 mg each. In 2017 she conceived the natural way under replacement therapy and during the pregnancy she was under the careful quarterly monitoring of cortisol levels and biochemical parameters, as well as supervision of the neuroendocrinologist and gynecologist. At the gestation age of 39-week she delivered a baby through a Caesarean section. She gave birth to a healthy boy weighing 2900 g, 49 cm tall. It should be noted that during pregnancy and after childbirth, the patient's need for gluco and mineralocorticoids did not change, as evidenced by the normal cortisol and electrolytes values, which were measured quarterly. After the childbirth (one year later), in July 2018 a follow-up MRI of the chiasmossellar area (17.07.2018) revealed a focus in dynamics with a relative increase in the pituitary gland and endolaterosellar growth to the left. The Turkish saddle was enlarged: anteroposteriorly -1.5 cm, transversely -1.5 cm, vertically -1.2 cm with deformation of stalk of the pituitary gland. The pituitary gland is enlarged and asymmetric due to irregular shape of a solid 15 mm x 12 mm x 14 mm mass on the left. Again, the patient suffered from increase in weight and BP up to 160/80 mm Hg, she turned black, her phenotypic, biochemical, hormonal (ACTH, cortisol) analyzes changed. All these symptoms confirmed the development of Nelson's syndrome and it was decided to remove the mass. On 18 October 2018, Professor S.Kudlip, K.Jilks, A.M Akbutaev conducted the operation "Transnasal endoscopic pituitary adenomectomy" No. 316.

By the moment of TAG: The patient's general condition was relatively satisfactory, she was alert, awake with clear consciousness, gave adequate answers, when asked

The skin was clean, dark, dry, and thickened; there were old stretch marks on the abdomen, hips, and shoulders. She presented with ablackening, hyperpigmentation of gums, lips, nipples, postoperative scars. Vesicular breath sounds were heard across the lung surface. Heart sounds were clear, rhythmic, BP- 120/80 mm. Hg, pulse 80 beats per minute against the background of antihypertensive drugs. The abdomen was soft and nontender, the diuresis was regular. Pasternatsky's symptom was negative. No pathology was detected with other organs and systems.

Laboratory tests: 15.10.2018. Biochemical studies of blood and urine: ALT-34 U/L (N 4-40), AST-24 U/L (N 8-35), total bilirubin-11.0 μ mol/L (N up to 20.5 μ mol/L), Calcium-2.28 mmol/L (N 2.1-2.6 mmol/L), Potassium-3.7 mmol/L (N 3.5-5.4)., Creatinine-76 μ mol/L (N 61-132 μ mol/L), Urea-6.2 mmol/L (N 2.5-8.3 mmol/L), Total protein-75.9 g/L (N 65-85 g/L), Phosphorus-1.20 mmol/L (N 0.45-2.2), Alkaline phosphatase-160 mmol/L (N 80-306 mmol/L), Venous glucose-4.0 mmol/L (N 3, 0-6.1 mmol/L).

Urinalysis: traces of protein, Bacteria +, White blood cells-10-15, Mucus +, squamous epithelial cells 2-4, Red blood cells, units,

Coagulogram: APTT -73 (N 20-30 sec), Hematocrit-40% (N 32-42%), PTI-83% (N 80-100%), TT-24 (N 15-25 sec), Fibrinogen- 2.9 g/L (N 1.8-4.5 g/L).

Complete blood cell count: hemoglobin -125 g/L (N 120.0-140.0 g/L), Hematocrit-39.0% (N 36.0%), Average red blood cell volume-82.3 f/L (N 80-100 μ m³), Average erythrocyte hemoglobin content is 26.7x10⁹/L, Average platelet volume is 7.7 L/L (N10.3 μ m³), platelet count is 0.319% (N 0.207%), leukocytes are 13,2x 10⁹/L (N 4,0-9,0), stab-3% (N 1-6), segmented-70% (N 47-72), monocytes-4% (N 3-11), lymphocytes - 22% (N 19-37), erythrocyte sedimentation rate - 6 Mm/h (N 2-10), red blood cells-4.69 10¹²/L (N 3.9-4.7), platelets-415 x 10⁹/L (N 180-320.0), eosinophils-1% (N 0.5-5%).

Hormone blood tests: Before TAG 17.10.2018: ACTH- 83 ng/ml (N less than 50 ng/ml), blood cortisol-290 nmol/L, Urine cortisol-279 nmol/L, Prolactin-27.8 ng/mL. After TAG (10.21.2018-ACTH-9.7 ng/mL, Blood Cortisol -126 nmol/L, Urine Cortisol-30 nmol/L, Prolactin-23.8 ng/mL.

Instrumental studies: ECG- Electrocardiogram (ECG) showed sinus tachycardia, heart rate-107 beats per min. There are metabolic changes in the myocardium of the left ventricle. Echo KG: without reducing of global left ventricular myocardium contractility, WF 66%. Failures of local contractility was not detected. Diastolic LV type 1 dysfunction - impaired relaxation. The heart chambers are within normal limits. I st cerebrovascular insufficiency.

Doppler of lower extremities: No signs of hemodynamic arterial and vein involvement of the lower extremities were detected. The common femoral artery is passable, the contours are sharp and smooth. The popliteal and pedial arteries are passable, the blood flow is laminar. A.dorsalis pedis is fully visualized in the CFM mode. Blood flow velocity V. maks.-symmetrical on both limbs. When the sensor compresses, the veins are completely closed, the blood flow is monophasic.

MRI of the pituitary gland (1 month after the TAG) 20.11.2018: Pituitary gland dimensions: anteroposterior-1.3 cm, transverse-1.6 cm, vertical-1.0 cm. Conclusion: signs of SPS, no data for volumetric formations were detected. Sphenoiditis. Ethmoiditis.

Hormone analyzes, one month later, dated 20.11.2018: ACTH-5.8 ng/ml, Blood

cortisol-122.2 nmol/L, prolactin -7.0 ng/ l. Electrolytes: Potassium-4.5 mmo /L (3.5-5.4 mmol/L), Sodium-137 mmol/L (130-150 mmol/L), Calcium 2.0 mmol/L (2.1-2.6).

Ophthalmologist: OU- Retinal Angiopathy.

ENT: Deformation of the nasal septum. Right-sided synechia.

Cardiologist: Stage 1 hypertension, AH-0. Risk 3.

Densitometry: Osteopenia of the lumbar spine.

The diagnosis at discharge: Pituitary adenoma with endolaterosellar left growth. Nelson's syndrome. SPS of bilateral adrenalectomy (2010-2015). Drug euthyroidism.

Concomitant: Stage 1 hypertension, Arterial hypertension - 0. Risk-3. OU -retinal angiopathy

Recommended: Tab.Cortef 10 mg, 1 tab in the morning, 1/2 tab at 13.00.1/2 tab in the evening. Tab. Prednisalon 5 mg, 1 tab in the morning, 1 tab at 13.00.1/2 tab in the evening under the control of blood pressure.

Endocrinologic supervision.

Control examination in 3 months, with analyzes: blood cortisol, ACTH, TTH, potassium, sodium, calcium, capillary glucose. Weight and BP monitoring. In February 2019, the patient reported a second unplanned pregnancy. She was under the supervision of a gynecologist and a neuroendocrinologist. She safely delivered a baby by Caesarean section, at the gestation age 37 weeks. A boy was born weighing 2800 g, height 48 cm.

Conclusions: According to the SK register in Uzbekistan, reproductive dysfunction in Cushing's syndrome was observed in 80% and was manifested by oligomenorrhea (30%), amenorrhea (35%), polymenorrhea (7.5%), and the variable cycle (7.5%). With ACTH dependent Cushing's syndrome the primary infertility accounts for 17.6%, secondary - 23.5%, while with ACTH ICS, primary - 33.3%, secondary -16.7% of women. Reproductive function recovery was observed in 3.5% of patients with Cushing's syndrome against the background of drug therapy, in 33.3% after adrenalectomy and combination therapy, and in 50% after TAG. [19]. It should be noted that if an objective assessment of the SC remission state is the cortisol levels, then the reproductive disorder can serve as a "candle", indicating a disease recurrence. Thus, according to some authors, the restoration of menstrual function indicates the possibility of becoming pregnant for women and potent for men, which are usually observed in the first 3 months of remission. Repeated sexual dysfunction indicates a relapse of disease. The sexual function recovery suggests a remission of and repeated dysfunction a relapse of both ACTH-dependent and ACTH-independent Cushing's syndrome. Thus, achieving SC remission and careful monitoring of hormonal and biochemical state allow the patients not only to recover menstrual function, but also fertility with a normal pregnancy and birth of a healthy child. But this requires scrupulousness, knowledge and sensitivity of the doctor and pedantry and consistency of the patient!

References

Marova E.I., Arapova S.D., Belaya Zh.E. et al. Itsenko-Cushing's disease: clinic, diagnosis, treatment. M.: GEOTAR-Media. - 2012. - 64.

Nieman L.K., Biller B.M.K., Finding J.W., et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // Clin Endocrinol Metab. - 2008. - Vol. 93. - 1526-1540.

Biller B.M., Grossman A.B., Stewart P.M., et al. Treatment of adrenocorticotropin-

dependent Cushing's syndrome: a consensus statement // Clin Endocrinol Metab. - 2008. - Vol. 93. - 2454-2462

Etxabe J., Vazquez J.A. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach // Clin Endocrinol (Oxf). - 1994. - Vol. 40. - 479-484.

Trifanescu R., Carsote M., Caragheorghopol A., et al. Screening for secondary endocrine hypertension in young patients // Maedica (Buchar). - 2013. - Vol. 8(2). - 108-115.

Omura M., Saito J., Yamaguchi K., et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan // Hypertens Res. - 2004. - Vol. 27. - 193-202.

Catagri B., Rigaleau V., Poussin A., et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes // Clin Endocrinol Metab. - 2003. - Vol. 88. - 5808-5813.

Leibowitz G., Tsur A., Chayen S.D., et al. Pre-clinical Cushing's syndrome an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients // Clin Endocrinol (Oxf). - 1996. - Vol. 44. - 717-722.

Terzolo M., Reimondo G., Chiodini I., et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy // Clin Endocrinol Metab. - 2012. - Vol. 97(10). - 3467-3475/

Gungunes A., Sahin M., Demirci T., et al. Cushing's syndrome in type 2 diabetes patients with poor glycemic control // Endocrine. - 2014. - Vol. 47(3). - 895-900.

Antonenko M.I. Hypercorticism without specific clinical symptoms: etiology, clinic, diagnosis. Thesis for the degree of candidate of medical sciences. Rostov-on-Don. - 2014. - 141.

Volkova N.I., Antonenko M.I., Ganenko L.A. The first data on the clinically hidden Cushing's syndrome in patients with type 2 diabetes in Russia // Doctoral student. - 2013. - Vol. 59 (4.2). - 299-305.

Chiodini I., Mascia M.L., Muscarella S., et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis // Ann Intern Med. - 2007. - Vol. 47. - 541-548.

Moran C., Tapia M.C., Hernandez E., et al. Etiological review of hirsutism in 250 patients // Arch Med Res. - 199. - Vol. 4(25). - 311-314.

Plotz D., Knowlton A.I., Ragan C. The natural history of Cushing's disease // Am J. Med. - 1952. - Vol. 13. - 597-614.

O'Riordain D.S., Farley D.R., Young W.F. Jr, et al. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome // Surgery. - 1994. - Vol. 116. - 1088-1093.

Clyton R.N. Mortality in Cushing's disease // Neuroendocrinology. - 2010. - Vol. 92(1). - 71-76.

Pivonello R., Melnichenko G., Zacharieva S., et al. Mission study: an international observational study on the mortality in Cushing's syndrome // Endocrine Abstracts. - 2011. - Vol. 26. - 32.

Narimova G.J. Halimova Z.Yu. Cushing's syndrome // Journal of Theoretical and Clinical Medicine. - 2017. - Vol. 5. - 119.

Narimova G.J. Abstract of doctoral dissertation "Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Monitoring of Cushing's Syndrome in the Republic of Uzbekistan". - 12-13.

Ergasheva O.B. MD in patients with ACTH ICS. Journal of Biomedicine and Practice. - 2019. - Vol. 3. - 48.

Rask E., Schvarcz E., Hellman P. et al. Adrenocorticotropin-independent Cushing's

syndrome in pregnancy related to overexpression of adrenal luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors // J Endocrinol Invest. - 2009. - Vol. 32(4). - 313-316.

Chui M.H., Herman Chui M., Ozbey N.C. et al. Case report: Adrenal LH/hCG receptor overexpression and gene amplification causing pregnancy-induced Cushing's syndrome // Endocr Pathol. - 2009. - Vol. 20(4). - 256-261.

Kita M., Sakalidou M., Saratzis A. et al. Cushing's syndrome in pregnancy: Report of a case and review of the literature // Hormones. - 2007. - Vol. 6. - 242-246.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Замира Юсуповна ХАЛИМОВА

Гўзал Абдурашитовна ДАЛИМОВА

Лаборатория нейроэндокринологии с хирургией гипофиза,
Республиканского Специализированного Научно-Практического
Медицинского Центра Эндокринологии имени академика
Я.Х. Туракулова, Узбекистан, Ташкент

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ

For citation: Z.Yu. Halimova, D.A. Dalimova. Cerebrovascular disease in patients with primary hyperaldosteronism, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.97-103



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-12>

АННОТАЦИЯ

В исследовании принимали участие 202 больных из них 40 с ПГА, 162 со злокачественной АГ, обратившиеся в РСНПМЦ Эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова МЗ РУз и РСНПМЦ Кардиологии МЗ РУз за период 2018 - 2019гг. Из них мужчин - 107 (53%), женщин - 95 (47,0%). Случаи ПГА ассоциировались высокой частотой сердечно-сосудистых (25%) и цереброваскулярных (10%) осложнений при ПГА по сравнению пациентами с ГБ (25% и 1,9% и соответственно $p < 0,001$) с увеличением частоты острого инфаркта миокарда (5%), острого нарушения мозгового кровообращения (10%) против (1,9%, 1,2%) при ГБ ($p < 0,001$), а также при изучение семейного анамнеза у родителей больных с ПГА кардиоваскулярные заболевания преимущественно встречались в возрасте до 40 лет (32% при ПГА против 6,1% при ГБ).

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм; альдостерон; симптоматическая артериальная гипертензия; опухоль.

Zamira Yusupovna KHALIMOVA

Guzal Abdurashitovna DALIMOVA

Neuroendocrinology and hypophysis surgery scientific laboratory, Republic
Specialized Scientific-Practical medical centre of Endocrinology named after

academician Ya.Kh. Turakulov, Uzbekistan, Tashkent

CEREBROVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERALDOSTERONISM

ANNOTATION

The study involved 202 patients, including 40 with PHA, 162 with malignant hypertension, who contacted the RSNPMC Endocrinology named after Acad. Y.H. Turakulova of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and RSNPMC of Cardiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for the period 2018-2019. Of these, 107 - men (53%), 95 - women (47.0%). Cases of PHA were associated with a high frequency of cardiovascular (25%) and cerebrovascular (10%) complications of PHA compared with patients with hypertension (25% and 1.9%, respectively, $p < 0.001$) with an increase in the incidence of acute myocardial infarction (5%) , acute cerebrovascular accident (10%) versus (1.9%, 1.2%) with hypertension ($p < 0.001$), as well as in the study of family history in the parents of patients with PHA, cardiovascular diseases mainly occurred before the age of 40 (32% with PHA versus 6.1% with GB).

Keywords: primary hyperaldosteronism, aldosterone, symptomatic arterial hypertension, a tumor of the adrenal gland.

Замира Юсуповна ХАЛИМОВА
Guzal Abdurashitovna DALIMOVA

Нейроэндокринология ва гипофиз хирургияси илмий лабораторияси,
академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика Ихтисослаштирилган
Эндокринология Илмий-Амалий Тиббиёт Маркази, Ўзбекистон, Тошкент

БИРЛАМЧИ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ БЕМОРЛАРИДА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР КАСАЛЛИКЛАР

АННОТАЦИЯ

Тадқиқот 2018-2019 йиллар давомида ЎзР ССВ акад. Ё.Х.Тўрақулов номидаги РМИАТ эндокринология ва РМИАТ кардиология марказига мурожаат қилган 202 бемор улардан 40 та БГА , 162 нафар ёмон сифатли артериал гипертензияга эга беморларни қамраб олган. Таҳлил шуни кўрсатдики, БГА билан оғриган 40 бемордан 24 нафарининг (60 %) ота-оналарида қон-томирлари фожеалари бўлган, 40 ёшгача бўлганлар уларнинг 40 %ни ташкил этди, ва 50 %ни ташкил этган 20 бемор миокард инфаркти билан оғриганлар, уларнинг 32 % 40 ёшгача бўлган. Инсулт ва миокард инфаркти 20% (8 нафар) ҳолатларда содир бўлган: 40 ёшгача бўлган гипертензияли ота-оналар ва 40 ёшдан ошганлар 95 % ва 5 % ни ташкил этишган, яъни БГА билан юрак томирлари хасталиклари (ЮТХ) алоҳида ва комбинацияланган ҳолда гипертензия билан оғриган 38 беморда (95 %) ГА фониди ривожланган.

Калит сўзлар: бирламчи гиперальдостеронизм, альдостерон, симптоматик артериал гипертензия, ўсма

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) - клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона клубочковой зоной коркового вещества надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе, что обуславливает развитие низкорениновой артериальной гипертензии (АГ) [1]. Раннее большинство экспертов оценивали распространенность ПГА менее 1 % от пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭГ). Также предполагалось, что гипокалиемия является неперенным критерием диагноза, но последние проведенные исследования позволили пересмотреть эту величину. В недавних исследованиях гипокалиемия выявляется у небольшого количества больных с ПГА (9 - 37 %) [2]. В настоящее время ПГА составляет около 10 % среди пациентов с АГ (4,8 % приходится на альдостерон-продуцирующие аденомы (АПА); 5,2 % - на другие виды ПГА, двухстороннюю идиопатическую гиперплазию, первичную одностороннюю гиперплазию, семейные формы ПГА) [3-4]. По данным некоторых исследований, встречаемость ПГА среди пациентов с АГ достигает 30 % [5]. Большинство исследователей связывает это с выявлением нормокалиемического варианта и латентным течением ПГА [6]. Важность эффективного выявления пациентов с ПГА обусловлена тем, что АГ является традиционным фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и преждевременной летальности [7], а также радикальной возможностью устранить данную причину АГ и тем самым модифицировать индивидуальные риски [6]. Исследования последних лет позволяют выделить две основные проблемы диагностики ПГА: во-первых, сложность выявления ПГА из-за частого отсутствия типичной симптоматики, недостаточной осведомленности и настороженности клиницистов [8]; во-вторых, необходимость надежной дифференциальной диагностики клинических форм ПГА для решения вопроса о тактике лечения [9]. Более того, результаты некоторых исследований показали ассоциацию ПГА с прогрессированием АГ, развитием инсульта, ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма, сердечной недостаточностью [10- 7] и патологии почек [11]. Клиническое значение же ПГА связано с более высокой частотой сердечно-сосудистых поражений и смертностью по сравнению с аналогичной степенью повышения АД при эссенциальной АГ [10], что вызывает ряд вопросов. Отсутствие скрининга больных с АГ на наличие ПГА приводит к тому, что значимое количество больных с гипертензией не получает патогенетического лечения и не имеет возможности достигать целевых уровней АД [12-13].

Семейный анамнез больных с ПГА и ГБ (ОНМК, ИМ и ГБ у родителей) (n=202)

Показатели	ОНМК		ИМ		ОНМК и ИМ	ГБ	
	До 40 лет	После 40 лет	До 40 лет	После 40 лет		До 40 лет	После 40 лет
ПГА (n=40)	18 (40%)	6 (15%)	13 (32%)	7 (17,5%)	8 (20%)	38 (95%)	2 (5%)
ГБ (n=162)	11 (6,7%)	32 (19,7%)	10 (6,1%)	19 (11,7%)	12 (7,4%)	20 (12,3%)	96 (59,3%)

Анализ исследований показал, что из 40 больных с ПГА у 24-х родителей в анамнезе имело место ОНМК, из них у 40% до 40 лет. Далее у 20 родителей (49,5% случаев) в анамнезе имел место перенесенный инфаркт миокарда, из них 32% до 40 лет. Сочетанный ОНМК и ИМ имел мест у 20 % родителей, что отмечалось у 8 родителей больных с ПГА и 12 ти родителей больных с ГБ родители. При этом до 40 лет страдали до 95 % родителей больных, а всего лишь в 5 % страдали после 40 лет, т.е. при ПГА острые сердечно-сосудистые катастрофы (ОССК) в отдельности и в комбинации развивались в 95 % случаев, что составило 38 больных на фоне АГ. А у больных же с ГБ картина была несколько иная: так, из 162 пациентов всего лишь в молодом возрасте, т.е до 40 лет развитие ССК имело место у 11 больных (6,7%), а у 32 больных (19,7%) - после 40 лет, что указывает на то, что даже у родителей больных с ГБ острые сердечно-сосудистые катастрофы были характерны в более пожилом возрасте. Исходя из результатов наших исследований, можно сказать, что у пациентов обеих групп имелись генетические предпосылки, но у больных с ПГА этот показатель был более высоким. Итак, семейный анамнез больных исследуемых групп в сравнительном аспекте также доказывает то, что родители пациентов с ПГА имели злокачественную АГ с последующими фатальными и нефатальными сосудистыми мозговыми катастрофами у преобладающего большинства лиц, что также может быть указателем наличия серьёзного фактора риска, нацеливающего врача на возможность ПГА.

Таблица 8. Частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с ПГА и с ГБ

Показатели	ПГА (n=40)		ГБ(n=162)		P
	Число больных х	Частота в %	Число больных х	Частота в %	
Инсульт	4	10	3	1,9	0.012
Инфаркт миокарда	2	5	2	1,2	0.041
Мерцательная аритмия	4	10	3	1,6	<0,001
Итого	10	25%	8	5%	

Примечание: р- критерий достоверности различий между группами, ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

В таблице 9 дана сравнительная частота встречаемости клинических симптомов при ПГА и ГБ.

Клинически отличить гипертоническую болезнь от первичного гиперальдостеронизма очень сложно, так как в обоих случаях АГ проявляется такими общими симптомами, как головные боли, головокружение, шум в ушах, потемнение в глазах, нарушение зрения и нарушения сердечно-сосудистой деятельности. Для уточнения характерных патогномичных признаков для этих заболеваний мы в отдельности проанализировали все клинические проявления в обеих группах больных (таблица 9) и пришли к выводу, что при ПГА преобладали следующие симптомы; боли в области сердца (87%, p<0,0001), онемение конечностей (85%), раздражительность (82,5%, p<0,0001), сухость во рту (80%, p<0,0001), тревожно-депрессивный синдром (80%, p<0,0001), мышечная слабость (75%, p<0,0001), хроническая усталость (72,5%), чувство нехватки воздуха

(70%), миоплегия (65%, $p < 0,0001$), приступы удушья (62,5%, $p < 0,0001$), полиурия (67,5%, $p < 0,0001$) и приступы тетанических судорог (57,5%).

Следующей характеристикой ПГА является изучение течения АГ, что приведено на рисунке 3.

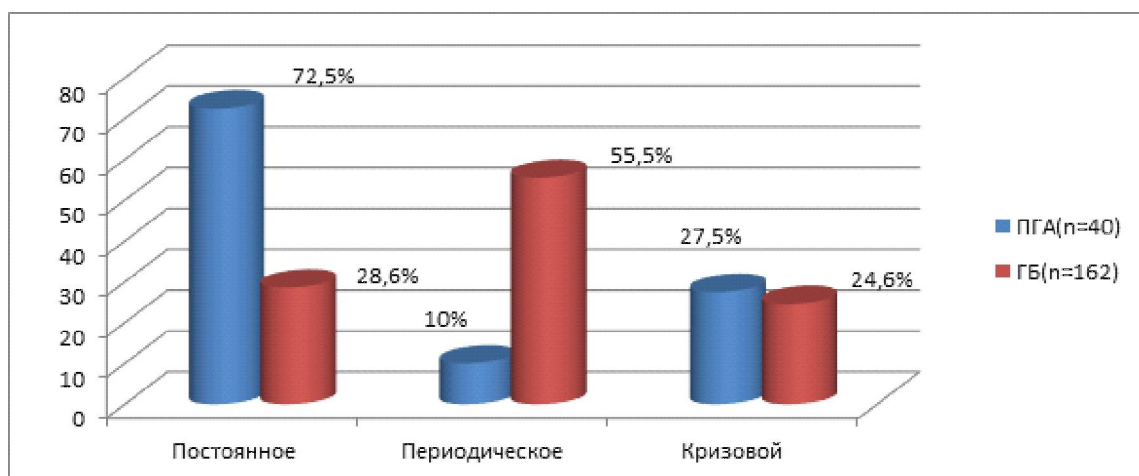


Рис. 3. Течение артериальной гипертензии у больных с ПГА и ГБ

Мы оценивали течение АГ и разделили больных на 3 группы: постоянное, периодическое и кризовое. Для больных с ПГА было характерно в основном постоянное течение АГ и это составило 72,5%, а периодическое и кризовое течение было менее характерно для ПГА, в то время как у больных с ГБ преобладало периодическое течение АГ (рисунок 4).

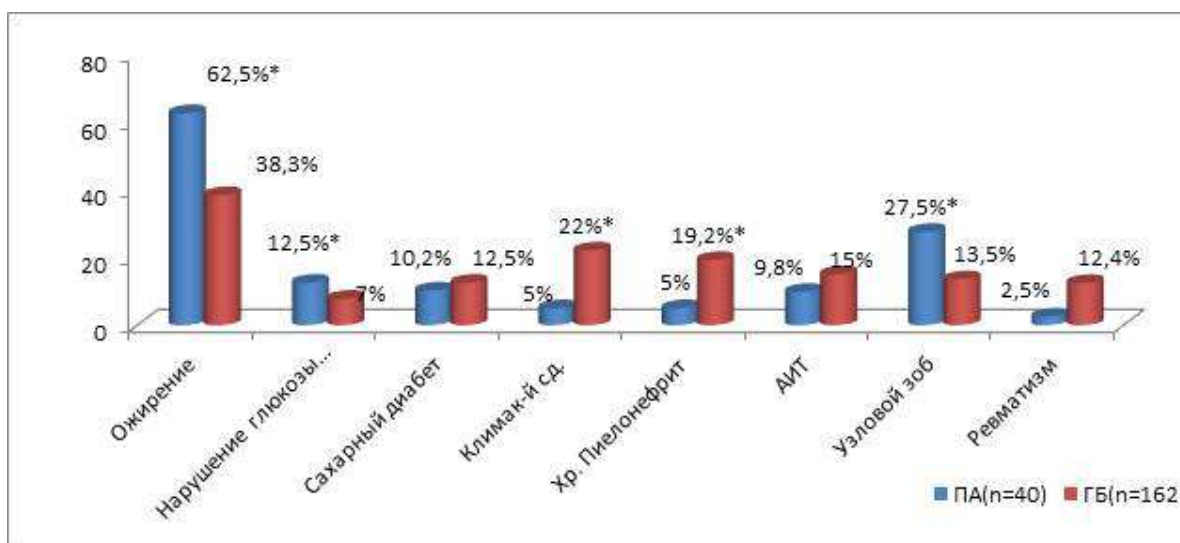


Рис. 4. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний в исследуемых группах (n=202)

Примечание: p - критерий достоверности различий между группами, $p^* < 0,05$

При ПГА достоверно значимым было повышение частоты встречаемости ожирения (62,5%), нарушения углеводного обмена в виде НГН (17,5%), сахарного диабета (12,5%), узлового зоба (27,5%). В то время, как у больных с ГБ доминировали хирургическая и физиологическая менопауза (22%), ревматизм (12,4%).

Вывод. Нами было установлено, что при ПГА наблюдается большая

отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым катастрофам, наблюдается более злокачественное и стойкое течение АГ.

Случаи ПГА ассоциировались высокой частотой сердечно-сосудистых (25%) и цереброваскулярных (10%) осложнений при ПГА по сравнению пациентами с ГБ (25% и 1,9% и соответственно $p < 0,001$) с увеличением частоты острого инфаркта миокарда (5%), острого нарушения мозгового кровообращения (10%) против (1,9%, 1,2%) при ГБ ($p < 0,001$), а также при изучение семейного анамнеза у родителей больных с ПГА кардиоваскулярные заболевания преимущественно встречались в возрасте до 40 лет (32% при ПГА против 6,1% при ГБ).

Литература

1. Vetshov P.S., Podzolkov V.I., Ippolitov L.I Diagnostika i lecheniye pervichnogo giperaldosteronizma [Diagnostics and management of primary hyperaldosteronism] // Probl endokrinol. - 2004. - Vol. 6. - 18-26
2. Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C., Fardella C.E., Gordon R.D., Mosso L. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents // J Clin Endocrinol Metab. - 2004. - Vol. 89. - 1045-1050.
3. Sawka A.M., Young W.F., Thompson G.B., Grant C.S., Leibson C. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery // J. Ann Intern Med. - 2018. - Vol. 135. - 258-261.
4. Schilbach K., Junnila R.K., Bidlingmaier M. Aldosterone to Renin Ratio as Screening Tool in Primary Aldosteronism // Exp Clin Endocrinol Diabetes. - 2019. - Vol. 127(2-03). - 84-92.
5. Galati S.J. Primary Aldosteronism: Challenges in Diagnosis and Management // J Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. - 2015. - 355-69.
6. Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., Murad M.H., Reincke M.S. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice guideline // Journal Clin Endocrinol Metab. - 2016. - Vol. 101(1889). - 916.
7. Savard S., Amar L., Plouin P.F., Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: A controlled cross-sectional study // Journal Hypertension. - 2013. - Vol. 62. - 331-336.
8. Villalba N.L., Rivera Mart?nez E., Artiles Vizca?no J., Sabl?n Gonz?lez N. Primary hyperaldosteronism in a population of hypertensive patients // Medicina (B Aires). - 2019. - Vol. 79(3). - 185-190.
9. Armstrong N.M., An Y., Beason-Held L., Doshi J., Erus G. Predictors of neurodegeneration differ between cognitively normal and subsequently impaired older adults // Neurobiol Aging. - 2019. - Vol. 75. - 178-186.
10. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., Blacher J. SM&MJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // J Am Cardiol. - 2005. - Vol. 45. - 1243-1248.
11. Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C., Desideri G., Fabris B., Ferri C. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients // J Am Coll Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - 293-300.
12. Ahmed A.H., Gordon R.D., Taylor P.J., Ward G. Pimenta E., Stowasser M. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components

of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration // J Clin Endocrinol Metab. - 2011. - Vol. 96. - 1797-804.

13. Bernini G., Moretti A., Orlandini C., Berti P. Plasma and urine aldosterone to plasma renin activity ratio in the diagnosis of primary aldosteronism // J Hypertens. - 2008. - Vol. 26(5). - 981-988.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE


Замира Юсуповна ХАЛИМОВА

Гўзал Абдурашитовна ДАЛИМОВА

Лаборатория нейроэндокринологии с хирургией гипофиза, Республиканского
Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра
Эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, Узбекистан, Ташкент

СКРИНИНГ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА ПО РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

For citation: Z.Yu. Halimova, D.A. Dalimova. Screening of primary hyperaldosteronism in the Republic of Uzbekistan, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.104-114

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-13](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-13)

АННОТАЦИЯ

В исследовании принимали участие 850 больных со злокачественной АГ, обратившиеся в РСНПМЦ Эндокринологии им. Акад. Ё.Х. Туракулова МЗ РУз и РСНПМЦ Кардиологии МЗ РУз за период 2018- 2019гг. Из них мужчин- 448, женщин-402, возраст больных колебался от 16 до 70 лет, средний возраст составил -38,2 ÷ 18,2 лет. Из 850 больных были отобраны с помощью теста АРС 202 больных со злокачественной гипертензией; мужчин- 107 (53%), женщин - 95 (47,0%). Возраст больных колебался от 16 до 70 лет, средний возраст составил - 36,8 ÷ 13.2 лет. Скрининг ПГА у больных со злокачественной АГ был выполнен из 3-х этапов. По результатам 3-х этапного скрининга 850 пациентов с АГ показали, что только у 40 (25%) больных все тесты были достоверно положительными, что свидетельствовало о наличии ПГА и составило 4,7 % в группе высокого риска, т.е. больных со злокачественной АГ и 19,8 % больных с положительной пробой АРС.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм; альдостерон; симптоматическая артериальная гипертензия; опухоль, скрининг ПГА.

Zamira Yusupovna KHALIMOVA
Guzal Abdurashitovna DALIMOVA

Neuroendocrinology and hypophysis surgery scientific laboratory, Republic

Specialized Scientific-Practical medical centre of Endocrinology named after
academician
Ya.Kh. Turakulov, Uzbekistan, Tashkent

SCREENING OF PRIMARY HYPERALDOSTERONISM IN REPUBLIC OF UZBEKISTAN

ANNOTATION

The study involved 850 patients with malignant hypertension who contacted the RSNPMC Endocrinology named after Acad. Y.H. Turakulova of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and RSNPMC of Cardiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for the period 2018-2019. Of these, 448 men, 402 women, the age of patients ranged from 16 to 70 years, the average age was 38.2 ± 18.2 years. Of the 850 patients, 202 patients with malignant hypertension were selected using the ARR test; men - 107 (53%), women - 95 (47.0%). The age of patients ranged from 16 to 70 years, the average age was 36.8 ± 13.2 years. Screening of PHA in patients with malignant hypertension was performed in 3 stages. Based on the results of a 3-stage screening, 850 patients with AH showed that only 40 (25%) patients had all positive tests, which indicated the presence of PHA and amounted to 4.7% in the high-risk group, i.e. patients with malignant hypertension and 19.8% of patients with a positive breakdown of ARR.

Keywords: primary hyperaldosteronism, aldosterone, symptomatic arterial hypertension, a tumor of the adrenal gland, screening of PHA

Замира Юсуповна ХАЛИМОВА
Guzal Abdurashitovna DALIMOVA

Нейроэндокринология ва гипофиз хирургияси илмий лабораторияси,
академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика Ихтисослаштирилган
Эндокринология Илмий-Амалий Тиббиёт Маркази, Ўзбекистон, Тошкент

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА БИРЛАМЧИ ГИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗМ СКРИНИНГИ

АННОТАЦИЯ

Тадқиқот 2018-2019 йиллар давомида ЎзР ССВ акад. Ё.Х.Тўрақулов номидаги РМИАТ эндокринология ва РМИАТ кардиология марказига мурожаат қилган 850 нафар ёмон сифатли артериал гипертензияга эга беморларни қамраб олган. Ёмон сифатли гипертензияси бўлган беморларда БГА скрининги 3 босқичда ўтказилган. АГ билан касалланган 850 беморнинг атиги 40 нафарида ўтказилган скринингнинг барча тестлари ижобий натижа билан якунланди, бу юқори хавф гуруҳининг 4,7% ида БГА борлигидан, ёмон сифатли гипертензия билан оғриган беморлар ва АРН тести ижобий бўлган беморлар 19,8% ни ташкил этишидан далолат беради.

Калит сўзлар: бирламчи гиперальдостеронизм, альдостерон, симптоматик артериал гипертензия, ўсма, БГА скрининги.

Введение. ПГА представляет собой группу расстройств, в которых секреция альдостерона является ненормально высокой для состояния натрия, относительно автономно от основных регуляторов секреции (концентрация ангиотензина II, концентрация калия в плазме) и не подавляется нагрузкой натрием. Неадекватная выработка альдостерона вызывает гипертонию, сердечно-сосудистые повреждения, задержку натрия, подавление плазменного ренина и повышенную экскрецию калия, что может привести к гипокалиемии [1]. Распространение ПГА зависит от исследуемого населения. Австралийское ретроспективное исследование 199 пациентов с гипертензией и нормокалиемией, показало минимальный процент ПГА (8,5%), вероятное распространение составляет максимум 12%-13% [2]. Ретроспективное исследование в китайской популяции больных с гипертонией, проведенное в условиях первичной медико-санитарной помощи, показало, что ПГА является причиной гипертонии у 5% пациентов [3]. В итальянском исследовании PARY с вовлечением 1125 пациентов с АГ процентная доля ПГА составила 11,2% [4]. Многие исследования ясно показали, что ПГА является частой причиной вторичной гипертензии с частотой около 5% в общей гипертонивной популяции [5, 6,7] и 11% у пациентов, относящихся к специализированным центрам [8, 9,10]. ПГА специфически лечится односторонней адреналэктомией (предпочтительно лапароскопической хирургией) или медикаментозно антагонистом минералокортикоидного рецептора (МР), который ингибирует связывание альдостерона с минералокортикоидным рецептором [11]. Возрастающее значение распознавания ПГА обусловлено тем фактом, что гиперальдостеронизм может оказывать значительное негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему (ССС) и почки. Было четко продемонстрировано, что ПГА увеличивает конечный диастолический объем левого желудочка, что связано с увеличением тонкости стенок по сравнению с пациентами с гипертензией [12]. В одномоментном исследовании, которое сравнивало сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с ПГА и ГБ, было обнаружено, что отношение шансов у пациентов с ПГА по сравнению с ГБ составило 2,6 для ИМ, 1,9 для симптоматически реваскуляризованной ишемической болезни сердца, 2,9 для симптоматической сердечной недостаточности и 5,0 для мерцательной аритмии [13,14]. Исследования на животных моделях показали отрицательную роль альдостерона в контексте избытка натрия на сердце и сосуды, вне его влияния на регулирование электролитов и регуляцию кровяного давления. Установлено, что альдостерон в избытке по отношению к концентрации натрия может способствовать сосудистому воспалению [16, 15], индуцировать интерстициальный фиброз в разных органах и тканях [16] и определяет развитие эндотелиальной дисфункции [17,18], которая предшествует развитию атеросклероза [19,20,21] Эти данные согласуются с изменением структуры миокарда, связанной с ГЛЖ у пациентов с ПГА [22]. Кроме того, развитие сердечного фиброза у пациентов с ПГА играет проаритмогенную роль на предсердном уровне [23].

Цель исследования: выполнить скрининг ПГА у больных со злокачественной гипертонией.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 850 больных со злокачественной АГ, обратившиеся в РСНПМЦ Эндокринологии им. Акад. Ё.Х. Туракулова МЗ РУз и РСНПМЦ Кардиологии МЗ РУз за период 2018- 2019гг. Из них мужчин- 448, женщин-402, возраст больных колебался от 16 до 70 лет,

средний возраст составил $-38,2 \pm 18,2$ лет. Из 850 больных были отобраны с помощью теста АРС 202 больных со злокачественной гипертензией; мужчин- 107 (53%), женщин - 95 (47,0%). Возраст больных колебался от 16 до 70 лет, средний возраст составил $-36,8 \pm 13,2$ лет. Скрининг ПГА у больных со злокачественной АГ был выполнен из 3-х этапов. I этап: Был выполнен скрининг ПГА в поликлинике РСНПМЦЭ им. Акад. Ё.Х. Туракулова МЗ РУз и РСНПМЦ Кардиологии МЗ РУз совместно с сотрудниками лаборатории артериальной гипертензии, больных отбирали согласно клиническим рекомендациям Европейского Общества Эндокринологов (2016год). Скрининговым методом являлось определение АРС. Определение АРС - это самый доступный тест при скрининге (Stowasser M et al 2003). Критерии отбора больных, согласно клиническим рекомендациям Европейского Общества Эндокринологов (2016год), включали следующее: больные со стабильно повышенным АД >150 мм рт. ст. (для систолического) и/или 100 мм рт. ст. (для диастолического), зафиксированным трижды в разные дни; с АГ (АД $>140/90$ мм рт. ст.), устойчивой к 3 гипотензивным препаратам, включая мочегонное средство, или поддающейся лечению (АД $<140/90$ мм рт. ст.) на 4 или более гипотензивных препаратах; с АГ и гипокалиемией, в том числе, спровоцированной приемом диуретиков; с АГ и инциденталомой надпочечника; с АГ и отягощенным семейным анамнезом по наличию АГ или инсульта в молодом возрасте (<40 лет); с АГ и наличием первичного гиперальдостеронизма (ПГА) у членов семьи 1-й степени родства с АГ (АД $>140/90$ мм рт. ст.) и ночным апноэ.

Критерии исключения: больные с хронической почечной недостаточностью (ХПН), пороки сердца, острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)



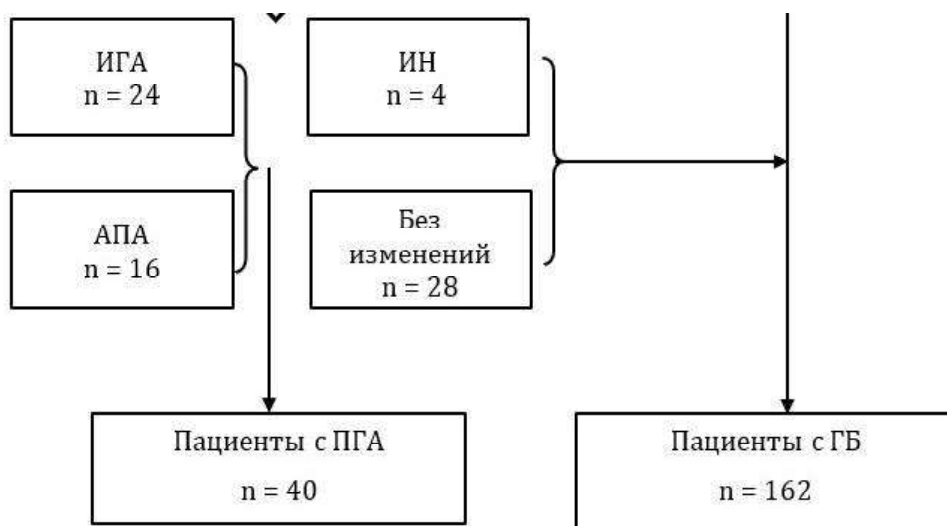


Рис. 1. Скрининг ПГА.

С помощью анкеты-опросника (приложение 1) были опрошены 850 больных, согласно критериям включения. Анкета включала вопросы по информированности обследуемого о наличии жалоб, частоты проявлений АГ, регулярности лечения и вида гипотензивного препарата, семейный анамнез заболевания и были зафиксированы антропометрические данные, измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) пациентов и измерение АД. За АГ принимали значения САД больше 150 мм рт. ст. и/или ДАД больше 90 мм рт. ст.

Интерпретация показателей ИМТ проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ: недостаточный вес до 18,5 кг/м², нормальный вес от 18,5 до 24,9 кг/м², избыточный вес от 25 до 29,9 кг/м², ожирение от 30 до 39,9 кг/м².

После скрининг-анкетирования 850 лиц с АГ у всех из них были взяты пробы крови на альдостерон и ренин, вычислены соотношение альдостерона к ренину (АРС). По рекомендациям Международного Эндокринологического Общества, диагностическим критерием для ПГА является величина АРС >30.

Перед тестом за 4 недели были отменены такие препараты, как Спиринолактон, Эплеренон, Триамтерен, Амилорид, диуретики, продукты корня солодки и за 2 недели до теста были отменены иАПФ, АРА, бета-блокаторлары и тиазидные диуретики. У пациентов с тяжелой гипертензией мы заменили гипотензивные препараты на группу препаратов верапамил, доксазозин, празозин, так как эти препараты не оказывают влияния на показатели АРС.

Пример забора крови: пациент до забора крови должен находиться с утра не менее 2 часов в вертикальном положении. Перед тестом мы не ограничивали у больных потребление соли. Согласно тесту АРС, из 850 лиц с АГ, подвергнутых скринингу, у 202 (23%) значение АРС было повышенным, в среднем составило 197,6±144,5 (41,7- 342,2). Все эти 202 больных были обследованы амбулаторно в условиях РСНПМЦЭ. Всем больным мониторировали САД и ДАД в динамике наблюдения. Все данные заносились в компьютерную базу.

II этап: Проведение пробы с изотоническим раствором NaCl.

В наших случаях полученные результаты на первый взгляд показали высокую распространенность ПГА, поэтому далее мы провели пробу с изотоническим раствором NaCl. Подготовка больных к данной пробе выполнялось аналогично

подготовке к проведению теста АРС.

Тест с изотоническим раствором NaCl обладает высокой чувствительностью и специфичностью [14]. У 202 пациентов, у которых были повышенные уровни альдостерона в среднем $425,4 \pm 19,9$ пг/мл (от 233,5 до 617,3) проводили тест с изотоническим раствором.

Интерпретация результатов пробы с физиологическим раствором:

- ПГА маловероятен, если альдостерон менее 5 нг/дл (50 пг/мл)
- ПГА высоковероятен, если альдостерон более 10 нг/дл (100 пг/мл)
- "Серая зона" 5-10 нг/дл (50-100 пг/мл)

III этап: Проведение мультиспиральной компьютерной томографии надпочечников. После пробы с изотоническим раствором NaCl всем 72 больным проводили МСКТ надпочечников для выявления структурных нарушений.

Биохимические методы исследования крови включали в себя определение электролитов, липидного спектра, коагулограммы, креатинина, глюкозы, гликированного гемоглобина, ОАК и определяли наличие МАУ [14].

Гормональные исследования крови включали определение в сыворотке крови уровней альдостерона, активности ренина плазмы. Для выявления первичного гиперальдостеронизма было подсчитано альдостерон-рениновое соотношение (АРС).

Гормональные исследования крови были выполнены в лаборатории РИА РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Я.Х. Туракулова (зав. лаб.с.н.с., к.м.н. А.М. Абдурахманова) с использованием коммерческих наборов фирмы "Immunotech" (Чехия).

За 7 дней до исследования параметров РААС исключалась вся медикаментозная терапия, особое внимание при этом уделялось исключению препаратов, влияющих на состояние РААС. Функциональное состояние надпочечников оценивалось по результатам исследования базального уровня концентрации альдостерона плазмы (КАП) и активности ренина плазмы крови (утром, не вставая с постели). Этот тест проводился у всех больных, оценивалось максимальное отклонение концентрации альдостерона плазмы (КАП) и АРП от базального уровня.

Инструментальные методы исследования включали в себя: ЭКГ, ЭхоЭКГ, УЗДГ брахиоцефальных сосудов, МСКТ надпочечников.

В нашем исследовании мы провели скрининг у 850 больных со злокачественным АГ, из них мужчин- 448, женщин-402, возраст больных колебался от 16 до 70 лет, средний возраст составил $-38,2 \pm 18,2$ лет. Эти 850 больных были подвергнуты определению уровня альдостерона и ренина для выявления ПГА, из которых было отобрано 202 (23 %) больных со злокачественной артериальной гипертензией. У этих пациентов уровень альдостерона составил в среднем $525,4 \pm 191,9$ пг/мл, уровень ренина в среднем составил $3,6 \pm 2,4$ мкМЕ, АРС варьировал от 41,7 до 342,2 в среднем составлял $197,6 \pm 144,5$. Из 202 отобранных больных мужчин было- 107 (52,9%), женщин - 95 (47,0%). Возраст больных колебался от 16 до 70 лет, средний возраст составил $-36,8 \pm 13,2$ лет. Таким образом, 202 (23%) пациента по результатам АРС с подозрением на ПГА были подвергнуты дальнейшему этапу скрининга. Из данных литературы известно, что тест АРС является самым надежным методом, но, несмотря на высокую чувствительность, АРС все же обладает низкой специфичностью, что зачастую обуславливает увеличение количества ложноположительных результатов. И в наших случаях полученные результаты на первый взгляд показали высокую распространенность ПГА, который составил

23%. Ввиду этого, для более детального дифференцирования случаев ПГА среди высокоспецифичных функциональных тестов, верифицирующих автономную секрецию альдостерона, нами был выбран наиболее доступный - тест с физиологическим раствором, который позволил уменьшить количество ложноположительных результатов и выявить истинную распространённость ПГА. Более того, из данных литературы известно, что данный тест обладает 90% ной чувствительностью и 96% ной специфичностью [11] (таблица 1).

Итак, нами в 202 случаях, отобранных по АРС, проводился тест с физиологическим раствором и его результаты оценивались, согласно Международным Рекомендациям по диагностике и лечению ПГА (от 2016 г). Больные были распределены на 3 группы: ПГА-высоковероятный (когда после пробы альдостерон >100 пг\мл, серая зона- альдостерон в пределах от 50 до 100 пг\мл и маловероятен -когда альдостерон ниже 50 пг\мл (таблица 1).

Таблица 1. Подтверждение диагноза ПГА - проба с физиологическим раствором (n=186)

Показатели	До пробы	После пробы		
		ПГА высоковероятен N=50	«Серая зона» N=22	ПГА маловероятен N=114
Альдостерон пг\мл	525,4±191,9	363,4±10,1	76,3±9,4	36±8,1
Кол-во	186	50	22	114

Подготовка больных к данной пробе выполнялась аналогично подготовке к проведению теста. У 50 (25%) больных после пробы с натриевой нагрузкой уровень альдостерона снизился более, чем на 100 пг\мл (среднем 363,4±10,1) и этот показатель был высоковероятен, а у 22 (10,8%) уровень альдостерона был между 50-100 пг\мл (среднем 76,3±9,4) и это была "серая зона". У остальных 114 больных (56,4%) уровень альдостерона был ниже 50 пг\мл (36±8,1) и этот показатель был маловероятен, у 16 больных (8%) мы не смогли провести пробу, так как некоторые больные отказались от проведения пробы, а у некоторых было аритмия на ЭКГ.

Таким образом, из 202-х больных, отобранных после АРС, 72 (35,6%) отсеялись, как потенциальные больные на ПГА и 130 (64%) были исключены из группы ПГА. Для дальнейшего уточнения диагноза эти 72 пациента были подвергнуты 3 этапу скрининга - МСКТ надпочечников.

По результатам МСКТ надпочечников из 72 случаев у 28 (38,8%) больных отклонений в структуре надпочечников не было выявлено, у 4-х (5,5%) выявлено образование левого надпочечника размером от 2 до 3 см, которые нами расценивались, как инциденталомы в виду того, что у данных больных гормональных отклонений и клинической патологии надпочечников не было выявлено. У 40 больных (55,5%) имели место различные структурные изменения в надпочечниках: у 16 образования надпочечников (у 10 слева; у 6 справа) до 1

см, у 24-х двухсторонняя гиперплазия надпочечников (из них у 16 - диффузная и у 8- узелковая) (таб. 2).

Таблица 2.Результаты МСКТ надпочечников в группах скрининга (n=72)

Характеристика изменений	Справа	Слева	С двух сторон	Всего(n=72)
Гиперплазия	-	-	16	16 (22,2%)
Узловая гиперплазия	-	-	8	8 (11%)
Обр-я надпоч-в (инциден.)	1	3	-	4 (5,5%)
Альдостерома	6	10	-	16 (22,2%)
Вариант нормы	-	-	-	28 (39%)

В соответствии с поставленными задачами, далее нами полному клинико-гормональному, биохимическому, визуализационному исследованию были подвергнуты 40 больных с ПГА и 162 больных с ГБ, которые составили 2 основные группы настоящего исследования.

Так в группе 40 больных с ПГА мужчин было 24 (60%), женщин-16 (40%) со средним возрастом 34,7±8,54 лет. ИМТ составил 30,2±4,5 кг/м², длительность гипертензии 3,77±3,33 лет. Среднее САД было в пределах 196,8±31,1 мм.рт.ст, среднее ДАД- 110,13±15,2 мм.рт.ст, средний пульс 69,9±7,2 уд/мин.

В группе больных с ГБ мужчин было 83 (51.2%), женщин - 79 (48.8%) со средним возрастом 36,75±13,2 лет. ИМТ составил 27,53±5,2 кг/м² (p = 0,034), длительность гипертензии 5,6±6,1 лет. Среднее САД было в пределах 170,48±16,12 мм.рт.ст (p<0,026), среднее ДАД 102,86±11,23 мм.рт.ст (p <0,061), пульс 77±11,3 уд/мин (p=0,003). Как показывают результаты, в целом показатели исследуемых групп были сопоставимы. При ПГА преобладали лица мужского пола, в то время как при ГБ особых гендерных различий не выявлено. По уровню АД группа пациентов с ПГА отличалась достаточно значимым повышением как систолического, так и диастолического АД (p<0,001).

Исходя из результатов скрининга, мы распределили больных по полу и возрасту (ВОЗ), 2017г.

Таблица 3.Распределение больных по полу и возрасту (ВОЗ), 2017г.

Возраст, лет	ПГА (n=40)			ГБ (n=162)		
	Число женщин	Число мужчин	Итого	Число женщин	Число мужчин	Итого
16 – 29	5 (12,5%)	9 (22,5%)	14 (35%)	20 (12,3%)	30 (18,5%)	50 (30,9%%)

30-44	8 (20,0%)	14 (35,0%)	26 (55,0%)	25 (15,4%)	24 (14,8%)	49 (30,2%)
45-59	3 (7,5%)	1 (2,5%)	4 (10,0%)	28 (17,2%)	23 (14,2%)	51 (31,4%)
60-74	0	0	0	6 (3,7%)	6 (3,7%)	12 (7,4%)
Всего: n = 202	16 (40%)	24 (60%)	40 (19,8%)	79 (48,8%)	83 (51,2%)	162 (80,2%)

Как видно из таблицы 3, 60% случаев больных среди ПГА составляют мужчины и 40% - женщины. При этом, преобладающее число больных приходится на молодой трудоспособный возраст, как у женщин, так и у мужчин. Анализ частоты обращаемости пациентов с ПГА выявил, что впервые пациенты обращались к кардиологу - 17 больных (42,5%), терапевту- 9 случаев (22,5%), неврологу- 8 (20%), урологу-2 (5%) и лишь 4 (10%) к эндокринологу, что свидетельствует о необходимости повышения знаний эндокринологов по настороженности диагностики ПГА.

Выводы. Проведен 3х- этапный скрининг ПГА (согласно клиническим рекомендациям ЕОЭ от 2016г.) у 850 больных со злокачественной АГ. I этап: оценка АРС более 30 пг/мкМЕ позволила отобрать 202 больных (23,7%); II этап- проба с физиологическим раствором выявила 72 случая (8,4%) в т.ч. с высокой вероятностью ПГА у 50 (22,7%) больных (А - 363,4±10,1 пг/мл), пограничные т.е. "серая зона" - у 22-х (10,8%) (А - 76,3±7,4 пг/мл); у 114 (56,7%) маловероятный (А - 36±2,1 пг/мл); и 3- заключительный этап МСКТ надпочечников выявил ПГА у 40 (4,7%) в том числе у 24 х - ИГА и в 16 - АПА.

Сравнительный анализ клинико-биохимических данных больных ПГА и ГБ несмотря на их схожесть показал, что ПГА характеризовался значимым снижением уровня калия, повышением ИМТ, креатинина, натрия и частоты МАУ.

ПГА в 60% развивался вследствие ИГА, который характеризовался двухсторонней микроузелковой гиперплазией с увеличением объема ножек надпочечников (38,7±8,2 мм против 28,5±9,4 мм при ГБ, $p < 0,01$), увеличением плотности надпочечников (36,5±10,4 против 30,8±6,5 ед Не при ГБ). АПА выявлена в 40% случаях в виде гиподенсных образований (слева у 10, справа у 6) размером 1,6±0,3 см и плотностью 20,6±2,8 ед Не.

Литература

1. Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., Murad M.H., Reincke M.S. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. // Journal Clin Endocrinol Metab. - 2016. - Vol. 101(1889). - 916.
2. Gordon R..D et.al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. - 1994. - Vol.6. -94-102.

3. Loh K.C., Koay E.S., Khaw M.C., Emmanuel S.C., Young W.F. Prevalence of primary aldosteronism among asian hypertensive patients in Singapore. // J Clin Endocrinol Metab. - 2000. - Vol. 267. - 1123-1137.

4. Rossi C.P., Bernini G., Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients // J.Am Coll Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - 2293-300.

5. Monticone S., Burrello J. et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism wncountered in primary care practice. // J. Am Col Cardiol. - 2017. - Vol.69. - 1811-1820.

6. Proraschik D.V., Vorohobina N.V., Shafigulina Z.R. Klinicheskie osobennosti pervichnogo giperaldosteronizma [Clinical features of primary hyperaldosteronism] // Vestnik Severo-zapadnogo gosudarstvennogo universiteta imeni I.I. Mechnikova. - 2013. - Vol. 4. - 114-119.

7. Rebrova D.V., Vorohobina N.V., Baranov V.L., Velikanova L.I. Sposob differencialnoy diagnostiki osnovnix form PGA s primeneniem visokoeffektivnoy jidkostnoy xromatografii [The method of differential diagnosis of main forms PHA with high-effective liquid chromatography using // Артериальная гипертензия. - 2017. - Vol.23 (3). - 212-223

8. Rossi G.P., Bernini G, Caliumi C., Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. //J Am Coll Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - 293-300.

9. Sitkin I.I., Romanov N.Yu., Platonov N.M., Molashenko N.V. Metod sravnitel'nogo selektivnogo zabora krovi iz nadpochechnikovix ven v differencialnoy diagnostike PGA na primere klinicheskogo sluchaya [The method of comparative selective blood sampling from adrenal veins in differential diagnosis of PHA on clinical case example] // Consilium medicum. - 2019. - Vol. 21(4). - 109-113

10.Oganov R.G., TimofeevaT.N., Koltunov I.E.Epidemiologiyaarterialnoy gi pertonii v Rossii. Rezultati federal'nogo monitoringa 2003-2010gg. [Arterial hypertension in Russia. Results of federal monitoring in 2003-2010gg.] // Kardiovaskulyarnaya terapiya I profilaktika. - 2011. - Vol. 10(1). - 9-13.

11. John W. Funder. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline John. // Journal Clin Endocrinol Metab. - 2016. - Vol. 101(5). - 1889-916.

12. Baguet J.-P., Steichen O., Mounier-Vehier C., Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? // Journal Ann Endocrinol (Paris). - 2016. - Vol.77. - 187-191.

13. Savard S., Amar L, Plouin P.F., Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: A controlled cross-sectional study // Journal Hypertension. - 2013. -Vol. 62. - 331-336.

14. Vasan R.S., Evans J.C., Larson M.G. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons // N Engl J Med. - 2004. - Vol. 351. - 33-41.

15. Rocha R., Stier C.T., Kifor I., Ochoa-Maya M.R., Rennke H.G., Williams G.H. Aldosterone: A mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy // J. Endocrinology. - 2000. - Vol. 141. - 3871-3878.

16. Rocha R., Martin-Berger C.L., Yang P., Scherrer R., Delyani J., McMahon E. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart // J. Endocrinology. - 2002. - Vol. 143. - 4828-4836.

17. Mulatero P., Milan A., Williams T.A., Veglio F. Mineralocorticoid receptor

blockade in the protection of target organ damage // J Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. - 2006. - Vol. 4. -75-91.

18. Kronenberg G., Melmed Sh., Polonski Люб Larsen R. Zabolevaniya kori nadpochechnikov I endokrinnayaarterialnayagipertenziya [Adrenal cortex diseases and endocrine arterial hypertension]: per. s angl. pod red. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. M: Read Elseiver, 2010. - 208.

19. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Green S.A., Renfro K.Y., Calhoun D.A. Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism. // J. Circulation. - 2004. - Vol. 109. - 2857-2861.

20. Keidar S., Kaplan M., Pavlotzky E., Coleman R., Hayek T., Hamoud S. Aldosterone Administration to Mice Stimulates Macrophage NADPH Oxidase and Increases Atherosclerosis Development: A Possible Role for Angiotensin-Converting Enzyme and the Receptors for Angiotensin II and Aldosterone // J.Circulation. - 2004. - Vol. 109. - 2213-2220.

21. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E., Nachowiak D.A., Kekec B.K., Blomme E.A.G. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart // Am J Physiol Circ Physiol. - 2002. - Vol. 283. - 1802-1810.

168. Rudolph A.E., Rocha R., McMahon E.G. Aldosterone target organ protection by eplerenone // J.Molecular and Cellular Endocrinology. - 2004. - 229-38.

22. Kozakova M., Buralli S., Palombo C., Bernini G., Moretti A., Favilla S. Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension: Relation to aldosterone and endothelin // J.Hypertension. - 2003. -Vol. 41. - 230-236.

23. Reil J.C., Hohl M., Selejan S., Lipp P., Drautz F., Kazakow A. Aldosterone promotes atrial fibrillation // Eur Heart J. - 2012. - Vol. 33. - 2098-2108.


**БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE**

**Feruza Alimovna KHAIDAROVA
Sevara Srajitdinovna FAKHRUTDINOVA
Umida Raufovna MANNAPOVA**

Republican Specialized Scientific Practical Medical
Center of Endocrinology,
Tashkent, Uzbekistan

**CHARACTERISTIC OF THE CLINICAL AND HORMONAL
STATUS OF PATIENTS WITH PREMATURE OVARIAN
INSUFFICIENCY**

For citation: F.A. Khaydarova, S.S. Fakhrutdinova, U.P. Mannapova. Characteristic of the clinical and hormonal status of patients with premature ovarian insufficiency. ; Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.115-125

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-14](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-14)

ANNOTATION

Premature ovarian insufficiency is a complex and relatively poorly understood entity with a various of etiologies and multisystem sequelae that stem from premature deprivation of ovarian sex hormones. Timely diagnosis with a clear understanding of the various comorbidities that can occur from estrogen deficiency is vital to appropriately counsel and treat these patients. In contrast, the practice of clinical medicine has made meaningful strides in providing assurance to the women with premature ovarian insufficiency that their quality of life as well as long-term health can be optimized through timely intervention. Ongoing research is clearly needed to allow pre-emptive identification of the at-risk population and to identify mechanisms that if addressed in a timely manner, can prolong ovarian function and physiology.

Key words: premature ovarian insufficiency, menopause, early menopause

**Феруза Алимовна ХАЙДАРОВА
Севара Сражитдиновна ФАХРУТДИНОВА
Умида Рауфовна МАННАПОВА**
Республиканский Специализированный Научно

Практический Медицинский Центр
Эндокринологии, Узбекистан, Ташкент

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ

АННОТАЦИЯ

Преждевременная недостаточность яичников представляет собой сложную и относительно плохо изученную патологию с различной этиологией и мульти системными осложнениями, обусловленная преждевременным снижением половых гормонов яичников. Своевременная диагностика с четким пониманием различных сопутствующих заболеваний, которые могут возникнуть в результате дефицита эстрогенов, жизненно важна для надлежащего консультирования и лечения этих пациенток. Практическая клиническая медицина добивается значительных успехов в обеспечении уверенности женщин с преждевременной недостаточностью яичников в том, что их качество жизни, а также долгосрочное здоровье могут быть оптимизированы посредством своевременного вмешательства. Текущие исследования явно необходимы для упреждающей идентификации группы риска и выявления механизмов, которые при своевременном рассмотрении могут продлить функцию и физиологию яичников.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, менопауза, ранняя менопауза.

Феруза Алимовна ХАЙДАРОВА
Севара Сражитдиновна ФАХРУТДИНОВА
Умида Рауфовна МАННАПОВА

Республика Ихтисослашган Эндокринология Илмий Амалий Тиббиёт
Маркази Ўзбекистон, Тошкент

ТУХУМДОНЛАР МУДДАТИДАН АВВАЛГИ ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН БЕМОР АЁЛЛАРНИНГ КЛИНИК-ГОРМОНАЛ СТАТУСИ ТАСНИФИ

АННОТАЦИЯ

Тухумдонларнинг муддатидан аввалги етишмовчилиги мураккаб ва нисбатан кам ўрганилган, тухумдонлар жинсий гормонлари пасайиши билан кечадиган патология ҳисобланиб, турли этиология ва мульти тизимли асоратларга эга. Эстрогенлар етишмовчилиги оқибатида юзага келиши мумкин бўлган турли ёндош касалликларнинг ўз вақтида ташхисланиши бу тоифа беморларга муносиб маслаҳатлар бериш ва даволаш учун жуда муҳим. Амалий клиник тиббиёт ўз вақтида амалиёт ўтказиш орқали ҳаёт сифатлари ва узоқ муддатли саломатликлари оптималлашиши мумкинлиги бўйича ушбу бемор аёлларни ишончларини оширмоқда. Жорий тадқиқотлар хавф гуруҳларини ажратиш олиш ва ўз вақтида аниқланган ва кўриб чиқилган тухумдонлар функцияси ва физиологиясини узайтириши мумкин бўлган механизмларни аниқлаш учун жуда муҳим.

Калит сўзлар: тухумдонлар муддатидан аввалги етишмовчилиги, менопауза,

эрта менопауза.

Premature ovarian failure syndrome (POF) is the pathology which is characterized by secondary hypergonadotropic amenorrhea on the background of deficiency of sex steroids [13]. Premature ovarian failure (POF) is a manifestation of amenorrhea in combination with the increased serum follicle-stimulating hormone in women under 40 years of age. By the various authors note, POF is observed in the period from the beginning of decrease of the follicular apparatus depletion up to the time of its complete depletion and is considered to be one of the causes of female infertility. [13,7]

POF is a heterogeneous pathology with multifactorial pathogenesis, and any of the following reasons such as: chromosomal, enzymatic, iatrogenic, autoimmune, or infectious aberration can be the cause of this disease [1].

Kalu E. et al. in their studies proved that the patients with POF has a probability of having the ovulatory cycles in 50% of cases, and in 5-10% there is a probability of being pregnant [2]. Tabeeva G.I. et al. (2009) considers the term "premature ovarian failure" to be legitimate, relying in their studies on the possibility of spontaneous restoration of the menstruation rhythm, as well as in 10-20% of cases of pregnancy occurrence. [12]

Laml I.L., Schulz - Lobmeyr L.A. share the concepts of "resistant ovary syndrome" and "ovarian exhaustion syndrome" (complete absence of a follicular pool in them and degenerative changes in the follicles). According to the latest data, researchers concluded that it would be worthwhile to return to the earlier terminology of "premature ovarian failure" proposed by Albright F. et al.. [3]

According to various scientist's data, the incidence of POF is ranging from 3 to 10% in the female population. This condition manifests itself in 0.9-3% of the total female population, approximately 1 out of 1000 cases occur under the age of 30 years and 1 out of 3000 in adolescents. [4,5]

As indicated by the results of epidemiological studies, the incidence of POF in East European women population and population of women in the United States is 1.0%. However, it was found that POF is more common among African-Americans - 1.4% and Spaniards - 1.4%. POF is seen frequently among Asian women, especially Chinese women - in 2.8% and very rarely among Japanese women - 0.1%. [6, 9, 13]

A number of factors influence the age of depletion of follicular activity of the ovaries, which can be conditionally divided into 2 groups: modifiable (medical, social, and environmental factors) and unmodifiable (genetic) [4,7].

Hereditary factor is considered to be a reliably significant predictor in the pathogenesis of POF and the onset of early menopause. In a population study conducted by Cramer D.W, by the group of authors (2005), it was found that among 344 women living in the United States who had menopause before 45 years of age, the hereditary burden of early menopause before 45 years of age was accounted for 37.5% among first-line and second-kin relatives which is 4 times higher than the data obtained from the group of women whose menopause arrived on time [8,10,11].

Ebrahimi M. and co-authors in a study from 2011 confirmed that with the depletion of the follicular apparatus under the age of 40 years it would affect and increase the inheritance pattern. According to the data of the national twin registers of Australia and Great Britain (832 of mono- and dizygotic pairs), the prevalence of POF among them is 3-5 times higher than in the population [9,13].

The course of POF is characterized by psychoemotional stress, the risk of developing diseases of the cardiovascular and central nervous system, as well as osteoporosis

increases [10,13].

Thus, there are differences between the definitions of POF and physiological menopause, in its conditions and variability of the clinical picture, accompanied by nonspecific symptoms, which in turn leads to diagnostic difficulties for the doctor.

Premature ovarian failure, which is a complex and multifactorial pathology, is still not fully understood. A thorough study of all the causes of the development of the disease is necessary in order to develop pathogenetically substantiated prevention and treatment of sex hormone deficiency in patients of reproductive age, which will lead to the restoration of both reproductive health and the quality of life of this category of patients. [13]

Based on the foregoing, the aim of this study was to study the clinical and hormonal status of women with POF.

Materials and methods of the research: The first stage of the study was conducting the survey of 85 women with POF according to the questionnaire, which included questions regarding menstrual function, fertility regulation, anamnestic obstetric and gynecological data, hereditary burden, premorbid background, general physical condition, and sexual dysfunction as well as somatic status.

Before filling out the questionnaires, women received information regarding the goals and objectives of the study. As part of the screening process, the interviewers were provided with information about manifestations and characteristics of the course of POF. Age gradation ranged from 18 to 45 years.

The second stage of the work consisted of a thorough clinical and laboratory examination of 85 patients with POF (average age ranged 31.4 ± 0.5 years, average duration of the disease 4.9 ± 0.2 years, age of onset of the disease - 29.2 ± 1.1).

The main criteria for the inclusion of women in the research were: age ranged from 18 to 40 years; absence of menstruation for the period of 6 months or more.

Exclusion criteria were: age younger than 18 and older than 40 years, hypergonadotropic amenorrhea, hereditary diseases (galactosemia, blepharophimosis), medical causes of hypergonadotropic amenorrhea (surgical interventions on the ovaries, chemotherapy, radiation therapy).

Comparison group consisted of 30 postmenopausal women, the onset of menopause at the age of 45 to 55 years (52.3 ± 0.5 years).

For the comparative analysis a control group was created consisting of 30 women of reproductive age who did not have signs of amenorrhea.

Clinical anamnestic analysis included collecting and studying of complaints, medical history, evaluating reproductive function, conducting and studying gynecological examinations, determining BMI, waist and hips circumferences, examining and palpating the mammary glands.

Hormonal laboratory research included: the study of the content of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), thyroid stimulating hormone (TSH), DHEA-S, prolactin, estradiol, total testosterone, parathyroid hormone. These studies were carried out by radioimmunological method using standard IMMUNOTECH kits.

Obtained data were subjected to statistical processing on a Pentium- 4 personal computer using programs developed in the EXCEL package using a library of statistical functions with calculation of arithmetic mean (M), standard deviation (σ), standard error (m), relative values (frequency, %), Student's criterion (t) with the calculation of the probability of error (P).

Differences in mean values were considered being reliable at a significance level of P

<0.05. At the same time, we adhered to the existing guidelines for the statistical processing of clinical and laboratory research data.

Study results and discussion: The social status of patients with POF was as follows: of the 85 examined 54.1% were married (46 patients), 51.8% of them (44 patients) had secondary education (Table 1).

Table 1. The social status of patients with POF

Number of patients	Education			Social status	
	average	higher	secondary special	married	Single
Absolute amount	44	17	24	46	39
Percentage	51.8	20,0	28,2	54.1	45.9

A study of the family history showed that among the mothers of our patients, 35.3% (30 women) of them reported earlier dysfunction of the ovaries function before (Table 2)

Table 2. Hereditary burden by POF indicator (n= 85)

	POF		Early menopause	
	Abs.	%	Abs.	%
Mother	12	14, 1	18	21,2

According to the results, we found that in 12 (14.1%) mothers, POF developed before 40 years old age, with an average age of 37.9 ± 1.3 years, and for daughters 29.9 ± 1.9 .

Early menopause was observed in 18 (21.2%) of mothers, i.e. at the age before 45 years old, the average age was 43.2 ± 0.2 years, and for daughters ranged 33.1 ± 2.9 respectively. The obtained data proved that daughters began to face follicular depletion for 10.1 ± 1.2 years ($p < 0.05$) earlier compared to their mothers.

A multivariate analysis of odds ratio for the development of POF based on clinical and anamnestic risk factors showed an age-related relationship between the onset of menopause in patients and their mothers. Odds ratio core of POF daughters aged > 34 years of age and menopause in their mothers aged < 48 years amounted to - 6.2.

We have also found that 24.7% of women were born from kinship (21/85).

The premorbid background was characterized in 36 (42.4%) women with rubella, in 46 (54.1%) with mumps, in 25 (29.4%) with viral hepatitis and in 2 (2.3%) with measles, while in 45 (52.9 %) of women with POF, a high infectious index (more than 3 infections in childhood period) attracted attention, which is consistent with other authors data [23, 125]. The incidence of rubella (42.4%) and mumps (54.1%) was 3 and 1.7 times respectively, and it was higher than the population data (Fig. 1).

Of 85 patients, in 4 patients (4.7%) the POF was combined with rheumatoid arthritis, in 18 (21.2%) cases with autoimmune thyroiditis, and in 3 (3.5%) cases with vitiligo

(Table 3).

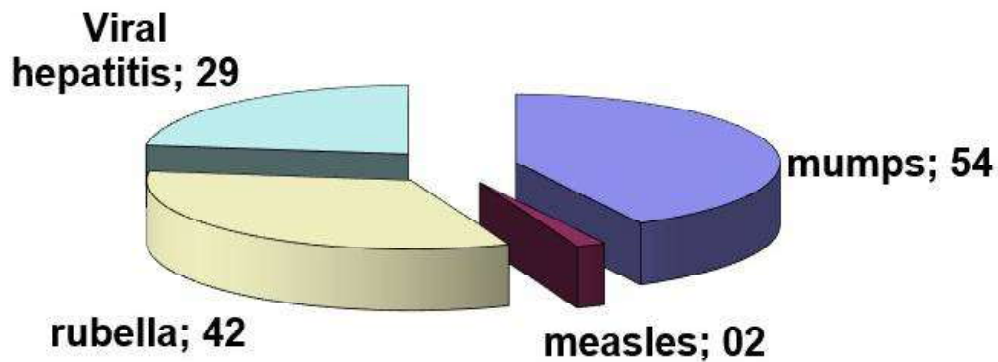


Fig. 1. The frequency of carried infectious diseases

Table 3. External genital diseases among the examined patients with POF

Diseases	Number of patients	
	Abs.	%
Autoimmune thyroiditis	18	21,2
Vitiligo	3	3,5
Rheumatoid arthritis	4	4,7
Chronic adrenal insufficiency	1	1,2
Diffuse goiter	44	51.8
Nodular goiter	12	14.1
Anemia	3	3,5
Mastopathy	7	8.2
Chronic cholecystitis	10	11.8
Chronic pancreatitis	1	1,2
CVD disease	2	2,4
Hepatobiliary system disease	1	1,2

The data obtained indicate in 20.2% of the combination of POF with autoimmune diseases (17/85) of both endocrine and non-endocrine genesis.

During the collection of the anamnesis, we paid special attention to the age of the manifestation of the disease, the age of the thelarche and menarche, the fertile status of the examined women. During the analysis of the features of menstrual function of patients, it was revealed that in 84.5% the menstrual cycle was regular, and the average age of the menarche was 11.1 ± 1.3 years.

15.5% of patients showed disorders of the type of oligomenorrhea with menarche (table. 4). Progression of delayed menstruation at the onset of the disease was noted in most cases, while a sudden cessation of menstruation was extremely rare (in 6.0% of

cases).

Table 4. Menarche age in patients with POF

Age (in years)	Patients with POF (n = 85)	
	Abs	%
10-11 years old	21	24.7
12-13 years old	32	37.6
14-15 years old	17	20.0
16 years and older	1	1.2

When analyzing the nature of reproductive function (Table 5), it was found that 35 (41.2%) of the 85 patients with POF had a history of childbirth, abortion (12/85; 14.1%) and spontaneous miscarriages were seen in 5 women (5/85; 5.9%).

Among 25 patients (29.4%), it were observed both primary (15.3%; 13 patients) and secondary infertility (14.1%, 12 patients).

Table 5. Analysis of the nature of the reproductive function of patients with POF

Age (years)	Patients with POF (n = 85)	
	Abs	%
History of childbirth	35	41.2
Artificial Abortion	12	14.1
Spontaneous abortion	5	5.9
Primary infertility	13	15.3
Secondary infertility	12	14.1

Based on the foregoing, it was found that in 61.2% of women with POF, fertility was preserved before the onset of the disease (52 women). The ovarian reserve during ultrasound examination of the pelvic organs was characterized by a decrease in ovarian volume and the decrease in the number of antral follicles <5-7 among 81.2% of women (69/85) with POF, which indicated signs of follicular apparatus depletion. In 27.1% of cases, the ovaries were not detected (22/85), or they were very small in size, on average it ranged 1.22 ± 0.68 cm².

Complaints of hot flashes, palpitations, and increased fatigue were reported by 77.4% of patients (Table 6), and 56.9% of women with POF noted headaches and sharp rises in blood pressure with increased heart rate.

Table 6. Frequency of vasomotor and emotional-vegetative signs.

Signs	The number of examined patients (n = 85)	
	Abs.	%
Headache	48	56.5

Dizziness	37	43.5
Heartbeat in rest	29th	34.1
Heat intolerance	33	38.8
Cramps / numbness	28	32.9
Dry skin	17	20,0
Sweating	22	25.9
Swelling of the face	41	48.3
Allergic reactions	9	10.6
Irritability	21	24.7
Sleep disturbance	18	21,2
> 10 tides per day	55	64.7
Asthma attacks	30	35,3
Sharp rises in blood pressure with heartbeats, increased heart rate	48	56.5

In a comparative analysis of the age, duration of amenorrhea, postmenopause period, and anthropometric indicators (BMI, waist and hips circumferences), we have revealed significant differences, which are presented in table 7.

As can be seen from the presented data, a statistically significant difference was established between the age at the time of investigation and the age of onset of an estrogen deficient state (amenorrhea or postmenopause) in both groups ($p < 0.001$). Analysis of anthropometric data revealed significant differences in both groups, high BMI indicators were observed in the comparison group (28.1 ± 4.9 versus 22.6 ± 2.9 kg / m², $P < 0.05$) in relation to the main group, which also influenced the waist and hips circumferences ($P < 0.05$).

Table 7. Clinical characteristics of patients with POF and woman in postmenopausal period

Indicator	The main group, (n = 85) M ± δ	Comparison Group, (n = 30) M ± δ
Age years	30.1 ± 5.6 *	56.3 ± 4.6
Age of onset of E-deficiency, years	29.2 ± 1.1 *	50.4 ± 2.7
Duration of E-deficiency, years	4.9 ± 4.1	5.6 ± 3.0
Height, cm	164.1 ± 5.6 *	161.2 ± 5.5
Body weight	60.9 ± 7.8 *	73.0 ± 13.2
Body mass index, kg / m ²	22.6 ± 2.9 *	28.1 ± 4.9
Waist circumference, cm	73.3 ± 5.7 *	78.3 ± 4.3
Thigh circumference, cm	100.1 ± 4.6 *	103.7 ± 4.6

Notes: * - differences between groups: ^ $p < 0.001$. E-deficiency is an estrogen-

deficient condition.

The hormonal background of patients with POF was characterized by the high levels of LH and FSH in the peripheral blood samples in relation to women of reproductive age, averaging 41.2 ± 2.1 and 31.0 ± 1.6 IU / l, respectively.

On the contrary, estradiol indices in women with POF were reduced in relation to the normative indices and amounted to 70.4 ± 4.2 pg/ml. It would be feasible to note that in 57 (67.1%) patients with POF, the concentration of estradiol ranged in average of 52.1 ± 4.2 pg/ml (Table 8).

Testosterone levels in blood of POF women was 1.39 ± 0.08 nmol/L. In 60% of patients, testosterone levels varied from 0.1 to 0.9 nmol/L, averaging 0.57 ± 0.03 nmol/l, which indicates a persistent hypoandrogenic state.

Low levels of DHEA-S are also noted in patients with POF compared with the control group (172.8 ± 4.6 versus 293.8 ± 3.8 μ g/L), but remained within the normal range.

Table 8. The results of a hormonal examination of patients with POF

Indicator	Control group (n = 30)	The main group, (n = 85) M \pm δ
FSH, IU/L	10.1 ± 0.3	41.2 ± 2.1 *
LH, IU/L	$7, 17 \pm 2.3$	31.0 ± 1.6 *
Prolactin, ng / ml	10.87 ± 0.5	9.9 ± 0.5
TTG, mIU/l	1.7 ± 0.1	2.67 ± 0.2 *
Parathyroid hormone, pg/ml	31.8 ± 3.2	56.6 ± 0.41
Estradiol, pg/ml	115.24 ± 15.27	70.4 ± 4.2 *
Testosterone, nmol/L	1.59 ± 0.08	1.39 ± 0.1
DHEA-S, μ g/ml	293.8 ± 3.8	172.8 ± 4.6 *

Notes: * - differences compared with the normative ranges (p <0.01-0.001).

Table 9. The results of the hormonal examination of patients with POF and woman in postmenopausal period

Indicator	Control group (n = 30)	The main group, (n = 85) M \pm δ	Comparison Group (n = 30) M \pm δ
FSH, IU/L	10.1 ± 0.3	43.5 ± 3.1 *	110.2 ± 8.8 ^ *
LH, IU/L	$7, 17 \pm 2.3$	32.8 ± 2.5 *	74.1 ± 4.9 ^ *
Prolactin, ng/ml	10.87 ± 0.5	11.27 ± 0.8	11.54 ± 0.7
TTG, mIU/l	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1	2.1 ± 0.2 ^ *
Parathyroid hormone, pg/ml	31.8 ± 3.2	33.5 ± 2.1	35.5 ± 1.9
Estradiol, pg/ml	115.24 ± 15.27	70.4 ± 4.2 *	72.3 ± 8.5 *

Notes: * - differences in comparison with the normative ranges ($p < 0.01-0.001$);
 ^ - the reliability of data on the ratio of patients with POF and woman in postmenopause period ($p < 0.05-0.01$).

Estradiol level in the blood was reduced in both groups, this fact indicates the presence of estrogen deficiency. FSH and LH on the contrary, exceeded the norm, both in the main group and in the comparison group while high average values were obtained in postmenopausal women ($p < 0.001$).

Conclusions: Based on the study results it was revealed that women who are at the risk of developing POF, distinguished by early onset of menarche (37, 6%), they have positive family history of early menopause (35.3%), as well as a history of carrying more than 3 infectious diseases in childhood (52.9%) and the presence of autoimmune diseases (30.6%). Clinical and hormonal markers for predicting POF are considered to be an elevation of FSH values above 25 IU/L ($r = 0.61$; $P < 0.01$), a decrease in estradiol levels below 75 pg/ml ($r = 0.47$; $P < 0.01$), a decrease in the number of antral follicles (less than 6 pcs.) upon ultrasound examination ($r = 0.75$; $P < 0.01$).

References

1. Andrew N., Shelling Karen A., Burton, Achwini L.N. Inhibin a candidate gene for premature failure // *Hum. Reprod.* - 2000. - Vol. 15(12). - 2644-2649.
2. Bry-Gauillard H., Trabado S., Bouligand J. et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics // *Ann Endocrinol (Paris)*. - 2010. - Vol. 71(3). - 158-162.
3. Cartwright B., Holloway D., Grace J., Robinson J., Rymer J. A service evaluation of women attending the menopause/premature ovarian failure clinic of a tertiary referral centre // *J Obstet Gynaecol.* - 2012. - Vol. 32(4). - 357-361.
4. Gowri V., Al Shukri M., Al-Farsi F.A., Al-Busaidi N.A., Dennison D., Al Kindi S., Daar S., Al Farsi K., Pathare A.V.. Aetiological profile of women presenting with premature ovarian failure to a single tertiary care center in Oman // *Post Reprod Health.* - 2015. - Vol. 21(2). - 63-68.
5. Haller-Kikkatalo K., Uibo R., Kurg A., Salumets A. The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry-based study // *Hum Reprod.* - 2015. - Vol. 30(5). - 1229-1238.
6. Hart R.J. Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics // *Physiol Rev.* - 2016. - Vol. 96(3). - 873-909.
7. Khyaydarova F.A., Nigmatova S.S. Modern aspects of etiology, clinical and diagnostic of Premature Ovarian Failure in women // *Journal of Theoretical and Clinical Medicine.* - 2017. - Vol. 5. - 149-154.
8. Kovanci E., Schutt K.A. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* - 2015. - Vol. 42(1). - 153-161.
9. Laven J.S. Primary Ovarian Insufficiency // *Semin Reprod Med.* - 2016. - Vol. 34(4). - 230-234.
10. Maksutova D.J., Jukembaeva A.M. Premature ovarian failure (clinical cases) // *Universum: Medicine and Pharmacology.* - 2017. - Vol. 6(40). - 4-8.
11. Shamilova N.N., Marchenko L.A., Dolgushina N.V., Zaletaev D.V., Sukhikh G.T. The role of genetic and autoimmune factors in premature ovarian failure // *J. Assist.*

Reprod. Genet. - 2013. - Vol. 30(5). - 617-622.

12. Tabeeva G.I., A.A. Pozdnyakova, L.A. Marchenko. The evolution of diagnostic and therapeutic approaches in premature ovarian failure // Problem of reproduction. - 2012. - Vol.4. - 126-133.

13. Webber L. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // Human Reproduction. - 2016. - Vol. 31(5). - 926-937.


БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Feruza Alimovna KHAYDAROVA
Ziyoda Abdullaevna UMARKHODJAEVA

Center for the scientific and clinical study of endocrinology named after
academician Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

**THE HEALTH OF WOMEN IN PERIMENOPAUSE AND
MENOPAUSE COURSE PROGNOSIS (LITERATURE REVIEW)**

For citation: Khaydarova F.A., Umarkhodjaeva Z.A. The health of women in perimenopause and menopause course prognosis (literature review). Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.126-133

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-15](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-15)

ANNOTATION

The urgency of this problem is determined primarily by the high frequency of this pathology in women of transition age, who are in the prime of their professional and creative activity, and also by the variability of manifestations and the severity of the process, which negatively affects the general condition and performance and often leads to disability. In this regard, this problem acquires not only medical, but also social significance.

Key words: pediment pause period in women, diagnosis, course, correction

Feruza Alimovna HAYDAROVA
Ziyoda Abdullaevna UMARHO'JAYEVA

Akademik Yo.H. To'raqulov nomli Respublika ixtisosashtirilgan ilmiy-amaliy
Endokrinologiya tibbiyot markazi, O'zbekiston, Toshkent

**AYOLLARNI PERIMENOPAUZA DAVRIDA SALOMATLIGI
HOLATI VA MENOPAUZA DAVRI KECHISHINI PROGNOZI**

ANNOTATSIYA

Mazkur muammoning muhimligi dastlab, o'tish yoshidagi kasbiy va ijodiy ishlar bilan shug'ullanuvchi ayollarning patologiyaning tezkorligi orqali va shuningdek mensistning o'zgaruvchanligi, turli jarayonlar, avlod qoldirishda salbiy ta'sir ko'rsatuvchi holatlar va kasallikka olib keluvchi boshqa holatlar orqali aniqlanadi. Bu holatda, mazkur muammo shunchaki tibbiy emas, balki ijtimoiy ahamiyatga ham ega.

Kalit so'zlar: ayollarning tug'ishidagi pauzalar, tashxis, kurs, to'g'irlash

Феруза Алимовна ХАЙДАРОВА

Зиёда Абдуллаевна УМАРХОДЖАЕВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, Узбекистан, Ташкент

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ И ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ МЕНОПАУЗЫ

АННОТАЦИЯ

Актуальность данной проблемы определяется, прежде всего, высокой частотой данной патологии у женщин переходного возраста, находящихся в расцвете профессиональной и творческой деятельности, а также многовариантностью проявлений и тяжестью процесса, что отрицательно влияет на общее состояние, работоспособность и нередко приводит к инвалидизации. В связи с этим данная проблема приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость.

Ключевые слова: перименопаузальный период у женщин, диагностика, течение, коррекция

According to WHO, perimenopause is a period of age-related decline in ovarian function, mainly after 45 years, including premenopause and one year after menopause or 2 years after the last independent menstruation. Perimenopause is characterized by: progressive depletion of the ovarian follicular apparatus; an increase in FSH levels long before menopause and a gradual stable increase in it as it approaches menopause [1,2,3,4,5]. Hormonal disorders in the premenopausal period are accompanied by structural changes in the ovaries: the process of oocyte death and atresia of the primordial follicles is accelerated. The sources of steroid hormones—the layers of granulosa and theca cells are atrophied in them. Conversely, stroma retains hormonal function by producing androstenedione and testosterone. The volume and weight of the ovaries from 8-9 cm and 10-12 g in the reproductive age are reduced to 3-4 cm and 4-5 g. In addition, connective tissue develops in the ovaries with the phenomena of hyalinosis and sclerosis with the preservation of only single follicles. These ovaries produce more androgens, which are converted extragonadally to estrone [6,7,8].

In the endometrium, various processes can occur: from atrophic to hyperplastic with the development of glandular-cystic hyperplasia and even focal (polypous) changes, which is determined by disturbed rhythms and levels of biosynthesis and release of sex steroid hormones. The analysis of 642 hysteroscopic images in endometrial and myometrial pathology at different age periods (from 16 to 81 years) showed that endometrial polyps, a combination of diffuse hyperplasia with endometrial polyps are more often detected in patients in perimenopause [9].

Information about the content of sex steroid hormones in the blood plasma of women in the premenopausal period is ambiguous. The genetic determinism of synchronous activity of hormone-receptor mechanisms was established. According to the principle of reverse hormonal regulation, increased production and release of pituitary gonadotropins is induced through central structures and neurotransmitter mechanisms in the pre- and

postmenopausal periods due to reduced levels of estrogenic compounds [10,11]. Changes in the function of the hypothalamus in the premenopausal period are characterized by a decrease and gradual cessation of rhythmic synthesis and release of releasing gonadotropins, which exacerbates the violation of the gonadotropic function of the pituitary gland and the processes of steroidogenesis in the ovaries. During this period, the dominant hormone is estrone (up to 40 mcg/day) and most of it (up to 98%) is formed from androstenedione. An increase in FSH concentration is detected a few years before menopause, and the level of LH increases somewhat later. In the premenopausal period, up to 30% or more of androstenedione is produced by the ovaries. Decreases the synthesis of testosterone, which is only a small amount in the premenopausal period is secreted in the adrenal glands. The amount of progesterone in women decreases during this period compared to the reproductive one. The decrease in the level of androgens in blood plasma is less pronounced than that of estrogens [12].

The drop in estrogen levels during perimenopause is associated with the development of long-term complications (ischemic heart disease, stroke, osteoporosis, Alzheimer's disease), which usually occur at a later age [13,14,15,16]. However, it should be taken into account that the first and most pronounced changes in the cardiovascular, bone, and central nervous systems begin in the very first years of the transition period (perimenopause) [17,18,19].

One of the most common diseases in women in the perimenopausal and postmenopausal periods is arterial hypertension (AH) [20, 21, 22]. Statistical data show that arterial hypertension (AH) is very important in perimenopause [23]. Patients in perimenopause who are included in the category of persons with high normal blood pressure (systolic 130 - 139 mm Hg ; diastolic 85-89 mmHg) deserve great attention, since 70% of people with high normal blood pressure develop arterial hypertension within five years. Taking into account the formation of hypertension during perimenopause, high normal pressure in women of this age group is a common phenomenon [24]. The presence of concomitant diseases and risk factors for cardiovascular disease in women with hypertension in perimenopause not only aggravates the course of the disease, creates difficulties in prescribing therapy, but also helps to stabilize blood pressure in postmenopause [25]. The authors observed 120 women aged from 40 to 60 years, with an average age of 52.6 years. In most cases, the increase in blood pressure was accompanied by the presence of associated conditions and concomitant diseases (coronary heart disease -17.5% of cases; type II diabetes-10%; obesity of II and III degrees - 53.3% of women; thyroid pathology - 23.3%; iron deficiency anemia - 5.8% of patients).

Data of Lyubimova L. P. et al. [26] suggests that a history of polycystic ovary syndrome (PCOS) increases the risk of developing metabolic disorders in perimenopause. 155 women at the age of 38-50 years were examined. The main group consisted of 75 patients who underwent wedge-shaped ovarian resection for PCOS, and the control group included 80 healthy women of reproductive age. It was found that perimenopausal women in the main group have severe hyperandrogenism, on the background of which they develop significantly more often obesity (56%), impaired carbohydrate tolerance (32%), and type 2 diabetes (10.7%) than healthy women.

Disorders of the thyroid gland and ovarian hormone function lead to changes in lipid metabolism, hypercholesterolemia, an increase in the incidence of atherosclerosis, coronary heart disease, etc. [27,28,29]. It is known that the precursor of estrogens is cholesterol and the termination of steroidogenesis during aging plays an important role in the accumulation of cholesterol [30]. With estrogen deficiency, there is a change in the

spectrum of plasmalipoproteins in the "atherogenic" direction with a decrease in high-density lipoproteins (HDL) and an increase in low - density lipoproteins (LDL). It is recognized that these changes are more pronounced in the late postmenopausal period.

Progression of atherosclerotic calcification in women during menopause correlates with increased loss of bone substance. The presence of radiologically detected calcification foci in the abdominal aorta (CAA-calcification of abdominal aorta) and radiometrically estimated loss of substance of the II, III and IV metacarpal bones (LBS-loss of bone substance) were compared. 236 women aged 45-57 years, premenopausal and 720 postmenopausal women (average age 62.9 years) were examined. In 25% of women who went through menopause, CAA progressed. In women with CAA progression, the average LBS was 3.2 mm², the loss of bone substance density was 7,% mm²%; in women with no progression CAA of these values were lower (2 mm² and 5.6 mm²%, respectively). In postmenopause, an inverse relationship was found between the degree of CAA and the mass and density of the metacarpal bone substance [31].

There are ambiguous views about the functional state of the thyroid and adrenal glands in the premenopausal period: there are data on a decrease or increase in the function of these peripheral glands, and the absence of specific changes. It is known that many environmental factors in ecologically disadvantaged regions contribute to an increase in the size and decrease in the functional activity of the thyroid gland [32]. In areas of severe endemia, the most typical manifestation of endemic goiter (EG) is hypothyroidism [33]. Thus, according to Esedova A.E., Hashaeva T.X. [28] the relationship between endemic goiter and lipid metabolism disorders was determined. The authors present the results of a survey of 210 perimenopause women in Dagestan, where the prevalence of endemic goiter ranges from 30 to 70 %, which is estimated as a severe degree of endemia and confirms the fact of an unfavorable state of the ecosystem in the region. Cholesterol, LDL, and VLDL were significantly higher in the groups of women with climacteric syndrome (CS), endemic goiter with hypothyroidism (EG + hypothyroidism) and the comparison group - physiological climacteria + EG with hypothyroidism) compared to the average norm. The level of Chol-HDLP was 0.72+ / -0.11 mmol / l and 1.09+ / -0.12 mmol / l in groups 1 and 2, while in the group (physiological perimenopause) it was 1.03+/-0.15 mmol/l and 1.47+/-0.23 mmol/l, respectively (P1-3<0.05, P2-4<0.05). A similar pattern can be seen in the indicators of Chol, TG, and Chol-LDLP. The atherogenicity coefficient, which most accurately reflects the degree of risk of developing atherosclerosis, was significantly higher not only depending on the presence or absence of CS, but also in women with thyroid pathology and CS in comparison with a similar group without thyroid pathology. The data Casanueva F.M. [33], Rybchenko T.I. et al., [21], shows violation of lipid metabolism in the period of perimenopause in women, because they are considered women in perimenopause as risk group.

Most women of perimenopause age have reduced intestinal absorption of calcium. The study of indicators of phosphorus-calcium metabolism and bone metabolism in 614 women aged 45 to 60 years with climacteric syndrome of varying severity revealed a violation of bone remodeling in 78% of the examined patients. Stable extracellular homeostasis of calcium and phosphorus in the blood serum was found in more than half of the examined patients. Hypercalcemia and hyperphosphatemia were observed in early menopause [34].

Perimenopause is a critical period for the occurrence of emotional disorders of varying degrees of severity from a slight decrease in mood to depression [35,36,37]. Wise

L. A. et al. [38] a study of the socio-economic status of 603 women 36-45 years of menopause for the period from 1995 to 1997 took into account: age when menstruation began (<12, 12-14, >14 years); contraception (never, 1-5 years, 6-11 years, >11 years); race/ethnic origin; mass index (<20, 20-24, 25-29, 30+). The results showed that the perimenopause incident was 1.75 times higher (95%CI 1.10-2.79) and the average age of onset was 1.2 years younger (44.7 compared to 45.9 years) in women who reported suffering distress in childhood and adulthood compared to those without economic distress in their lives. Feedback was observed in many women in relation to education. Harmful living conditions could increase the entrance to the perimenopause.

The use of hormone replacement therapy (HRT) drugs allows correcting emotional disorders [39,40,41]. The study by L. Yu. Karakhalis and O. K. Fedorovich [42] shows a high efficiency of HRT in emotional disorders in women during the perimenopause. The study included 20 women between the ages from 43 up to 50. Of these, 8 people were in the premenopausal period, and 12 had less than 1 year since their last menstruation. HRT performed for 3 months improved the overall emotional background. The results of testing on the Zunge depression scale showed a decrease in the score for each patient from 4 to 11 points (8 ± 1.8). The average for the group was 43.3 ± 1.4 ; in the subgroup with the initial state without depression, the decrease from 44.7 ± 0.9 to 38.8 ± 0.8 ; in the subgroup with the initial mild depression, from 54.4 ± 1.3 to 45.2 ± 1.1 points.

Park Young-Joo et al.[43] in the peri - and postmenopausal periods, the relationship between menopausal symptoms and lifestyle factors (Smoking, alcohol consumption, physical activity, and dietary patterns) was studied in 2,807 women aged 41-65 years in a state of natural menopause. Peri - and postmenopausal women were most likely to experience hot flashes, headaches, joint and muscle pain, increased fatigue, and depressed mood. Cohort studies have shown that perimenopause is characterized by a large number of different effects, including poor sleep [44,45] In order to improve the quality of life and prevent complications in women who are in the peri - and postmenopausal period, Melnichenko G. A. et al. [46] developed a special program of treatment and training for women, consisting of two stages: clinical information and psychocorrection. At the first stage, patients are provided with information about physiological changes in the body and the possibilities of their relief, at the second - about psychological problems and ways to overcome them. During the implementation of the program, depressive symptoms decreased, the tendency to somatization and fixation on one's own health decreased. It is proposed by Volkova N. I. [2] to create specialized centers for solving the problems of women of the climacteric period.

Based on the above, we can conclude that the relevance is determined primarily by the high frequency of this pathology in women of transition age, who are in the prime of professional and creative activity, as well as by the variety of manifestations and the severity of the process, which negatively affects the overall condition, performance and often leads to disability. In this regard, this problem acquires not only medical, but also social significance. The complexity of this problem is also related to the lack of sufficiently reliable criteria that would allow us to determine the nature of the course (physiological or pathological) of the premenopausal period. It is important to emphasize that under the influence of various factors (mental and physical injuries, infectious diseases, fatigue) at any time, the physiological menopause can become pathological.

It is possible that a comprehensive examination using a modern approach and computer technology will allow us to develop criteria for the degree of individual risk of developing pathological climacteria, and hence, a system of differentiated dispensary observation

and provision of step-by-step specialized assistance to women with high risk of developing climacteric syndrome.

Thus, many aspects of the pathogenesis of perimenopause are evaluated by researchers from different positions, which make it difficult to choose an adequate therapy and prevention, and requires further study of this period.

References

1. Artymuk N.V., Harenkova E.L., Yaylenko E.V., Gulyaeva L.F. Perimenopauza / / Russian journal of obstetrician-gynecologist. - 2009. - Vol. 2. - 5-6.
2. Volkova N.I. // J. of obstetrics and women diseases'. - 2004. - 53, 2. - Pp. 54-59.
3. Gasparyan N.D., Koroleva AV. // Russian journal of obstetrician-gynecologist. - 2004. - Vol. 3. - 23-24.
4. Koroleva A.V., Gasparyan N. D. // Russian. vestn. obstetrician-gynaecologist's. - 2004. - Vol. 4(3) - 23-26.
5. Greendale G.A., Edelstein S., Barrett-Connor E. // J Bone Miner Res. - 1997. - Vol. 12(11). - 1833-1843.
6. Santoro N. // Clinical Consultations in Obstetrics and Gynecology. - 1996. - Vol. 8. - 2.
7. Weiss G., Skurnick J.H., Goldsmith L.T. et al. // JAMA. - 2004. - Vol. 292(24). - 2991-2996.
8. Santoro N., Brown J.R., Adel T. et al. // J Clin Endocrinol Metabol. - 1996. - Vol. 181. - 1495.
9. Divakova T.S., Medvedskaya S.E., Deykalo N.S. // Vestn. Viteb. state med. university. - 2004. - Vol. 3(2). - 69-72.
10. Buckler H.M., Evans C.A., Mantora H. et al. // J Clin Endocrinol Metabol. - 1991. - Vol. 72. - 116.
11. Burger H.G., Hale G.E., Dennerstein L., Robertson D.M. // Menopause. - 2008. - Vol. 15 (1), no4, pp. 603-612.
12. Burger H. G., Hale G. E., Dennerstein L., Robertson D.M. // Menopause, 2008, vol. 15 (1). - 603-612.
13. Paleev N.R., Chereiskaya N.K., Yankovskaya M.O. et al. // Probl. Of endocrinol. in obstetrics and gynecology.: Mater.2 Congress Russian. Assoc. obstetricians and gynecologists. - Moscow, 1997. -259-261.
14. Serebrennikova M. A., Tikhomirov A.L. // Actual. Questions of clinic transp. med. - 2002. - Vol. 7. - 91-105.
15. Sypniewska G., Chodakowska-Akoli?ska G., Senterkiewicz L. // Eur. J. Clin. Invest. - 2000. - Vol. 30(1). - 36.
16. Torgerson D.J., Campbell M.K., Thomas R.E., Reid D.M. // J Bone Mine Res. - 1996. - Vol. 11. - 293-297.
17. Chernova T.O., Grigoryan O.R., Antsiferov M.B // Questions of gynecol., obstetrics and perinatol. - 2003. - Vol. 2(5-6). - 57-63.
18. Tudor-Locke C., McColl R.S. // Osteoporos Int. - 2000. - Vol. 11(1). - 21-24.
19. Wallace L.S. // Am J Health Behav. - 2002. - Vol. 26. - 163-172.
20. Shlyakhto E.V., Baranova E.I., Maslova N.P. Features of pathogenesis and criteria for predicting the effectiveness of hypotensive therapy in postmenopausal women with hypertension // Guidelines. - 2002. - 19.
21. Rubchenko T.I., Laricheva I.P., Lukashenko S.Yu. // Materials of the Russia

Assoc. Plenum. obstetricians and gynecologists "Infections in obstetrics, gynecology and Perinatology" (5th Volga region science.- pract. Conf. "Modern diagnostic methods and treatment in obstetrics and gynecology"), Saratov, June 23-24, 1999: collection of scientific papers - 1999. - 140-142.

22. Martynov A.I., Maychuk E.Yu., Yureneva S.V., Vasilevitskaya O.A. // Russian medical news.- 2003.- Vol. 8(2) - 22-27.

23. Fominih M.I., Popov A.A., Izmozherova N.V. // Ter.archive - 2007. - Vol. 4. - 46-49.

24. Izmozherova N.V. // Health of the Urals. - 2002. - Vol. 11 (17). - 27-31

25. Krasnikova N.V. Ryaboshapko A.I., Klokotova E.M. // Collection of materials of the II interregional conference "Combined diseases of internal organs in therapeutic practice". Under the editorship of F.I. Belaylov. Irkutsk. - 2008. - 10 - 11.

26. Lyubimova L.P., Arkhipkina T.L., Kravchun N.A. // Prob. endocrine patol.- 2004. - Vol. 1. - 49-54.

27. Prilepskaya V.N., Lobova T.A., Laricheva I.P. // Obstetrics and gynecol. - 1990. - Vol. 4. - 35-38.

28. Esedova A. E., Hashaeva T. H. // South-Russian medical journal. - 1999. - Vol. 1. - 21-25.

29. Kobayashi J., Yamazari K., Tashiro J. // Eur. J. Endocrmol. - 1997. - Vol. 136(1). - 87-91.

30. Averkov O.V., Breusenko V.G., Kryuchenkova M.E. // Bulletin of the Russian Association of Obstetrics and Gynecology. - 1998. - Vol. 2. - 77-83.

31. Hak A.E., Pols H.A. P., van Hemert A.M. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol. - 2000. - Vol. 20(8). - 1926-1931.

32. Kasatkina E.P., Shilin D.E., Ibragimova G.V., and others. // Prob. endocrinol. - 1997. - Vol. 3. - 3-6.

33. Kazanbieva F. M. // Theses of the report of the III all-Russian Congress of endocrinologists. - Moscow. - 1996. - 139.

34. Kempf N.G., Akker L.V. // Russian journal of obstetrician-gynecologist. - 2003. - Vol. 1. - 13-14.

35. Podrezova L.A., Shapovalenko S.A., Chereyskaya N.K. // Bulletin of the Russian Association of Obstetrics and Gynecology - 1999. - Vol. 3. - 71-75.

36. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. // Arch Gen Psychiatry. - 2006. - Vol. 63(4). - 375-382.

37. Bromberger J.T., Matthews K.A., Schott L.L. // J Affect Disord. - 2007. - Vol. 103(1-3). - 267-272.

38. Wise L.A., Krieger N., Zierler S., Harlow B.L. // J. Epidemiol. and Community Health.- 2002. - Vol. 56(11). - 851-860.

39. Young T., Rabago D., Zgierska A., et al. // Sleep. - 2003. - Vol. 26(6). - 667-672.

40. Kravitz H.M., Ganz P.A., Bromberger J., et al. // Menopause. - 2003. - Vol. 10(1). - 19-28.

41. Popov A.A., Izmozherova N.V. // Problems of reproduction. - 2006. - Vol. 6. - 43-45.

42. Karakhalis L. Yu., Fedorovich O. K. // Materials of the first regional scientific forum "Mother and child", Kazan city, March 20-22. - 2007. - 255-256.

43. Park Y.-J., Kim H.S., Ku P.-S., Kang H.-C., Chun S.-H. // Women and Health. - 2001. - Vol. 34(1). - 17-28.

44. Pien G.W., Sammel M.D., Freeman E.W., Lin H., DeBlasis T.L. // Sleep. -

2008. - Vol. 1(7). - 991-999.

45. Twiss J.J., Wegner J., Hunter M., Kelsay M., Rathe-Hart M., Salado W. \\ J Am Acad Nurse Practice. - 2007. - Vol. 19(11). - 602-613.

46. Melnichenko G.A., Berketova T.Yu., Bobrov A.E., Kulygina M.A., Ragozin A.K., Serebryansky O.S., Morgunova T.A. // Prob. endocrinol. in obstetrics and gynecology.: Mater.2 Congress Russia. Assoc. obstetricians and gynecologists, Moscow. - 1997. - 257-259..

БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Feruza Alimovna KHAYDAROVA

Irodakhon Khamidullaevna INOYATKHODJAEVA

Center for the scientific and clinical study of endocrinology named after
academician Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

**DIABETIC GASTROPARESIS: DIFFICULTIES IN DIAGNOSTIC
AND TREATMENT**

For citation: Khaydarova F.A., Inoyatkhodjaeva I.Kh. Diabetic gastroparesis: difficulties in diagnostic and treatment. ;, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.134-148



[http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-16](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-16)

ANNOTATION

Gastroparesis is a serious complication of diabetes mellitus (DM), defined as a delay in gastric emptying without any mechanical obstruction in the stomach. Other non-diabetic causes of gastroparesis are surgery, neurologic disorders, medication and idiopathic causes, [74] however, the outcomes for those with diabetic gastroparesis (DGP) are worse. This disorder causes a huge morbidity burden as well as significantly impairing glucose control. In recent years, we have gained much insight into the pathophysiology of DGP, in addition to increased awareness of the disorder. However, different pathophysiologic mechanisms and variable response to treatments make it still difficult to optimize therapy.

Key words: diabetes, gastroparesis, delayed gastric emptying, prokinetics, diabetic complications.

Феруза Алимовна ХАЙДАРОВА

Иродахон Хамидуллаевна ИНОЯТХОДЖАЕВА

Академик Ё.Х. Тўрақулов номли Республика ихтисослаштирилган илмий-
амалий тиббиёт Эндокринология маркази бош шифокори,
Ўзбекистон, Тошкент

**ДИАБЕТИК ГАСТРОПАРЕЗ: ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ
КИЙИНЧИЛИКЛАРИ**

АННОТАЦИЯ

Гастропарез бу ошкозонда механик тускинлик килмасдан кечиктирилган меъеда бушатиш деб таърифланган диабетнинг жиддий асоратидир. Гастропарезни бошка деабетик булмаган сабаблари бу жаррохлик, неврологик, касалликлар, дорилар ва идиопатик сабаблар, аммо диабетик гастропарез булган беморларда натижалар ёмонрок. Ушбу холат кандни назоратини сезиларли даражада сусайтиради. Сунгги йилларда биз бу холат хакида хабардорликни ошириш билан бир каторда ДГ патофизиологияси хакида жуда яхши маълумотга эга булдик. Аммо турли хил патофизиологик механизмлари ва даволаниш учун турли хил жавоблар терапияни оптималлаштиришни кийинлаштирмоқда

Калит сўзлар: диабет, гастропарез, кечиктирилган ошкозон бушатиш, прокинетиклар, диабетнинг асоратлари

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ ГАСТРОПАРЕЗ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Феруза Алимовна ХАЙДАРОВА

Иродахон Хамидуллаевна ИНОЯТХОДЖАЕВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, Узбекистан, Ташкент

АННОТАЦИЯ

Гастропарез является серьезным осложнением сахарного диабета (СД), определяемым как задержка опорожнения желудка без механической обструкции в желудке. Другими недиабетическими причинами гастропареза являются хирургическое вмешательство, неврологические расстройства, лекарственные препараты и идиопатические причины однако результаты для пациентов с диабетическим гастропарезом (ДГ) хуже. Это нарушение значительно ухудшает контроль глюкозы. В последние годы мы получили большое представление о патофизиологии ДГ, в дополнение к повышению осведомленности о расстройстве. Тем не менее, различные патофизиологические механизмы и различные реакции на лечение все еще затрудняют оптимизацию терапии.

Ключевые слова: диабет, гастропарез, задержка опорожнения желудка, прокинетики, осложнения диабета

Introduction. Nowadays, diabetes mellitus is considered as one of the greatest global problems in internal medicine as it results in multiple organ damage and irreversible changes in the vital functional systems of the body. The dramatic increase in the incidence of type (T)2 diabetes mellitus (DM) over the last century has become a major public health concern worldwide [1]. Both micro- and macrovascular complications of diabetes damage a variety of organs, leading to various symptoms, and impair quality of life (QOL) in patients with DM. [39]

Among these symptoms, those affecting the gastrointestinal (GI) tract occur frequently in patients with diabetes [89]. Various GI symptoms are associated with this disease [8,57,76], especially diabetic neuropathy which develops with longstanding diabetes [6,94]. GI hyper- and hypofunction lead to delayed gastric or esophageal emptying,

diabetic gastroparesis, constipation and diarrhea[6, 22, 42]. Other GI-related disorders and symptoms are also known to accompany diabetes, such as obesity with gastroesophageal reflux disease[4, 65], and aging with gastric mucosal injury [90]

Delayed gastric emptying in long-standing diabetes was once incorrectly presumed to be a rare condition, predictable on the basis of upper gastrointestinal symptoms and associated with a poor prognosis [80], but more recently has been recognized to occur in ~30-65% of patients with longstanding diabetes [22,83.]

GI disorders in diabetes have thus far been poorly characterized, despite their high frequencies in both T1DM and T2DM patients [25]. Hyperglycemia associated neuropathy was long considered to be a major mechanism underlying the pathogenesis of GI symptoms, probably via oxidative stress and inflammation, as with other microangiopathies. Levels of enteral hormones, such as incretin-related peptides [e.g., glucagon-like peptide-1 (GLP-1), GLP-2, pancreatic polypeptide (PPY)] [62] and serotonin [66], and enteric neurotransmitters, such as vasoactive intestinal peptide (VIP)[3], are altered in patients with DM, and affect GI motility and neural fiber growth. Furthermore, smooth muscle cells, interstitial cells of Cajal [73], gut microbiota [92] and intestinal stem cells [26], may be altered in DM and these changes are potentially related to GI symptoms. The relevance of these mechanisms in the development of human GI symptoms in T2DM remains uncertain.

By tradition, diabetic gastroparesis has been used to describe the upper gastrointestinal (GI) manifestations of diabetes mellitus (DM). Gastroparesis is a syndrome characterized by delayed gastric emptying (GE) and upper GI symptoms that suggest, but are not associated with, gastric outlet obstruction. However, other patients with DM have GI symptoms with normal GE or abnormal GE with no or mild symptoms. Also, these GI symptoms may originate not only from the stomach but also from the small intestine [20]. Hence, diabetic gastroenteropathy is a more inclusive term to describe the GI manifestations of DM. In addition to gastroparesis, diabetic gastroenteropathy also includes diabetic dyspepsia (i.e., indigestion), which is characterized by upper GI symptoms and normal, rapid, or slightly delayed GE and pauci- or asymptomatic delayed GE. The latter comprises up to 40% of patients with DM and delayed GE [17]. In some patients, discriminating between dyspepsia and gastroparesis can be challenging because the symptom- and emptying-based boundaries are poorly defined [61]. Patients admitted with diabetic gastroparesis (DG) require more procedures, have a longer hospital stay and incur higher charges than the mean. Thus, there are currently insufficient data regarding the predictors of gastroparesis in patients with type 2 DM and the relationship between them. The slowing down of gastric motor-evacuation function in patients with type 2 DM is attracting increasing scientific and clinical interest as one of the key mechanisms of gastroparesis development (Babak & Kolesnikova, 2012; Dickman et al., 2014; Kumar et al., 2018)

Prevalence of disordered gastric emptying in diabetes

Population-based data on DGP are limited. In case series from tertiary care centers, delayed gastric emptying is reported in one-third of diabetic patients with an equal prevalence in type 1 and type 2 diabetes. However, at the population level, only 5% of type 1 and 1% of type 2 patients have a combination of delay in gastric emptying and presence of typical symptoms consistent with DGP.1 Gastroparesis typically develops after at least 10 years of diabetes, and these patients generally have evidence of autonomic dysfunction.[9] According to the results of a clinical trial aimed at determining the risk of mortality among patients with DM considering all the complications,

gastroparesis is not associated with the increase in the number of fatal cases. Several studies aimed at determining the prevalence of gastroparesis and the gender differences among patients with DM (Syed et al., 2015; Parkman et al., 2015; Koch et al., 2016) have proven that the presence of comorbid factors (age, cigarette smoking, alcohol consumption) significantly reduce quality of life in patients. Jung et al. (2009) have found that DG is associated with the increase in incidence and hospitalization rates as well as the volume and costs of medical care and mortality rates among the working-age population (Jung et al., 2009; Zhao et al., 2015). As for the pathophysiological mechanisms underlying the development of complications, hyperglycemia and the resultant glycation products [13], oxidative stress [35] and inflammation [29], are the main candidates. GI symptoms in DM are associated with both poor glycemic control and diabetic complications, as shown in a large number of subjects [15], although we found no relationships between GI symptoms and glycemic control, probably due to the long and varied disease durations of our subjects.

It has been estimated that approximately 4% of the adult population suffer from this disease and the results of epidemiological study have indicated that the prevalence of gastroparesis in the USA is 24.2 cases per 100,000 of the population: 37.8 cases per 100,000 inhabitants for women and 9.6 cases per 100,000 inhabitants for men (Intagliata & Koch, 2007; Elson, 2010). Indeed, up to 40% of patients with DG can be asymptomatic. The prevalence of gastroparesis in type 2 DM varies widely. The analysis of a population-based study in Olmsted County (Minnesota, USA) has demonstrated that gastroparesis is diagnosed only in 0.1% of individuals without DM, 4.8% of patients with type 1 DM and 1.0% of patients with type 2 DM (Edula et al., 2014; Kempler, 2016). According to the results of scintigraphy, the slowing down of gastric motor-evacuation function is typical for 25-55% of patients with type 1 DM and 18-30% of patients with type 2 DM (Halland & Bharucha, 2016; Huang et al., 2017). The prevalence of delayed gastric emptying in patients with diabetes has been reported to be between 28% and 65%. Gastroparesis affects 20-50% of the diabetic population, especially those with type 1 DM or those with long-standing (> 10 years) type 2 DM. It is usually associated with retinopathy, neuropathy and nephropathy as well as poor early glycemic control, as noted in the DCCT-EDIC study (Reddy et al., 2009; Lee & Hasler, 2017). Unfortunately, in our country, the actual prevalence as well as social and economic significance of gastroparesis among patients with DM is currently not determined as late diagnosis of severe clinical course is made by scientists but not physicians at the stage of primary care

Diagnosis of disordered gastric emptying

The decision of when to evaluate patients with diabetes for disordered gastric emptying is not straightforward. While upper gastrointestinal symptoms occur frequently, the original [42,43] and subsequent [51] studies have established that they are not strongly predictive of delayed gastric emptying, contrary to what was thought previously. [55] Furthermore, some patients with markedly delayed gastric emptying are asymptomatic. In any patient with diabetes who presents with upper gastrointestinal symptoms suggestive of delayed gastric emptying, reversible causes of gastroparesis must be excluded after endoscopy has been performed. The diagnosis of gastroparesis is usually based on the presence of upper gastrointestinal symptoms in combination with objective evidence of delayed gastric emptying. The latter should ideally be measured during euglycemia, or at least with the blood glucose >4 mmol/L and >10 mmol/L, given the effect of hyperglycemia to slow emptying. Medications that may influence gastric emptying should ideally be withdrawn for 48-72 h prior to the test (or for the half-life of the drug) [19]

and smoking, which has been shown to slow gastric emptying, should be avoided on the day of investigation. [48] There are various methods of assessing gastric emptying, but scintigraphy, which is non-invasive and reproducible, remains the most sensitive and accurate method and is the "gold standard" technique. Intra-gastric distribution of solid and/or liquid meal components, which is frequently abnormal in diabetic patients [49] can also be evaluated with scintigraphy. In an effort to standardize the test meal and technique between various centres, a recent consensus statement recommends the use of a low fat, egg white meal labelled with ^{99m}Tc -sulfur colloid, [1] with measurement of gastric emptying for 4 h. Despite this recommendation, scintigraphy is still not well standardized. Low nutrient liquids should not be used to quantify gastric emptying for diagnostic purposes since they do not stimulate small intestinal feedback mechanisms which retard gastric emptying. Contrary to what is generally assumed, there is little, if any, evidence that the use of high nutrient liquid, or semi-solid, meals is inferior to solids. Moreover, the concurrent measurement of solid and nutrient liquid emptying adds diagnostic value, since, as shown in the original study, the relationship between gastric emptying of solids and nutrient liquids is poor in diabetes [43]. If carbohydrate is included in the meal the relationship between glycemic response and the rate of gastric emptying can be evaluated. Another non-invasive method for assessing gastric emptying is the stable isotope breath test. This uses ^{13}C -acetate or ^{13}C -octanoate as a label and, in contrast to scintigraphy, does not involve exposure to ionising radiation. It has good reproducibility and the results have been reported to correlate well with scintigraphy, with a sensitivity and specificity of 86% and 80%, respectively, for the presence of delayed gastric emptying, [95] including in a diabetic population. Following ingestion, the labelled meal passes through the stomach to the small intestine, where the ^{13}C -acetate or ^{13}C -octanoate is absorbed, metabolized into $^{13}\text{CO}_2$ in the liver and exhaled via the breath. $^{13}\text{CO}_2$ in breath samples is analyzed by mass spectrometry. While this technique has advantages over scintigraphy, information relating to the validity of breath tests in patients with markedly delayed gastric emptying is limited. Transabdominal ultrasound is a simple, non-invasive, inexpensive and convenient method to assess gastric distension, antral contractility, transpyloric flow and gastric emptying and is uniquely able to measure the latter three parameters simultaneously [74] However, the necessity for considerable expertise, and technical limitations of obesity and abdominal gas, restrict its widespread use. While 2-dimensional ultrasonography provides an indirect measure of gastric emptying which is determined by changes in antral area over time [40] the more recently applied 3-dimensional ultrasonography has the capacity to provide comprehensive imaging of the stomach, including information about intra-gastric meal distribution. It has also been validated against scintigraphy to measure gastric emptying in both healthy subjects and patients with diabetic gastroparesis. [33, 36, 45, 87] Magnetic resonance imaging (MRI) has also been used to measure gastric emptying and motility with excellent reproducibility. [74]. However, its use is limited to research purposes because of its high cost and limited availability. Barium meal, involving a non-nutrient contrast load, has no role in quantifying gastric emptying and its use is limited to excluding mucosal lesions or obstructions. The paracetamol (acetaminophen) absorption test as a simple bedside test is limited to evaluation of the emptying of liquids and is not recommended as a diagnostic tool as its accuracy is variable at best. [97]. Swallowed capsule telemetry ("SmartPill") employs an indigestible capsule that has the capacity to measure intraluminal pH and pressure as the capsule travels through the digestive tract to determine the gastric emptying rate. The pressure measurements also provide information

about the motor function of the stomach, small intestine and colon. [18] This method has been reported to correlate relatively well with scintigraphy with good sensitivity (82%) and specificity (83%), but has not been used widely. Emptying of the capsule presumably usually occurs after that of digestible meal components. Electrogastrography measures the frequency of the gastric slow wave (~3 cycles/min) using surface electrodes attached to the skin of the epigastrium. [58] While it is clear that abnormalities in gastric electrical activity, particularly tachygastria, occur frequently in diabetic gastroparesis and may be induced by hyperglycemia, [47] the relationship is not sufficiently strong to be of diagnostic value. Antropyloroduodenal manometry, using a water-perfused or solid-state catheter to measure intraluminal pressures in the stomach, pylorus, and small intestine, is only available in a few centres and remains primarily a research tool.

Pathogenesis and pathophysiology

Several factors such as extrinsic (i.e., sympathetic and parasympathetic) and intrinsic (i.e., enteric) neuromuscular dysfunctions, hyperglycemia, and hormonal disturbances have been implicated to cause GI sensorimotor dysfunctions in DM [73] Neural dysfunctions have been attributed to several mechanisms (e.g., oxidative stress) described below and detailed elsewhere [21]

Autonomic neuropathy has been implicated as the major mechanism for DM gastroenteropathy [98]. More recently, there is emerging evidence for disturbances in the enteric nervous system (i.e., enteric neurons and ICC) and smooth muscle myopathy. In DM patients, and in spontaneously diabetic rats, there are fewer cells in motor vagal and sensory sympathetic ganglia and structural changes (e.g., segmental demyelination and axonal degeneration) of vagal nerve fibers both within myenteric and submucosal plexi and outside of the GI tract [98]. The loss of nerve fibers is often multifocal, suggestive of ischemic injury. In humans, autonomic nervous function can be detected by assessing GI (i.e., rise in plasma pancreatic polypeptide in response to sham feeding), cardiovascular, or sudomotor autonomic functions [7,63]. GI vagal dysfunction is manifest by a reduced increment in plasma pancreatic polypeptide levels during sham feeding [84,85] While a subnormal pancreatic polypeptide response is associated with cardiovascular vagal dysfunction, a threshold increase of 20 pg/mL was 100% specific but only 46% sensitive for cardiac vagal dysfunction [37,38]. Also, hyperglycemia is associated with greater fasting levels of plasma pancreatic polypeptide and a reduced response to sham feeding, which affect the interpretation of the test in DM. Alternative approaches to evaluate GI vagal function (e.g., effect of sham feeding on gastric acid secretion or insulin-induced hypoglycemia on plasma pancreatic polypeptide) are seldom used in clinical practice [56,78]. Based on the premise that vagal neuropathy is generally a length-dependent axonopathy [13], impaired cardiovascular vagal responses, such as reduced heart rate responses to deep breathing and the Valsalva maneuver, are used as surrogate markers of GI vagal dysfunction. Diabetic gastroenteropathy is also associated with adrenergic and sudomotor dysfunction [9, 24]. Autonomic dysfunctions are correlated with GI dysmotility and cardiovascular vagal dysfunction is associated with delayed GE in some [8,12], but not all, studies. Likewise, autonomic dysfunctions were associated with symptoms in some [11] but not all studies.

Pathogenesis-impact of glycemia The pathogenesis of diabetic gastroparesis is now recognized to be complex and multifactorial; there has been recent awareness of defects in various interacting cell types, in addition to the more established roles of autonomic neuropathy and acute hyperglycemia. The similarity in gastrointestinal symptoms experienced by surgically vagotomised patients and patients with longstanding diabetes

led to the initial concept that irreversible vagal damage underlies disordered gastric emptying in diabetes. [79] Due to the difficulties of assessing gastrointestinal autonomic function directly, evaluation of cardiovascular autonomic function has been employed widely as a surrogate marker for the function of the abdominal vagus.[28] Though the initial [42,43] and subsequent [51] studies established that the prevalence of disordered gastric emptying is high in those patients with cardiovascular autonomic neuropathy, the relationship between disordered gastric emptying and abnormal cardiovascular autonomic function is relatively weak [44, 13] Diabetic gastroparesis is associated with heterogeneous motor dysfunctions, including "incoordination" of the motor activity of the proximal stomach, antrum, pylorus and duodenum. [64] Data from the National Institutes of Health (NIH)-funded Gastroparesis Clinical Research Consortium, based in the USA, have contributed substantially to knowledge of the role of cellular defects in the pathogenesis of gastroparesis. Recent insights gained from animal and human gastric tissue indicate a heterogeneous pathological picture, with abnormalities in multiple, interacting cell types, including decreased numbers of ICC, [39,40] deficiencies of inhibitory neurotransmission, [41,75] reduced numbers of extrinsic autonomic neurons, [83] smooth muscle fibrosis and abnormalities in the function of immune cells. Loss/dysfunction of ICC appears to be central to the pathogenesis of diabetic gastroparesis. [30] In animal models and humans with diabetic gastroparesis, a reduction in intraneuronal levels of nitric oxide, an important enteric neurotransmitter, has been observed, reflecting loss of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) expression within the myenteric neurons and, potentially, inhibition of nNOS by advanced glycation products [96] Heme-oxygenase-1, the enzyme which gives rise to carbon monoxide (CO), which protects the ICC from oxidative stress, has recently been shown to be reduced in non-obese diabetic (NOD) mice with delayed gastric emptying. [23] Administration of hemin, which increases the expression of heme-oxygenase-1, [42,45] and administration of CO, reversed the loss of ICC with normalization of delayed gastric emptying. Hemin also increases plasma levels of heme-oxygenase-1 when given intravenously to healthy humans [47] and may, accordingly, have a therapeutic role. In the initial study, while there was no significant correlation between plasma glucose levels and the rate of gastric emptying, gastric emptying of liquids and the lag phase for solids were slower when the mean plasma glucose was $>15\text{mmol/L}$. It was subsequently established, using the glucose "clamp" technique, that acute variations in blood glucose impact significantly on gastric emptying in both healthy and diabetic subjects, [48] with marked hyperglycemia (blood glucose $\sim 15\text{mmol/L}$) delaying gastric emptying of solids and liquids substantially [31] Gastric emptying is also slower when the blood glucose is at the upper end of the physiological postprandial range ($\sim 8\text{mmol/L}$), when compared to a blood glucose of $\sim 4\text{mmol/L}$, in both healthy subjects and patients with uncomplicated type 1 diabetes. [86] The mechanisms by which acute hyperglycemia slows gastric emptying include suppression of antral contractions, increased pyloric contractions, proximal stomach relaxation and induction of gastric electrical dysrhythmias. [78] In the initial study, the duration of the lag phase for solids was apparently related to chronic blood glucose control, as assessed by glycated hemoglobin, but the relevance of long-term glycemia to the pathogenesis of gastroparesis remains uncertain. In contrast to the effects of acute hyperglycemia, insulin-induced hypoglycemia accelerates gastric emptying in healthy subjects, patients with uncomplicated type 1 diabetes [52] and in type 1 diabetics with gastroparesis. [80] Such enhanced gastric emptying probably serves as a counter-regulatory mechanism to hasten the delivery of nutrients for absorption.

Clinical features

DGP can cause a wide variety of symptoms. Early in the course of the disease, symptoms may be minimal. As the degree of dysfunction worsens, symptoms become more common. Gastric stasis will typically cause nausea, vomiting and dyspeptic symptoms (including early satiety, fullness or postprandial discomfort and bloating) in addition to anorexia. The vomiting may occur at any time. Typically, patients report vomiting in the morning of undigested food they ate the previous day. As these symptoms progress, weight loss and nutritional compromise commonly occur. For reasons that are unclear, symptom occurrence in some patients may have a cyclical nature, where they manifest as acute episodes or attacks or vomiting that prevents any oral intake and typically requires hospitalization. These attacks may be interspersed with periods of respite (or at least improved symptoms) lasting weeks or months. Although some patients may be able to identify triggers for their symptoms (such as certain foods), unfortunately most do not. A validated score for measuring DGP symptoms has been developed for use in research settings. Abdominal pain is also a significant component of DGP symptomatology that is under-recognized. Similar to other forms of neuropathic pain, the symptoms are often chronic and respond poorly to current therapies.

Relationship between gi dysfunctions and daily symptoms

Some studies have questioned the contribution of delayed GE to daily symptoms because many patients with delayed GE are asymptomatic [93] and because symptom profiles are similar among patients with DM and GI symptoms who exhibit normal or delayed GE [91]. Also, in therapeutic trials of prokinetic agents for gastroparesis, the improvements in GE and symptoms were not correlated [46]. However, these findings may be partly explained by limitations of the techniques used to measure GE in these studies. A meta-analysis of cross-sectional studies that evaluated the association between symptoms and delayed GE identified only 2 studies in DM patients in which GE was evaluated with optimal techniques [93]. In that meta-analysis, early satiety and fullness were associated with delayed GE in DM (odds ratio [OR], 2.0; 95% CI, 1.0, 4.1); however, no other symptoms (i.e., nausea, vomiting, abdominal pain, or bloating) were associated with delayed GE. By comparison, among all patients (i.e., DM and non-DM), all these symptoms were associated with delayed GE. Why delayed GE in individuals with DM can be asymptomatic is unclear. One possible explanation is afferent vagal dysfunction [77]. Supporting that hypothesis, hyperglycemia (i.e., a greater hemoglobin A1c [HbA1c]) was correlated with less severe symptoms during a GE study and during intestinal lipid perfusion [11, 77]. Similar discrepancies between symptoms and objective findings exist in other diseases (e.g., Crohn disease) [50]. Most clinicians still believe that early manifestations of gastroparesis in patients with DM are the symptoms of various gastrointestinal diseases and gastroenterologists often do not detect any organic changes in the stomach, diagnosing the given complication too late. Severe DG has unfavourable prognostic value while medication - assisted correction of gastric motor-evacuation function in patients with moderate bradygastria contributes to the normalization of carbohydrate metabolism and prevents a labile course of the underlying medical condition.

Management of symptomatic gastroparesis

The management of patients with symptomatic diabetic gastroparesis should focus on the relief of gastrointestinal symptoms, improvement in nutritional status, and optimization of glycemic control. The latter is, of course, pivotal to a reduction in the risk of development, and progression, of micro- and macrovascular complications. Patients

with type 2 diabetes may need insulin therapy in place of, or in addition to, oral hypoglycaemic agents, and type 1 patients may benefit from insulin pump therapy. [70] Dietary recommendations include increasing the liquid content of meals, restricting fat and fibre intake, and eating a vitamised diet with small, frequent (4-6 per day) meals, [72] as well as avoiding alcohol, but none of these measures have been evaluated formally so their use is empirical.

The goals of therapy are symptom control and to improve gastric emptying. Medication classes include prokinetics, anti-nauseants and pain modulation therapies. It should be noted that no medication has yet obtained a specific indication for management of gastroparesis symptoms (diabetic or otherwise), and, thus, all are used 'off-label'. Similarly, medical treatment is mostly empirical and tailored to each individual patient. In medication-resistant cases, neurostimulation and/or jejunal enteral feeding may need to be considered. [16]

At present, prokinetic agents, including metoclopramide, erythromycin and domperidone, form the mainstay of treatment. These drugs accelerate gastric emptying by increasing antral contractility and improving the organisation of gastro pyloro duodenal motility.[58] The acceleration of gastric emptying by prokinetics is greater when the emptying at baseline is more delayed and the effect is attenuated during acute hyperglycemia. [88]. In a systematic analysis of clinical trials of prokinetics, erythromycin appeared to be superior in accelerating gastric emptying and in relieving symptoms, [88] but its long term efficacy is limited by tachyphylaxis due to the down regulation of the motilin receptors, gastrointestinal adverse effects and, possibly, an increased risk of cardiac death.

A number of non-pharmacological treatments for diabetic gastroparesis have been explored. Intrapyloric botulinum toxin has been shown in randomized, controlled trials to have little, if any, effect to improve gastric emptying or symptoms [5,32] despite promising data in earlier, uncontrolled studies. [61,69] Gastric electrical stimulation (GES) employs the use of electrodes implanted in the smooth muscle layer of the gastric wall, which are connected to a subcutaneously located pulse generator. Two types of stimulation have been evaluated in humans, one using low frequency, long duration pulse sat ,or just above, the frequency of gastrics low wave of 3 pulses per minute, and the other using high frequency, short duration, pulse sat about four times the slow wave frequency(12per minute). [78] The latter mode is commercially available as the Enterra device and benefits have been reported in several uncontrolled case series. [2, 68, 71] However, a recent double-blind trial with GES in diabetic gastroparesis showed initial improvement in the run-in "on" phase, but no significant difference when the subsequent phase was randomized to "on" or "off";[67] this indicates the need for further evaluation before GES can be recommended. Benefits of surgical therapy for intractable gastroparesis remain uncertain as case series have been uncontrolled and involve small numbers [27, 52] Uncontrolled observations have also been made of the benefit of pancreatic transplantation on gastric emptying. [33]

Conclusion

DGP is a serious complication of diabetes with major effects on quality of life, morbidity and mortality. Its incidence is unfortunately also projected to rise with increasing diabetes rates. Thankfully, it has been recognized as a significant issue, and recent research has furthered our understanding of its pathophysiology. Furthermore, with DGP-specific therapeutics in late stage trials, the future is hopeful for patients with this disease.

References

1. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J. Nucl. Med. Technol.* 2008; 36: 44-54
2. Abell T, Lou J, Tabbaa M, Batista O, Malinowski S, Al-Juburi A. Gastric electrical stimulation for gastroparesis improves nutritional parameters at short, intermediate, and long-term follow-up. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2003; 27: 277-81.
3. Adeghate E, Ponery AS, Sharma AK, El-Sharkawy T, Don'th T. Diabetes mellitus is associated with a decrease in vasoactive intestinal polypeptide content of gastrointestinal tract of rat. *Arch Physiol Biochem* 2001; 109: 246-251
4. Aky?z F, Uyan?koglu A, Ermis F, Ar?c? S, Aky?z ?, Baran B, Pinarbasi B, Gul N. Gastroesophageal reflux in asymptomatic obese subjects: An esophageal impedance-pH study. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3030-3034
5. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 1251-8
6. Azpiroz F, Malagelada C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia* 2016; 59: 404-408
7. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, Ziegler D, Kempler P, Freeman R, Low P, Tesfaye S, Valensi P, Toronto Consensus Panel on Diabetic N. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2011; 27:654-664)
8. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, Murray JA, Cowie C, Lorenzi G, Driscoll M, Harth J, Larkin M, Christofi M, Bayless M, Wimmergren N, Herman W, Whitehouse F, Jones K, Kruger D, Martin C, Ziegler G, Zinsmeister AR, Nathan DM. Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Gastroenterology* 2015; 149: 330-339
9. Bharucha AE, Camilleri M, Forstrom LA et al. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:415-20. 4 Ordog T, Takayama I, Cheung WK et al. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000;49:1731-9
10. Bharucha AE, Camilleri M, Low PA, Zinsmeister AR. Autonomic dysfunction in gastrointestinal motility disorders. *Gut* 1993; 34:397-401
11. Bharucha AE, Desai AC, Chakraborty S, Burton D, Halland M, Low PA, Singer W, Camilleri M, Neja B, Zinsmeister AR. 145 - Disturbances of Gastric Emptying and Intestinal Chemosensitivity in Diabetic Enteropathy. *Gastroenterology* 2018)
12. Bharucha AE, Kudva YC, Basu A, Camilleri M, Low PA, Vella A, Zinsmeister AR. Relationship Between Glycemic Control And Gastric Emptying In Poorly Controlled Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 13:466-476.e461
13. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835-1843
14. Buyschaert M, Moulart M, Urbain JL et al. Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1987; 10: 448-52
15. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and

diabetic complications. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 604-611

16. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007;356:820-9. 35 Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18-37.

17. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:5-12;

18. Camilleri M, Bharucha AE, di Lorenzo C et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008; 20: 1269-82

19. Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP, Quigley EM, Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998; 115: 747-62.

20. Chakraborty S, Halland M, Burton D, Desai A, Neja B, Low PA, Singer W, Camilleri M, Zinsmeister AR, Bharucha AE. GI Dysfunctions in Diabetic Gastroenteropathy, their Relationships with Symptoms, and Effects of aGLP-1 antagonist *J Clin Endocrinol Metab* Under revision

21. Chandrasekharan B, Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:951-960).

22. Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis-backwards and forwards. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 46-57

23. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2055-64. 64: e1-2

24. Clouse RE, Lustman PJ. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropathy. [see comment]. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:868-872

25. D'Addio F, Fiorina P. Type 1 Diabetes and Dysfunctional Intestinal Homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27: 493-503

26. D'Addio F, La Rosa S, Maestroni A, Jung P, Orsenigo E, Ben Nasr M, Tezza S, Bassi R, Finzi G, Marando A, Vergani A, Frego R, Albarello L, Andolfo A, Manuguerra R, Viale E, Staudacher C, Corradi D, Batlle E, Breault D, Secchi A, Folli F, Fiorina P. Circulating IGF-I and IGFBP3 Levels Control Human Colonic Stem Cell Function and Are Disrupted in Diabetic Enteropathy. *Cell Stem Cell* 2015; 17: 486-498

27. Ejskjaer NT, Bradley JL, Buxton-Thomas MS et al. Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis. *Diabet. Med.* 1999; 16: 488-95

28. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1982; 285: 916-18.

29. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93: 137-188

30. Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum RW. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings. *J. Gastrointest. Surg.* 2005; 9: 102-8.

31. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 675-80

32. Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, Hanlon A, Nelson DB. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 416-23

33. Gaber AO, Oxley D, Karas J et al. Changes in gastric emptying in recipients of successful combined pancreas-kidney transplants. *Dig. Dis.* 1991; 9: 437-43.

34. Gentilcore D, Hausken T, Horowitz M, Jones KL. Measurements of gastric emptying of low- and high-nutrient liquids using 3D ultrasonography and scintigraphy in healthy subjects. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006; 18: 1062-8.

35. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107: 1058-1070

36. Gilja OH, Hausken T, Degaard S, Berstad A. Gastric emptying measured by ultrasonography. *World J. Gastroenterol.* 1999; 5: 93-4.

37. Glasbrenner B, Bruckel J, Gritzmann R, Adler G. Cephalic phase of pancreatic polypeptide release: a valid test of autonomic neuropathy in diabetics? *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 30:117-123 53.

38. Glasbrenner B, Dominguez-Munoz E, Riepl RL, Vetsi A, Malfertheiner P. Cholecystokinin and pancreatic polypeptide release in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1995; 40:406-411).

39. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 137-149

40. Haruma K, Kusunoki H, Manabe N et al. Real-time assessment of gastroduodenal motility by ultrasonography. *Digestion* 2008; 77 (Suppl 1): 48-51

41. He CL, Soffer EE, Ferris CD, Walsh RM, Szurszewski JH, Farrugia G. Loss of interstitial cells of cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology* 2001; 121: 427-34

42. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE, Shearman DJ. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 151-159 [PMID: 2753246

43. Horowitz M, Harding PE, Maddox A et al. Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1986; 1: 97-113,

44. Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Harding PE, Chatterton BE, Shearman DJ. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur. J. Nucl. Med.* 1991; 18: 229-34.,

45. Hveem K, Jones KL, Chatterton BE, Horowitz M. Scintigraphic measurement of gastric emptying and ultrasonographic assessment of antral area: relation to appetite. *Gut* 1996; 38: 816-21.

46. Janssen P, Harris MS, Jones M, Masaoka T, Farre R, Tornblom H, Van Oudenhove L, Simren M, Tack J. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1382-1391

47. Jebbink RJ, Samsom M, Bruijs PP et al. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1994; 107: 1390-7

48. Johnson RD, Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Shearman DJ. Cigarette smoking and rate of gastric emptying: effect on alcohol absorption. *BMJ* 1991; 302: 20-3

49. Jones KL, Horowitz M, Wishart MJ, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE. Relationships between gastric emptying, intragastric meal distribution and blood glucose concentrations in diabetes mellitus. *J. Nucl. Med.* 1995; 36: 2220-8

50. Jones J, Loftus EV, Jr., Panaccione R, Chen L-S, Peterson S, McConnell J, Baudhuin L, Hanson K, Feagan BG, Harmsen SW, Zinsmeister AR, Helou E, Sandborn WJ. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in

patients with Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2008; 6:1218-1224

51. Jones KL, Russo A, Berry MK, Stevens JE, Wishart JM, Horowitz M. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 2002; 113: 449-55

52. Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 2122-9

53. Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009;136:1225-33

54. Kashyap P, Farrugia G. Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut* 2010; 59: 1716- 1726.

55. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann. Intern. Med.* 1958; 48: 797- 812

56. Kennedy FP, Go VL, Cryer PE, Bolli GB, Gerich JE. Subnormal pancreatic polypeptide and epinephrine responses to insulin-induced hypoglycemia identify patients with insulin dependent diabetes mellitus predisposed to develop overt autonomic neuropathy. *Ann Intern Med* 1988; 108:54-58

57. Khoo J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Pathophysiology and management of gastroparesis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 3: 167-81

58. Ko GT, Chan WB, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 670-674 [PMID: 10477212]

59. Koch KL. Electrogastrography: physiological basis and clinical application in diabetic gastropathy. *Diabetes Technol. Ther.* 2001; 3: 51-62.

60. Lacy BE. Functional dyspepsia and gastroparesis: one disease or two? *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1615-1620

61. Lacy BE, Zayat EN, Crowell MD, Schuster MM. Botulinum toxin for the treatment of gastroparesis: a preliminary report. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1548-52.

62. Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 620-630

63. Low PA. Laboratory evaluation of autonomic function. *Supplements to Clinical Neurophysiology* 2004; 57:358-368 49.

64. Ma J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis: diagnosis and management. *Drugs* 2009; 69: 971-86

65. Matsuura B, Nuno H, Miyake T, Hiasa Y, Onji M. Obesity and gastrointestinal liver disorders in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 4: 48-53

66. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut-functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:

67. McCallum R, Brody F, Parkman HP et al. Enterra gastric electrical stimulation for diabetic gastroparesis: results from a multicenter randomized study. *Gastroenterology* 2009; 136: A61-2

68. McCallum RW, Chen JD, Lin Z, Schirmer BD, Williams RD, Ross RA. Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis. *Gastroenterology* 1998; 114: 456-61

69. Miller LS, Szych GA, Kantor SB et al. Treatment of idiopathic gastroparesis with injection of botulinum toxin into the pyloric sphincter muscle. *Am. J. Gastroenterol.*

2002; 97: 1653-60

70. O'Donovan D, Feinle-Bisset C, Jones K, Horowitz M. Idiopathic and Diabetic Gastroparesis. *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.* 2003; 6: 299-309.

71. O'Grady G, Egbuji JU, Du P, Cheng LK, Pullan AJ, Windsor JA. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis. *World J. Surg.* 2009; 33: 1693-701

72. Olausson EA, Alpsten M, Larsson A, Mattsson H, Andersson H, Attvall S. Small particle size of a solid meal increases gastric emptying and late postprandial glycaemic response in diabetic subjects with gastroparesis. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2008; 80: 231-7.

73. Ord?g T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 8-18 [PMID: 18173559 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01056.x]

74. Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:113-33

75. Pasricha PJ, Pehlivanov ND, Gomez G, Vittal H, Lurken MS, Farrugia G. Changes in the gastric enteric nervous system and muscle: a case report on two patients with diabetic gastroparesis. *BMC Gastroenterol.* 2008;

76. Phillips LK, Deane AM, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 112-128

77. Rathmann W, Enck P, Frieling T, Gries FA. Visceral afferent neuropathy in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1991; 14:1086-1089

78. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 371-81

79. Read NW, Cooper K, Fordtran JS. Effect of modified sham feeding on jejunal transport and pancreatic and biliary secretion in man. *Am J Physiol* 1978; 234:E417-420,

80. Rundles RW. Diabetic neuropathy; general review with report of 125 cases. *Medicine* 1945; 24: 111-60

81. Russo A, Stevens JE, Chen R et al. Insulin-induced hypoglycemia accelerates gastric emptying of solids and liquids in long-standing type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 4489-95

82. Samsom M, Akkermans LM, Jebbink RJ, van Isselt H, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycaemia induced delayed gastric emptying in type I diabetes mellitus. *Gut* 1997; 40: 641-6.

83. Samsom M, Vermeijden JR, Smout AJ, Van Doorn E, Roelofs J, Van Dam PS, et al. Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3116-3122,

84. Schwartz TW. Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control. *Gastroenterology* 1983; 85:1411-1425 51.

85. Schwartz TW. Pancreatic polypeptide: a unique model for vagal control of endocrine systems. *J Auton Nerv Syst* 1983; 9:99-111)

86. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1997; 113: 60-6.

87. Stevens JE, Gilja OH, Gentilcore D et al. Validation of 3D ultrasonography to measure gastric emptying of a high-nutrient drink in diabetic gastroparesis (abstract).

Gastroenterology 2008;

88. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999; 60: 422-7.

89. Talley NJ, Young L, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Jones M, Horowitz M. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 71-76

90. Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: the mechanisms and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4467-4482

91. Teigland T, Iversen MM, Sangnes DA, Dimcevski G, Softeland E. A longitudinal study on patients with diabetes and symptoms of gastroparesis - associations with impaired quality of life and increased depressive and anxiety symptoms. *J Diabetes Complications* 2018; 32:89-94

92. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* 2008; 57: 2555-2562

93. Vijayvargiya P, Jameie-Oskooei S, Camilleri M, Chedid V, Erwin PJ, Murad MH. Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2018;

94. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579

95. Viramontes BE, Kim D-Y, Camilleri M et al. Validation of a stable isotope gastric emptying test for normal, accelerated or delayed gastric emptying. *Neurogastroenterol. Motil.* 2001; 13: 567-74

96. Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S et al. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 803

97. Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46: 2256-62

98. Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:611-624


БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Nilufar Bakhromxodjaevna UBAYDULLAEVA
Gulnara Ibadullaevna ALLAYAROVA
Farruh Fayzullaevich ALMURADOV

Thyroid pathology scientific laboratory, Republic specialized scientific-practical
medical centre of Endocrinology named after academician
Ya.Kh. Turakulov, Uzbekistan, Tashkent

**THYROTOXICOSIS DEVELOPMENT RISK FACTORS AND
THEIR PROGNOSTIC SIGNIFICANCE DURING CONSERVATIVE
TREATMENT OF GRAVES' DISEASE**

For citation: N.B. Ubaydullaeva, G.I. Allayarova, F.F. Almuradov. Thyrotoxicosis development risk factors and their prognostic significance during conservative treatment of Graves' disease. ;, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.149-155

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-17](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-17)

ANNOTATION

The most significant risk factors for the development of thyrotoxicosis recurrence in conservative treatment with a high indicator of relative risk and etiological proportion were: age over 30 years (RR = 6,24; EF = 83,97%), patient compliance (RR = 5,71; EF = 82,49%) and thyroid volume ≥ 30 cm³ (RR = 5.33; EF = 81.24%). It was also found that age over 30 years (AUC - 0.85), patient compliance (AUC - 0.83) and thyroid volume ≥ 30 cm³ (AUC - 0.82) have excellent prognostic strength.

Key words: thyrotoxicosis, Grave's disease, risk factors, conservative treatment, age, compliance, thyroid volume.

Nilyufar Bahromxodjayevna UBAYDULLAYEVA
Gulnara Ibadullayevna ALLAYAROVA
Farruh Fayzullayevich ALMURADOV

Tireoid patologiya ilmiy laboratoriya bo'limi, akademik Yo.H. To'raqulov nomli
Respublika ixtisoslashtirigan ilmiy-amaliy Endokrinologiya tibbiyot markazi,
O'zbekiston, Toshkent

KONSERVATIV DAVODAGI GREYVS KASALLIGI BILAN

BEMOLARDA TIREOTOKSIKOZ QAYTALANISHI XAVF OMILLARI VA ULARNI PROGNOSTIC AHAMIYATI

ANNOTATSIYA

Konservativ davodagi bemorlar tireotoksikozni qaytalanishida muhim ahamiyatga ega nisbiy xavf ko'rsatgichi baland va etiologik o'rni yuqori bo'lgan xavf omillari bu: 30 yoshdan yuqori (RR = 6,24; EF = 83,97%), bemor komplayentligi (RR = 5,71; EF = 82,49%) va qalqonsimon bez hajmi ≥ 30 sm³ (RR = 5.33; EF = 81.24%). Shu qatori, 30 yoshdan yuqori (AUC - 0.85), bemor komplayentligi (AUC - 0.83) va qalqonsimon bez hajmi ≥ 30 sm³ (AUC - 0.82) yuqori prognostic kuchga ega xavf omillariligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: tireotoksikoz, Greyvs kasalligi, xavf omillari, konservativ davo, Yoshi, komplayentligi, qalqonsimon bez hajmi.

Нилофар Бахромходжаевна УБАЙДУЛЛАЕВА
Гульнора Ибадуллаевна АЛЛАЯРОВА
Фаррух Файзуллаевич АЛМУРАДОВ

Научная лаборатория Тиреоидной патологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, Узбекситан, Ташкент

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ТИРЕОТОКСИКОЗА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

АННОТАЦИЯ

Самыми значимыми факторами риска рецидива тиреотоксикоза пациентов на консервативном лечении с высоким показателем относительного риска и этиологической доли были выявлены: возраст старше 30 лет (RR = 6,24; EF = 83,97%), комплаентность пациента (RR = 5,71; EF = 82,49%) и объём щитовидной железы ≥ 30 см³ (RR = 5.33; EF = 81.24%). Также было обнаружено, что возраст старше 30 лет (AUC - 0.85), комплаентность пациента (AUC - 0.83) и объём щитовидной железы ≥ 30 см³ (AUC - 0.82) имеют высокую прогностическую силу.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, консервативное лечение, факторы риска, возраст, комплаентность, объём щитовидной железы.

Thyrotoxicosis - clinical syndrome caused by the negative effect of a persistent excess of thyroid hormones to the body. Graves' disease (GD), multinodular toxic goiter, and hyperthyroid phase of chronic autoimmune thyroiditis are the most common causes of thyrotoxicosis, which is requires differential diagnosis. Graves' disease is systemic autoimmune disease, which characterized by a persistent production increase of thyroid gland (TG) hormones, which develops because of the production of thyrotropin receptor (TSHR) antibodies (TSHR Ab). Clinical manifestations can be limited with manifestations of tyreotoxicosis syndrome, or combined with extretireoid pathology, with skin and eye lesions [2; 3; 6; 7].

The prevalence of GD in the general population reaches 2-5% depending on the region, and the annual incidence is 5-7 people per 100,000 population. GD is more

common in women than in men (7:1 to 10:1), commonly at the patients of 30 to 50 years old. Persistent thyrotoxicosis syndrome mostly associated with GD in 75-80% of cases [1].

Despite some progress made for the diagnosis and treatment of GD complications, there are no clear prognostic criteria to achieve a euthyroid state, implementation of which in practice would reduce thyrotoxicosis development risk, which encourages researchers to find ways to predict and prevent it.

The high social importance of GD is due to its occurrence mainly in working-age people [5; 9; 10]. Due to mass prophylaxis in the iodine deficiency regions, the flow pattern of the GD has changed. There is an acceleration in the manifestation of GD in predisposed individuals, significantly decrease of the patient's number with thyrotoxicosis remission and its duration on the conservative therapy background [9; 10]. The specification of thyrotoxicosis on the background of Graves' disease is a rapidly growing clinical picture and mainly, young age of patients. This determines the medical and social significance of this disease. With the ineffectiveness of drug therapy, or with a relapse of Graves' disease, indicated radical treatment - surgical or radionuclide.

The relevance of the study is that the significant increase of GD in Uzbekistan, which has been observed recently, is one of the main reasons for the increase of disability, and the reduction of duration and quality of life of patients in this category. Implementation of this grant will contribute to improving the diagnosis of GD using high-tech methods and pathogenetic integrated treatment of GD, which will lead to increased life expectancy, reduced disability, and improvement of life quality.

The main aim of the study: is to determine risk factors of GD development recurrence in women who have received conservative therapy.

Materials and methods. In order to analyze the questionnaire and assess results of the thyrotoxicosis recurrence risk factors, carried out retrospective and prospective analysis of clinical and anamnestic indicators of 65 women at reproductive age who received conservative treatment.

The average age of the studied patients was 32, 8 ± 8.4 years. The control group included 35 practically healthy women aged 33, 5 ± 7.6 years. For each woman was completed a pre-developed questionnaire.

Levels of TSH, FT3, and FT4 and anti-TPO were determined by immune chemiluminescent assay method at the RSSPMC of Endocrinology of the MoH of the Republic of Uzbekistan.

The prognostic efficacy (AUC classifier) was determined by the standard formula: $AUC = (Se + Sp) / 2$; where Se (sensitivity) and Sp (specificity) of factors, respectively.

Statistical analysis of the obtained data: Statistical processing of the results was carried out by using the Microsoft Excel computer program with usage of variation statistics methods and usage Student's t-test. Differences between groups were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results and discussion. In accordance with the set tasks, on the basis of a complex and comprehensive prospective and retrospective study of patients with GD, prognostic factors of the

In order to determine the most diagnostically significant risk factors, an integral assessment of thyrotoxicosis development risk factors was carried out using a method of normalizing intensive E.N.Shigan indicators [8] based on the Bayes probabilistic method.

Obtained data analysis showed that the recurrence of thyrotoxicosis range is between 29,55 - 117,45.

This range was accepted as 100%. After dividing the scale into three equal intervals, it is as follows: weak (29,55-58,85 - favorable forecast, risk values within 30%); moderate - (58,85-8,15 - required careful observation, risk values within 30-59%); high - (88,15-117,45 - not favorable prognosis, probability of thyrotoxicosis recurrence risk from 60% to 100%).

Further, taking into account the prognostic table data by the value of relative risk (RR) (Table 1.), we determined the rank of each factor and its etiological fraction (EF) [4].

Analysis of the obtained data is shown that the most significant risk factors for the thyrotoxicosis recurrence with high relative risk and etiological proportion were (almost complete conditionality) age over 30 years (RR = 6,24; EF = 83,97%), patient compliance (RR = 5,71; % EF=82,49) and the volume of thyroid gland (TG) is ≥ 30 cm³ (RR=5,33; EF=81,24%).

Table 1.

Risk factors distribution by the degree of development of the recurrent thyrotoxicosis importance and degree of a disease condition in women depending on relative risk, etiological proportion and corresponding risk factors

Risk factors	RR	EF, %	Rank	Conditionality degree	RR	EF, %
Age over 30	6,24	83,97	1	almost complete	5,0 < -	81 - 100
Patient compliance	5,71	82,49	2			
TG volume ≥ 30 cm ³	5,33	81,24	3			
Disease debut ≥ 2 years	5,03	80,12	4	Very high	3,2 - $\leq 5,0$	67 - 80
Treatment duration ≥ 2 years	4,42	77,38	5			
TSH $< 0,17$ mIU / L	4,22	76,32	6			
FT3 $> 5,8$ pmol / L	3,51	71,51	7			
FT4 > 23 pmol / L	3,19	68,65	8			
GD heredity	3,11	67,85	9	high	2 - $\leq 3,2$	51 - 66
Stress	2,97	66,33	10			
anti-TPO ≥ 12 IU/ml	1,99	49,75	11	Average	1,5 - $\leq 2,0$	33 - 50
Labors ≥ 5	1,87	46,52	12			
Endocrine ophthalmopathy	1,83	45,36	13			

In to the very high disease conditionality category entered: disease debut ≥ 2 years (RR=5,03; % EF=80,12), treatment duration ≥ 2 years (RR=4,42; EF = 77,38%), TSH

level < 0,17 IU / L (RR = 4,22; EF = 76,32%), FT3 level > 5,8 pmol / L (RR = 3,51; EF = 71,51%), FT4 level > 23 pmol / L (RR = 3,19; EF = 68,65%) and GD heredity (RR = 3,11; EF=67,85%).

Stress factor (RR = 2,97; EF = 66,33%) has a high degree of conditionality for the recurrent thyrotoxicosis development.

The average degree gradation of the thyrotoxicosis recurrence development conditionality was: anti-TPO level ≥ 12 IU/ml (RR=1,99; % EF=49,75), labors ≥ 5 (RR=1,87; EF = 46,52%) and endocrine ophthalmopathy (RR = 1,83; EF=45,36%).

By multi-factor analysis, we assessed the prognostic probability of each factor in the thyrotoxicosis recurrence development.

Risk factors associated with the development of recurrent thyrotoxicosis and their prognostic significance Prognostic factor AUC

Risk factors associated with the development of recurrent thyrotoxicosis and their prognostic significance Prognostic factor	AUC
Age over 30	0,85
Patient compliance	0,83
TG volume ≥ 30 cm ³	0,82
Disease debut ≥ 2 years	0,75
Treatment duration ≥ 2 years	0,79
TSH < 0,17 mIU / L	0,75
FT3 > 5,8 pmol / L	0,74
FT4 > 23 pmol / L	0,72
GD heredity	0,72
Stress	0,70
anti-TPO ≥ 12 IU/ml	0,67
Labors ≥ 5	0,64
Endocrine ophthalmopathy	0,62
Total indicator	0,73

In order to evaluate the quality of a prognostic model of the thyrotoxicosis recurrence was calculated all risk factors parameters of the AUC (Table 2.).

Table 2.

Moreover, the aggregate prognostic value of risk factors is defined as "good" (AUC value - 0,73).

Then we evaluated the diagnostic efficacy of each factor.

As a result of the analysis, it is established that the age over 30 (AUC - 0,85), patient compliance (AUC - 0,83) and TG volume ≥ 30 cm³ (AUC - 0,82) have excellent predictive force. To the category "good" predictive importance enters such factors: treatment duration ≥ 2 years (AUC - 0,79), disease debut ≥ 2 years (AUC - 0,75), TSH level < 0,17 mIU / L (AUC - 0,75), FT3 level > 5,8 pmol / L (AUC - 0,74), FT4 > 23 pmol / L (AUC - 0,74), GD heredity (AUC - 0,72) and stress (AUC - 0,72).

The main problem of conservative treatment of diffuse toxic goiter is the high recurrence rate after discontinuation of treatment and the objective difficulties in predicting

them. In the United States, remission rates after 1-2 years of thionamide therapy range from 13 to 80%. There is information on the relapses occurrence after treatment with thyroostatics in 53-54% of patients (period of observation after the end of treatment - 1 year). In five years of observation, 60-67% of cases are reported of thyrotoxicosis recurrence. The lowest recurrence rates for long-term observation are 35%. According to some data, one year after reaching euthyroidism by thyroostatics, 40-50% of patients develop long-term disease remission, which on 30-40% of patients persists for 10 years or more. Currently, there are three main methods of treatment of diffuse toxic goiter. This is a conservative treatment, surgery, and treatment with radioactive iodine. Since none of these methods is not pathogenic, the attitudes towards them endocrinologists in different countries are not the same. This is largely due to the fact that none of the treatments doesn't guarantee a potentially ideal outcome - saving euthyroid status.

The main problem of conservative treatment of diffuse toxic goiter is the high recurrence rate after discontinuation of treatment and the objective difficulties in predicting them. In the United States, the frequency of remissions after 1-2 years of thionamide therapy ranges from 13 to 80%. There is evidence of recurrence after treatment with thyreostatics in 53-54% of patients (observation period after the end of treatment - 1 year). At a five-year follow-up, 60-67% of thyrotoxicosis recurrence cases are reported. The lowest relapse rates during long-term follow-up are 35%. According to some reports, a year after the achievement of euthyroidism with thyreostatics, 40-50% of patients develop a long-term remission of the disease, which in 30-40% of patients persists for 10 years or more.

Thus, the most statistically significant factors of thyrotoxicosis relapse in women with GD were determined with conservative treatment. Among the factors associated with the development of a thyrotoxicosis relapse, the most prognostically significant, having almost complete, very high and high conditionality, age over 30 years, patient compliance, thyroid volume ≥ 30 cm³, also disease onset ≥ 2 years, treatment duration ≥ 2 years, TSH level < 0.17 mIU / L.

References

1. Aristarkhov V.G., Kvasov A.V. To the question about the causes and treatments of patients with relapse of Graves' disease // Russian medical and biological messenger named after academician I.P. Pavlov. - 2015. - No. 2. - S.108-112.
2. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology. National guideline / Under the ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: GOETAR-Media, 2009. - 640
3. Dedov I.I., Kuznetsova N.S., Melnichenko G.A. Endocrine Surgery: guideline / Ed. I.I. Dedov, N.S. Kuznetsova, G.A. Melnichenko. - M.: Litterra, 2014. - 344 (Series "Practical guidelines").
4. Denisov E.I., Chesalin P.V. Professionally caused morbidity: the basics of methodology // Occupational medicine and industrial ecology. - 2006. - Vol. 8. - 5-10.
5. Dora S.V., Krasilnikova E.I., Baranova E.I. Changes in the nature of the Graves disease course in St. Petersburg from 1970 to 2010 // Clinical and experimental thyroidology. - 2012. - Vol. 8(2). - 59-63.
6. Melnichenko G.A., Udovichenko O.V., Shvedova A.E. Endocrinology. Typical mistakes of a medical practitioner. - M.: Practical Medicine, 2014. -188.
7. Tsib A.F., Dreval A.V., Garbuzov P.I. Radioiodine therapy of thyrotoxicosis. Guideline. - M.: GEOTAR-Media, 2009. - 160.

8. Shigan E.N. Methods of forecasting and modeling in socio-hygienic research. - M., 1986. - 207p.
9. Ma C., Xie J., Wang H. et al. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease // Cochrane Database Syst Rev. - 2016. - Vol.2. - 1142-1148.
10. Wang J., Qin L. Radioiodine therapy versus antithyroid drugs in Graves' disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // Br J Radiol. - 2016. - Vol. 6. - 46-49.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE


Feruz A Abrarovna TAKHIROVA,
Nodira Mirshavkatovna ALIKHANOVA,
Feruz Alimovna KHAYDAROVA,
Anvar Valievich ALIMOV,
Dilfuza Muratovna BERDYKULOVA,
Zoirkhodja Sobirovich AKBAROV,
Gulzoda Gayratullaevna AKRAMOVA

Center for the scientific and clinical study of endocrinology named after
academician Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan

Lola Djoldasbaevna ROMANOVA,
Endocrinology Dispensary of the Republic of Karakalpakstan,
Nukus, Republic of Uzbekistan

**DIABETES MELLITUS IN THE REPUBLIC OF
KARAKALPAKSTAN**

For citation: F.A. Takhirova, N.M. Alikhanova, L.Dj. Romanova, F.A. Khaydarova, A.V. Alimov, D.M. Berdykulova, Z.S. Akbarov, G.G. Akramova. Diabetes mellitus in the Republic of Karakalpakstan. ;, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.156-162

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-18](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-18)

ANNOTATION

The article provides data on diabetes in Republic of Karakalpakstan based on 2018 market report and datas of statistics office of Endocrinology dispensary of Republic of Karakalpakstan.

Key words: diabetes mellitus, prevalence, Republic of Karakalpakstan.

Феруза Аббаровна ТАХИРОВА
Нодира Миршовкатовна АЛИХАНОВА
Феруза Алимовна ХАЙДАРОВА
Анвар Валиевич АЛИМОВ
Дилфуза Муратовна БЕРДЫКУЛОВА
Зоирходжа Собирович АКБАРОВ
Гулзода Гайратуллаевна АКРАМОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский

центр эндокринологии им. академика Я.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан
Лола Джолдасбаевна РОМАНОВА
Эндокринологический диспансер Республики Каракалпакстан,
Нукус, Узбекистан

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

АННОТАЦИЯ

В статье приведены данные по сахарному диабету в Республике Каракалпакстан на основе конъюнктурного отчёт эндокринного диспансера Республики Каракалпакстан за 2018 год и данных кабинета статистики диспансера.

Ключевые слова: сахарный диабет, распространенность, Республика Каракалпакстан

Феруза Аброровна ТОХИРОВА
Нодира Миршовкатовна АЛИХАНОВА
Феруза Алимовна ХАЙДАРОВА
Анвар Валиевич АЛИМОВ
Дилфуза Муратовна БЕРДИҚУЛОВА
Зоирхўжа Собирович АКБАРОВ
Гулзода Ғайратуллаевна АКРАМОВА

Республика Ихтисослашган Илмий-Амалий Эндокринология Тиббиёт
Маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Лола Джолдасбаевна РОМАНОВА

Қорақалпоғистон Республикаси Эндокринология диспансери бош шифокори,
Нукус, Ўзбекистон

ҚОРАҚАЛПОҒИСТОНДА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ

АННОТАЦИЯ

Мақолада Қорақалпоғистон Республикасида эндокрин диспансери конъюнктура ҳисоботи ва диспансер статистика кабинети ахбороти асосида қандли диабет муаммоси ҳолати ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Калит сўзлар: қандли диабет, тарқалганлик, Қорақалпоғистон Республикаси

Introduction. Diabetes mellitus (DM) has a significant impact on the quality of life of patients and is a severe burden for health care systems of all countries. The serious medical-and-social impact of the disease on the society is the reason for the need of control the situation with diabetes. In recent years, the prevalence of diabetes has become a pandemic, the number of patients with diabetes is growing rapidly mainly due to type 2 diabetes (DM2). In 2007, experts from the International Diabetes Federation (IDF) predicted that by 2025 the number of patients with diabetes would be 380 million people [4] worldwide, but by 2019 the number of patients was already 463 million people [5].

According to IDF estimation, the number of patients with diabetes in Uzbekistan in 2019 was 1,121,700 people [5], but a little more than 230,000 were registered [1].

The main problem in the situation with DM2 is that people with diabetes may refer

for the medical care for the first time having severe chronic complications, i.e. late diagnosis of DM2 is an issue. The situation is the same in the Republic of Karakalpakstan.

Karakalpakstan is placed in the north-west of Uzbekistan, occupies 166,600 km² of area, and its population is 1,872,033 people. Karakalpakstan consists of 16 administrative territorial units, the capital is the city of Nukus. Almost half of the population of Karakalpakstan lives in rural areas (49.8%). 33.5% (628,074) of the population are children and adolescents, women (63.1%) prevail in number, 41.3% of women are of childbearing age.

Endocrinological dispensary of the Republic of Karakalpakstan, which is located in Nukus city, provides professional medical care to the population on diabetes. Endocrinologists work in each region of Karakalpakstan, and are supervised by the regional dispensary staff.

Purpose of the research was to assess the state of the problem of diabetes in the Republic of Karakalpakstan.

Material and methods. The source of information was the conjuncture report of the endocrine dispensary of the Republic of Karakalpakstan for 2018 and the data of the dispensary's statistics office.

For statistical data processing, Microsoft Excel 2010 was used.

The results of the study and their discussion. A total of 48 endocrinologists work in Karakalpakstan, among them 27 are pediatric endocrinologists (56.2%). There are 120 endocrinological beds in Karakalpakstan, 100 of which are in the endocrine dispensary. In the hospital of the Ellikkala region, there is an endocrinological department with 20 beds. The endocrinological dispensary of the Republic of Karakalpakstan is located in Nukus, the consultative polyclinic of the dispensary is designed for 100 visits per day.

As of 01.01.2019, there are 10,619 patients with diabetes in Karakalpakstan, which is 0.84% of the adult population, 617 of them are patients with type 1 diabetes (DM1) (5.8%), and 10,002 have type 2 diabetes (94.2%) [2,3]. The number of patients with type 1 diabetes is the following: 145 children, 41 adolescents, and 431 adults.

The problem of underdiagnosis of patients with type 2 diabetes is typical for Karakalpakstan, as well as for all regions of Uzbekistan. In the Republic of Karakalpakstan, patients with diabetes account for 4.6% of the total number of registered patients in Uzbekistan, and Karakalpakstan takes 9th place among the regions in the number of patients with diabetes [1].

Table 1 shows data on the prevalence of diabetes in the regions of Karakalpakstan.

Table 1.

The number of registered patients with diabetes mellitus in the regions of the Republic of Karakalpakstan

Region	Number of patients with DM	Population aged 18 or older	% of patients with DM	Estimated number of patients with DM which should be registered (5.4% of adult population) [IDF Atlas, 2019]
Karakalpakstan	10619	1250968	0.84	67552
Nukus city	2532	29641	8.54	-
Turtkul	1148	137374	0.83	7418
Beruniy	888	119288	0.74	6441

Ellikkala	921	95652	0.96	5165
Amudarja	1515	129298	1.17	6982
Khojeyli	578	79344	0.73	4284
Shumanai	292	39519	0.74	2134
Kanlykul	261	34347	0.76	1854
Kungrad	480	90427	0.53	4883
Muynak	99	26147	0.38	1411
Nukus region	228	29641	0.77	1600
Kegeyli	370	58042	0.64	3134
Chimbai	575	73508	0.78	3969
Karauzyak	190	37732	0.5	2037
Takhtakupir	172	29063	0.59	1569
Takhiyatash	370	47918	0.77	2587

According to IDF estimates, 5.4% of the adult population in Uzbekistan have diabetes, and extrapolating this figure to Karakalpakstan, the number of registered patients should be 67,552.

As can be seen from the table above, the estimated prevalence of diabetes in Karakalpakstan is almost 7 times higher than the one registered. Only in the capital of Karakalpakstan the "proper" number of patients with diabetes is registered in 2018, while in the remaining regions diabetes is underdiagnosed.

When analyzing data on the number of patients with diabetes taking into account a 5.4% estimate, the smallest number of patients with diabetes in Karakalpakstan is observed in the Muynak region - 99 patients, which is 0.38%, while 1411 people should be registered, i.e. 1312 people does not know about the presence of the disease, or knowing, they do not refer to the health care organizations in the living area.

The second after Nukus city in the number of patients with diabetes is Amudarya region with 1.17% of diabetes registered. In Turtkul district, where the largest number of adults (over 18 years of age) live, the number of patients with diabetes is 0.83%, which is 10 times less than in the capital of Karakalpakstan, where the population is 4.6 times less than in Turtkul region.

To control the epidemiological situation, it is necessary to identify an "adequate" number of patients with diabetes annually, according to the recommendations of experts [5] this number should vary from 0.57 to 2.57%. To assess the situation in Karakalpakstan, we took the estimation as of 2%.

Table 2 presents data on the identified patients with diabetes in 2018 in Karakalpakstan by region and the number of patients, which should be registered according to estimates.

Table 2.

The number of patients with diabetes revealed in 2018 (primary incidence)

Region	Number of newly diagnosed patients with DM	Population aged 18 or older	2% of adult population (aged 18 or older)

Karakalpakstan	1645	1250968	25019
Nukus city	322	29641	592
Turtkul	90	137374	2747
Beruniy	132	119288	2385
Ellikkala	243	95652	1913
Amudarja	212	129298	2585
Khojeyli	73	79344	1586
Shumanai	30	39519	790
Kanlykul	74	34347	686
Kungrad	101	90427	1808
Muynak	28	26147	522
Nukus region	42	29641	592
Kegeyli	71	58042	1160
Chimbai	85	73508	1470
Karauzyak	57	37732	754
Takhtakupir	33	29063	581
Takhiyatash	52	47918	958

In 2018, 1,645 people were newly diagnosed in Karakalpakstan (of which 55.4% were female), mainly for DM2 (95%, of which 55.4% were female), 46 patients were diagnosed prediabetes (60.8 % of them were female).

As can be seen from the table 2, in 2018 there was an "underdiagnosis" of patients with diabetes, this may result in late referral of patients with diabetes for the medical care at the place of residence, having severe complications, so that the time for secondary prevention of diabetes - prevention of its complications will be missed.

It is known, that the number of cases of DM1 among the population in such regions as Uzbekistan is 5-10% of cases, and it is 5.8% in Karakalpakstan (table. 3).

Table 3

The prevalence of type 1 diabetes in Karakalpakstan by region and its ratio to type 2 diabetes

Region	DM1 total	DM1 aged < 18			DM1 aged 18 or older	% of the total number of DM
		Total	Children	Adolescents		
Karakalpakstan	617	187	145	42	430	5.8
Nukus city	162	46	36	10	116	6.4
Turtkul	44	10	7	3	34	3.8
Beruniy	51	19	13	6	32	5.7

Ellikkala	22	2	0	2	20	2.4
Amudarja	80	26	18	8	54	5.3
Khojeyli	47	16	14	2	31	8.1
Shumanai	10	3	2	1	7	3.4
Kanlykul	18	5	3	2	13	6.9
Kungrad	43	21	19	2	22	8.95
Muynak	9	2	2	0	7	9.1
Nukus region	18	4	2	2	14	7.9
Kegeyli	23	6	6	0	17	6.2
Chimbai	36	14	12	2	22	6.3
Karauzyak	9	4	3	1	5	4.7
Takhtakupir	14	6	5	1	8	8.1
Takhiyatash	31	3	3	0	28	8.4

As can be seen from table 3, the largest number of patients with type 1 diabetes is in Nukus city - 162 patients, the second line takes Amudarya region - 80 patients, the smallest number of patients with type 1 diabetes is in Karauzyak and Muynak regions, 9 people each. The largest ratio of DM1 to DM2 is noted in Kungrad region - 8.9%, the smallest one is in Ellikkala region.

Table 4 presents data on the prevalence of complications of diabetes according to data collected by endocrinologists in the field.

Table 4

Prevalence of some complications of diabetes in the Republic of Karakalpakstan

DM complications	2016		2017		2018	
	number	%	number	%	number	%
Diabetes nephropathy at the microalbuminuria stage	386	4.6	664	7.1	391	3.7
Diabetes nephropathy at the macroalbuminuria stage	105	1.25	298	3.2	243	2.3
Polyneuropathy	1135	13.6	3278	35.2	2708	25.5
Diabetes encapalopathy	793	9.5	962	10.3	1022	9.6
Diabetes foot syndrome	661	7.9	619	6.6	420	3.9
incl. neuropatic form	252	38.1	156	25.2	111	26.4
incl. neuroischemic form	63	9.5	43	6.9	44	10.5
Diabetes osteoarthropathy	58	0.75	55	0.4	34	0.4
Total with ulcers	135	0.7	183	0.6	72	0.3
Exarticulation, total	42	1.6	92	1.9	92	0.7

of them fingers exarticulation	22	52.3	66	71.7	73	79.3
of them foot exarticulation	20	47.6	26	28.2	19	20.6
Amputation, total	111	0.2	90	0.3	67	0.2
of them fingers amputation	53	47.7	52	57.8	40	59.7
of them foot amputation	22	19.8	8	8.9	6	8.9
of them shin amputation	15	13.5	17	18.9	7	10.4
of them femur amputation	21	18.9	13	14.4	14	20.9

As can be seen from the table, the number of registrations of the majority of complications increased in 2017, in contrast to 2016, but decreased in 2018.

The problem of assessing the prevalence of diabetes and its complications is that we are not always sure of the numbers, since a patient living in a region is not always registered for diabetes. Also, not all patients regularly visit the endocrinologist at the place of residence.

Thus, the analysis of the situation on diabetes in Karakalpakstan showed that, as throughout the Republic of Uzbekistan, there is a late diagnosis of DM2, i.e. not all patients are registered. In this regard, it is recommended to develop modern, adequate mechanisms for regular screening of the population for DM2 on an ongoing basis in Karakalpakstan, in order to timely register all persons with the disease. It is also necessary to pay attention to secondary prevention, i.e. prevention of complications in patients with diabetes, in order to prevent and delay their severe stages.

References

1. Alimov A.V., Khaydarova F.A., Berdykulova D.M., Alimova N.U., Sadikova A.S., Yuldasheva F.Z., Tashaev B.K. Retrospektivnoe izucheniye rasprostranyonnosti saharnogo diabeta sredi naseleniya Respubliki Uzbekistan [Retrospective study of diabetes mellitus prevalence in population of Republic of Uzbekistan] // Journ. teor. i klin. meditsini. - 2019 -Vol. 3. - 11-15.
2. Takhirova F.A., Nazarova S.K., Aynazarova Z.A., Khaydarova F.A., Alixanova N.M., Akbarov Z.S. Sostoyaniye endokrinnoy slujbi v Respublike Karakalpakstan [Endocrine service condition in Republic of Karakalpakstan] // Journ. teor. i klin. meditsini. - 2019 - Vol. 3. - 50-52
3. Takhirova F.A., Nazarova S.K., Aynazarova Z.A., Khaydarova F.A., Alixanova N.M., Akbarov Z.S., Alimov A.V., Berdykulova D.M., Khaydarova G.A., Rahmankulov K.H. Saharniy diabet v Respublike Karakalpakstan [Diabetes mellitus in Republic of Karakalpakstan] // Vestnik tashkentskoy meditsinskoy akademii. - 2019 - Special edition. - 32-34.
4. IDF Atlas 3th edition - 2005.
5. IDF Atlas 9th edition - 2019.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Хуршидахон Кудратуллаевна НАСЫРОВА
Диёра Тимуровна МУХАММЕДАМИНОВА

Кафедра эндокринологии с детской эндокринологией, Ташкентский
Педиатрический Медицинский Институт, Узбекистан, Ташкент

Замира Юсуповна ХАЛИМОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр эндокринологии им. академика Я. Х. Туракулова, Узбекистан, Ташкент

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОБЛЕМЫ ВЕДЕНИЯ ПРОЛАКТИНОМ

For citation: H.K. Nasyrova, Z.Yu. Halimova, D.T. Muhammedaminova. Epidemiology and issues of prolactinoma's treatment. Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.163-171



[http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-19](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-19)

АННОТАЦИЯ

В статье представлены мировые данные по ведению пролактином и проблемам, возникающим при этом. Известно, что пролактиномы являются наиболее часто встречаемыми среди аденом гипофиза и могут приводить к различным состояниям от дисменореи до бесплодия и нарушения зрения. Данная статья освещает проблемы ведения пролактином в различных группах популяции.

Ключевые слова: аденома гипофиза, пролактин, МРТ

Xurshidaxon Qudratullaevna NASIROVA

Diyora Timurovna MUHAMMEDAMINOVA

Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti, Endokrinologiya va bolalar endokrinologiyasi
kafedrasi O'zbekiston, Toshkent

Zamira Yusupovna HALIMOVA

Akademik Yo. X. Turaqulov nomli Respublika ixtisoslashtirilgan Endokrinologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi ilmiy ishlar bo'yicha direktor o'rinbosari,
O'zbekiston, Toshkent

PROLAKTINOMA BILAN BEMORLANI DAVOLASH MASALALARI VA UNI EPIDEMIOLOGIYASI

ANNOTATSIYA

Maqolada prolaktinomani olib borish va unda yuzaga keladigan muaommolar borasidagi dunyo buyichama'lumotlari keltirilgan. Ma'lumki prolaktinomalar gipofiz adenomalari ichida eng keng tarqalgani bo'lib, kurishning buzilishi, dismenoreya va xatto bepushtlik xolatlaridek asoratlarga sabab bulishi mumkin. Ushbu maqolada populyatsiyaning turli guruxlarida prolaktinomani olib borish muammolari yoritiladi.

Kalit so'zlar: gipofiz adenomasi prolaktin, MRT.

Khurshidahon Kudratullaevna NASYROVA

Diyora Timurovna MUHAMMEDAMINOVA

Department of Endocrinology with Pediatric Endocrinology, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, Tashkent

Zamira Yusupovna HALIMOVA

Deputy Director for Science, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after academician Ya. Kh. Turakulova, Uzbekistan, Tashkent,

EPIDEMIOLOGY AND ISSUES OF PROLACTINOMA'S TREATMENT

ANNOTATION

The article presents world data on the management of prolactinomas and the problems that arise in doing so. It is known that prolactinomas are the most common among pituitary adenomas and can lead to various conditions from dysmenorrhea to infertility and visual impairment. This article highlights the problems of prolactin management in different population groups.

Keywords: pituitary adenoma, prolactin, MRI

Клинически значимые аденомы гипофиза присутствуют примерно у 1 на 1000 населения в целом, и пролактиномы являются наиболее распространенным клиническим подтипом аденом гипофиза. Обычно пролактиномы поражают женщин в пременопаузе и сопровождаются типичными симптомами нарушения менструального цикла и / или галактореи. Пациентам обычно назначают агонисты дофамина для восстановления фертильности и контроля симптомов и размера опухоли. Однако в некоторых случаях лечение пролактином остается сложной задачей. Исследования последних лет позволили выявить факторы, связанные с устойчивостью к агонисту дофамина, такие как мужской пол, генетические особенности и агрессивное поведение опухоли. Некоторые другие группы пациентов представляют особые проблемы для ведения, такие как педиатрические пациенты (дети) и беременные женщины. Лечение агонистами дофамина обычно является безопасным и эффективным, в отдельных случаях могут возникнуть побочные эффекты, такие как клинически значимые сердечные клапанные осложнения и нарушения контроля импульса. Ряд важных характеристик пролактином, таких как разница распространенности в зависимости от пола, до и после менопаузы, более высокая распространенность макроаденом у пожилых мужчин и биохимические механизмы устойчивости к дофаминергическим агонистам, еще предстоит выяснить.

Введение. Гиперпролактинемия является одним из наиболее распространенных эндокринных расстройств в клинической практике и обычно сопровождается признаками и симптомами, которые включают потерю либидо, нарушение менструального цикла / фертильности или галакторею [1]. Кроме того, последние данные свидетельствуют о том, что распространенность гиперпролактинемии в популяции растет [2]. Различные факторы могут приводить к избытку пролактина (компрессия гипофиза, побочные эффекты лекарств, эстроген и т. д.), но аденомы гипофиза представляют собой наиболее клинически важный диагноз. Помимо общих симптомов гиперпролактинемии, пролактиномы также могут быть ответственны за механическое сжатие локальных структур, приводящее к нарушению поля зрения (рис.1,2).

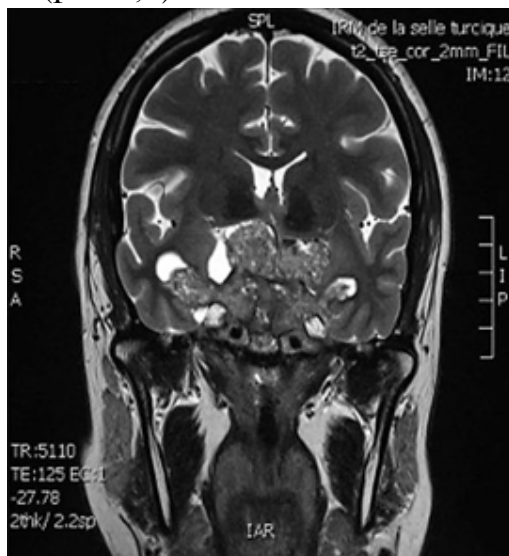


Рис. 1. T2-взвешенное магнитно-резонансное изображение головного мозга с большой инвазивной макропролактиномой со значительным супраселлярным и экстраселлярным ростом.

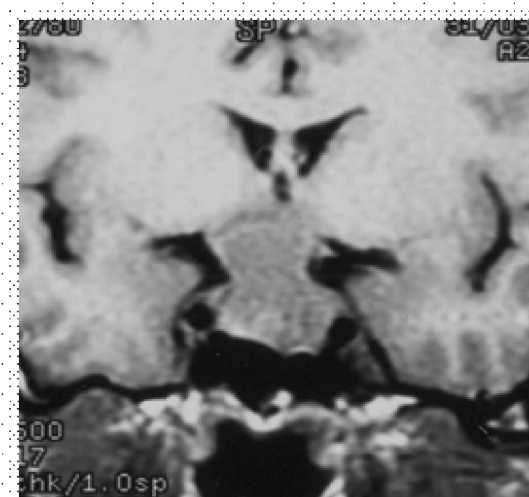


Рис. 2. МРТ-снимок аденомы гипофиза с супра- и экстраселлярным ростом
Эпидемиологические исследования аденом гипофиза показали гораздо более высокую распространенность, чем считалось ранее, при этом пролактиномы были

наиболее частым подтипом опухоли, о котором сообщалось [3-6]. Следовательно, пролактиномы регулярно встречаются в клинических случаях. Агонисты дофамина являются предпочтительным методом лечения пролактином. Каберголин широко доступен и позволяет контролировать уровень пролактина и уменьшение массы опухоли в большинстве случаев. Вследствие этого хирургическое вмешательство и лучевая терапия редко используются при лечении пролактином, за исключением редких агрессивных случаев или когда медикаментозная терапия неэффективна или противопоказана. В этом обзоре мы предоставляем обновленную информацию о клинической картине и эпидемиологии пролактином, а также осветим некоторые существующие проблемы, связанные с их представлением и лечением.

Эпидемиология. В 1994 г. в эпидемиологическом исследовании, по радиологической оценке, заболеваний гипофиза у здоровых людей была выявлена распространенность аденом гипофиза - 10% [7]. Десять лет спустя Ezzat et al. [8] провели углубленный мета-анализ распространенности этих опухолей. Этот метаанализ показал распространенность 22,5% в радиологических исследованиях и 14,4% в серии вскрытия (общая распространенность: 16,7%); пролактиномы были наиболее распространенным подтипом (25-41%) [8]. Это обнаружение было подтверждено на последующем вскрытии пациентов без диагноза аденомы гипофиза, который обнаружил, что пролактин-положительное иммуногистохимическое окрашивание наблюдалось у 39,5% аденом гипофиза [9]. В этом ряду подавляющее большинство опухолей были микроаденомами. До 2006 года было мало данных о распространенности аденом гипофиза в клинических условиях. Первое исследование о распространенности клинически значимых аденом гипофиза было проведено в районе Льежа в Бельгии в 2006 году [3]. Были изучены три различных района (сельский, пригородный и городской) с населением в общей сложности 71 972 человека, и была зарегистрирована распространенность аденомы гипофиза в 1 случае на 1064 населения. Из этих случаев 66,2% были пролактиномами, из которых 80% были микропролактиномами (диаметром менее 10 мм), встречающимися у женщин. Эти результаты были подтверждены в различных географических условиях в дальнейшем. В 2009 году в Швейцарии Фонтана и Гайяр [5] обнаружили 44 аденомы из 54 607 жителей (распространенность 1/1241), из которых 73% были женщины. Еще раз преобладали пролактиномы (56% аденом). Впоследствии в Соединенном Королевстве Fernandez et al. [4] обнаружили 63 случая аденомы гипофиза в популяции 81 149 (распространенность 1/1289), из которых 57% были пролактиномами. Пролактиномы были наиболее частым подтипом у людей в возрасте до 60 лет, в то время как неактивные аденомы были чаще у людей в возрасте > 60 лет. Другие данные из Финляндии [10] и Мальты [6] нашли аналогичные результаты и такие же пропорции пролактином (Табл. 1).

Таблица 1.

Эпидемиологические исследования о распространенности аденом гипофиза

	Country	Population, n	PA, n	Prevalence	Prolactinoma	Reference
Daly et al. (2006)	Belgium	71,972	68	1/1,064	66,2%	3

Fontana et al. (2009)	Switzerland	54,607	44	1/1,241	56%	5
Fernandez et al. (2010)	UK	81,149	63	1/1,289	57%	4
Raappana et al. (2010)	Finland	722,000 – 733,000	355	1/1,471	51%	10
Gruppetta et al. (2013)	Malta	417,602	316	1/1,321	47%	6
Agustsson et al. (2015)	Iceland	321,857	471	1/865	40%	12
Fainstein Day et al. (2016)	Argentina	150,000	101	1/1,030	57,5%	13

В Швеции распространенность была оценена в 1/2688 жителей [11]. Хотя это подтвердило увеличение частоты АГ в общей популяции, эти результаты были ниже, чем в других отчетах. Они также обнаружили более низкую долю пролактином (32%) и большую долю неактивных аденом гипофиза (54%). Этот дисбаланс может быть следствием критериев, используемых для рассмотрения пролактином (уровень пролактина > в 3 раза превышает верхний предел нормы). Более низкая распространенность может быть также связана с отсутствием данных от врачей общей практики, так как это исследование было сделано на основе реестра. Кроме того, они сообщили о более высокой распространенности макроаденом (65%) по сравнению с микроаденомами (33%). Напротив, распространенность аденомы гипофиза в Исландии в 2012 году была самой высокой, но все же отмечалась (1/865), причем 40% были пролактиномами [12]. В некоторых исследованиях сообщалось о частоте возникновения аденом гипофиза [6, 10, 12]. Большинство сообщают об увеличении заболеваемости с течением времени, что, возможно, указывает на улучшение доступа к диагностическим инструментам (таким как МРТ гипоталамо-гипофизарной области или гормональные анализы) и улучшение распознавания заболеваний.

Стандартизированные показатели заболеваемости (СПЗ) для аденом гипофиза варьируются от 4 до 7,39 (Табл. 1).

Гендерные различия

В ретроспективном исследовании, где изучались приблизительно 2230 пациентов, перенесших операцию по поводу аденомы гипофиза, Миндерманн и Уилсон [14] сообщили, что пролактиномы были наиболее частым подтипом опухоли (39%). Они выделили важное различие в распространенности пролактиномы по полу и возрасту. Они сообщили, что соотношение женщин к мужчинам при пролактиномах составляет 10: 1 в возрасте от 18 лет до 50 лет, тогда как после этого возраста соотношение составляет 1: 1 [15]. В 2009 году Kars et al. [16] сосредоточили свое внимание на пациентах с гиперпролактинемией, получавших агонисты дофамина. Они сообщили о значительно более высоком уровне заболеваемости среди женщин в возрасте 25-34 лет по сравнению с мужчинами, хотя после менопаузы эта разница исчезла. Напротив, у мужчин не

было обнаружено определенного пика заболеваемости. Аналогичным образом, оценка СПЗ в Исландии обнаружила такое же расхождение между полами, причем медианный пик заболеваемости был значительно моложе у женщин, чем у мужчин (32 и 47 лет соответственно) [12].

До настоящего времени это различие между полами не было полностью объяснено, хотя некоторые факторы были предложены. Одним из таких факторов является экспрессия рецепторов эстрогена (ЭРЭ) в пролактиномах. Иммуноцитохимическое исследование, проведенное на 42 аденомах гипофиза, выявило более высокую распространенность ЭРЭ в пролактиномах по сравнению с другими подтипами [17]; ЭРЭ также сильно экспрессируются в нормальных и аденоматозных клетках лактотрофных гипофизов [18]. Однако в ретроспективном исследовании не удалось выявить взаимосвязь между использованием оральной контрацепции на основе эстрогена и более высокой частотой пролактиномы [19]. Проспективное исследование у 16 женщин с гиперпролактинемией (8 идиопатических, 8 с пролактиномой), получающих оральные контрацептивы, не выявило каких-либо существенных изменений в уровнях пролактина или рентгенологических особенностях предшествующих аденом гипофиза во время эстрогенной терапии [20].

Пролактиномы у особых групп популяции.

Педиатрические пациенты (дети)

Аденомы гипофиза составляют 2% супратенториальных опухолей у детей, а пролактиномы являются наиболее частым подтипом аденомы, хотя они встречаются только с частотой $<0,1 / 1\ 000\ 000$ населения [19]. Девочки страдают чаще, чем мальчики, причем у последних, как правило, больше макроаденом [16]. Клиническая картина также варьируется в зависимости от возраста и пола. В препубертатном периоде наиболее частыми признаками являются головная боль, нарушение роста и дефекты поля зрения, в то время как во время полового созревания более характерны галакторея, гипогонадизм или пубертатная остановка [17]. Саленав и др. [20] сообщили о большой французской группе из 77 детей и подростков с макропролактиномами и обнаружили в два раза больше девочек, чем мальчиков. Во всей популяции, независимо от пола, основными проявлениями / симптомами были задержка / расстройство пубертатного периода, зрительные проблемы и проблемы роста. Как и в других популяциях, размер опухоли и секреция пролактина были выше у мальчиков, чем у девочек.

Беременность. Во время беременности физиологическая гиперплазия лактотрофных клеток приводит к гипертрофии гипофиза и повышению уровня пролактина до 10 раз. Кроме того, беременность является важным гиперэстрогенным состоянием, которое также может влиять на развитие ранее существовавших пролактином. Однако риск развития опухоли во время беременности низок при микропролактиномах (2,7%) и ранее обработанных макропролактиномах (4,8%); однако опухолевый рост значительно чаще встречается при нелеченных макропролактиномах (22,9%) [20]. Эти результаты предполагают существование различных механизмов развития опухоли среди пролактином, и трудно предсказать, какие опухоли будут расти во время беременности. Рекомендуются интенсифицировать клиническое наблюдение за макроаденомами во время беременности, начиная с оценки поля зрения с последующей усиленной МРТ у женщин, испытывающих сильные головные боли [15]. В случае роста опухоли бромкриптин следует рассматривать в качестве

терапии первой линии, поскольку он имеет самую большую доступную базу данных по безопасности и соответствует рекомендациям Эндокринного общества [16]. Хотя недавние исследования показывают, что каберголин не имеет соответствующих побочных эффектов в течение первых недель беременности, при выборе лекарства следует соблюдать осторожность [20]. Наоборот, применение хинаголида противопоказано. Применение хинаголида было оценено в 176 беременностях; 24 (14%) закончились самопроизвольным абортom, девять - пороками развития плода, а один - преждевременными родами [22]. Учитывая возможность роста опухоли во время беременности [19], хирургическое вмешательство рассматривалось как альтернатива макропролактиномам у женщин, планирующих беременность. Однако успех операции зависит от размеров и инвазии опухоли и опыта нейрохирургии, поэтому решения о выборе операции или использовании бромокриптина должны приниматься в каждом конкретном случае.

Проблемы в лечении пролактиномы. Устойчивость к агонистам дофамина

Агонисты дофамина являются терапией первой линии при пролактиномах, поскольку они эффективны при контроле клинических симптомов, уровней пролактина и объема опухоли, и они хорошо переносятся [23]. Каберголин является предпочтительным методом лечения более 15 лет во многих странах, поскольку он позволяет нормализовать пролактин у 90% пациентов с микроаденомами и у 80% с макроаденомами при средней еженедельной дозе ~ 1,0 мг [18]. Данные о распространенности устойчивости к лечению каберголином скудны, поскольку отсутствует твердый консенсус в отношении определения такой устойчивости. Рассматривая дозу каберголина в 2 мг в неделю (верхняя помеченная клиническая доза) в качестве порогового значения для определения резистентности, мы собрали группу из 92 пациентов из 12 различных групп [20]. Все получали каберголин в течение не менее 6 месяцев в дозе, превышающей установленную, или выше, без нормализации уровня пролактина. Используя это определение, распространенность резистентности к каберголину составила 3,4% среди групп. Большинство из этих резистентных пролактином были макропролактиномами или гигантскими (> 40 мм) аденомами (82,6%), а генетические или наследственные признаки были обнаружены у 13%. Среди типов агонистов дофамина каберголин стал выбором лечения. В одном большом обзоре устойчивости к агонистам дофамина Molitch [10] сообщил о более низкой степени устойчивости к каберголину по сравнению с бромокриптином. Среди 1022 пациентов, получавших бромокриптин, 76% достигли нормального уровня пролактина, тогда как эта цель была достигнута в 86% случаев среди 612 пациентов, получавших каберголин [21]. Было отмечено, что ответы на агонисты дофамина меняются со временем, поскольку хорошо известно, что некоторые пациенты после многих лет успешного лечения могут временно или полностью отказаться от терапии агонистами дофамина [22]. Нейрохирургия является важным вариантом лечения у пациентов с устойчивостью к агонисту дофамина, которая сохраняется несмотря на повышение дозы. До широкого применения первичной терапии агонистами дофамина хирургическое лечение было основным лечением микро- и макропролактином [23]. Первичный агонист дофамина и хирургическое лечение пролактиномы связаны с хорошими показателями эффективности и безопасности [22]. Наблюдение за хирургически удаленными пролактиномами показало, что начальный уровень послеоперационного контроля может достигать 60-63%, но риск рецидивирующей гиперпролактинемии может иметь место в одной трети

случаев [20].

Список литературы:

1. Пловаяская I.A. Diagnostika I lechenie giperprolaktinemii: klinicheskie rekomendacii Mejdunarodnogo endokrinologicheskogo obschestva I vzglyad rossiyskix ekspertov. [Diagnosis and treatment of hiperprolactinemia: Clinical recommendations of international endocrine society and viewpoint of Russian experts] // Akusherstvo I ginekologiya. - 2012. - Vol. 1. - 2-7.
2. Nasirova X.K., Xalimova Z.Yu., Muxammedaminova D.T. Rezultati analiza I sinteza dannix po diagnostike I lecheniyu prolaktinom. [Results of analysis and synthesis of data on the diagnosis and treatment of prolactinoma.] // Nauchno-prakticheskiy jurnal Pediatriya. - 2019. - Vol. 3. - 50-53
3. Nasirova X.K. Diagnostika I lechenie endokrinnogo besplodiyapri adenomaxgipofiza. [Diagnosis and treatment of endocrine infertility in pituitary adenomas] - Diss. kand. med. Nauk. - Tashkent, 2011. - 62-103
4. Soto-Pedre E., Newey P.J., Bevan J.S., Greig N., Leese G.P. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS) // Clin Endocrinol (Oxf). - 2017. - Vol. 86(1). - 60-67.
5. Daly A.F., Rixhon M., Adam C., Dempegioti A., Tichomirowa M.A., Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium // J Clin Endocrinol Metab. - 2006. - Vol. 91(12). - 4769-4775.
6. Gruppetta M., Mercieca C., Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta // Pituitary. - 2013. - Vol. 16(4). - 545-553.
7. Tj?rnstrand A., Gunnarsson K., Evert M., Holmberg E., Ragnarsson O., Ros?n T., Filipsson Nystr?m H. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-201 // Eur J Endocrinol. - 2014. - Vol. 171(4). - 519-526.
8. Bisson J.R., Chan K.J., Safer J.D. Prolactin levels do not rise among transgender women treated with estradiol and spironolactone // Endocr Pract. - 2018. - Vol. 24(7). - 646-651.
9. Hoffmann A., Adelman S., Lohle K., Claviez A., M?ller H.L. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis // Eur J Pediatr. - 2018. - Vol. 177(1). - 125-132.
10. Molitch M.E. Prolactinoma in pregnancy // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. - 2011. - Vol. 25(6). - 885-96.
11. Paepagaey A.C., Salenave S., Kamenicky P., Maione L., Brailly-Tabard S., Young J. Cabergoline Tapering Is Almost Always Successful in Patients With Macroprolactinomas. // J Endocr Soc. - 2017. - Vol. 1 (3). - 221-230.
12. Andereggen L., Frey J., Andres R.H., El-Koussy M., Beck J., Seiler R.W., et al. 10-year follow-up study comparing primary medical vs. surgical therapy in women with prolactinomas // Endocrine. - 2017. - Vol. 55(1). - 223-230.
13. Vroonen L., Lancellotti P., Garcia M.T., Dulgheru R., Rubio-Almanza M., Maiga I. Prospective, long-term study of the effect of cabergoline on valvular status in patients with prolactinoma and idiopathic hyperprolactinemia // Endocrine. - 2017. - Vol. 55(1). - 239-245.
14. Caputo C., Prior D., Inder W.J. The Third Case of Cabergoline-Associated

Valvulopathy: The Value of Routine Cardiovascular Examination for Screening // J Endocr Soc. - 2018. - Vol. 2(8). - 965-969.

15. Noronha S., Stokes V., Karavitaki N., Grossman A. Treating prolactinomas with dopamine agonists: always worth the gamble? // Endocrine. - 2016. - Vol.51 (2). - 205-210.

16. Athanasoulia-Kaspar A.P., Popp K.H., Stalla G.K. Neuropsychiatric and metabolic aspects of dopaminergic therapy: perspectives from an endocrinologist and a psychiatrist // Endocr Connect. - 2018. - Vol.7 (2). - 88-94.

17. Daly A.F., Jaffrain-Rea M.-L., Ciccarelli A. Clinical Characterization of Familial Isolated Pituitary Adenomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 91. - 3316 - 3323.

18. Ilovayskaya I.A. Diagnostika i lechenie giperprolaktinemii: klinicheskie rekomendacii Mejdunarodnogo endokrinologicheskogo obschestva i vzglyad rossiyskix ekspertov.[Diagnosis and treatment of hiperprolactinemia: Clinical recommendations of international endocrine society and viewpoint of Russian experts] // Akusherstvo i ginekologiya. - 2016. - Vol. 3. - 25-31.

19. Laura S., N??ez L., Jos? M. de CAMPOS. Multifunctional Cells in Human Pituitary Adenomas: Implications for Paradoxical Secretion and Tumorigenesis // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2017. - Vol. 89. - 4545 - 4552.

20. Athanasoulia-Kaspar A.P., Popp K.H., Stalla G.K. Neuropsychiatric and metabolic aspects of dopaminergic therapy: perspectives from an endocrinologist and a psychiatrist // Endocr Connect. - 2018. - Vol. 7(2). - 88-94.

21. Melmed Sh. Update in Pituitary Disease// J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2018. - Vol. 93. - 331 - 338.

22. Goffin V., Bernichtein S., Touraine P., Kelly P.A. Development and Potential Clinical Uses of Human Prolactin Receptor Antagonists // Endocr. Rev. - 2005. - Vol. 26. - 400 - 422.

23. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas // Endocr. Rev. - 2006. - Vol. 27. - 485 - 534.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Хуршидахон Кудратуллаевна НАСЫРОВА
Фарангиз Батировна МАХМУДОВА


Кафедры эндокринологии с детской эндокринологией, Ташкентский
Педиатрический Медицинский Институт, Узбекистан, Ташкент

Замира Юсуповна ХАЛИМОВА

Заместитель директора по научной части, Республиканский
специализированный научно-практический медицинский центр
эндокринологии им. академика Я. Х. Туракулова, Узбекистан, Ташкент

ОБЗОР ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С
КЛИНИЧЕСКИ НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

For citation: H.K. Nasyrova, Z.Yu. Halimova, F.B. Makhmudova. Review of the diagnosis and treatment of patients with clinically inactive pituitary adenoma,. Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp.172-184

 [http:// dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-20](http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2020-SI-20)

АННОТАЦИЯ

В статье представлены мировые данные по диагностике и лечению пациентов с клинически неактивной аденомой гипофиза. Известно, что неактивная аденома гипофиза являются наиболее распространенной опухолью гипофиза после пролактиномы и может приводить к различным состояниям от дисменореи до бесплодия и нарушения зрения. Данная статья освещает проблемы диагностики и лечения неактивной аденомы гипофиза с различными клиническими состояниями.

Ключевые слова: клинически неактивная аденома гипофиза; трансфеноидальная хирургия; лучевая терапия; каберголин

Xurshidaxon Qudratullaevna NASIROVA
Farangiz Batirovna MAHMUDOVA

Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti, Endokrinologiya va bolalar endokrinologiyasi
kafedrası O'zbekiston, Toshkent

Zamira Yusupovna HALIMOVA

Akademik Yo. X. Turaqulov nomli Respublika ixtisoslashtirilgan Endokrinologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi ilmiy ishlar bo'yicha direktor o'rinbosari,

O'zbekiston, Toshkent

KLINIK NOFAOL GIPOFIZ ADENOMASI BO'LGAN BEMORLARNI TASHXISLASH VA DAVOLASH TAHLILI

ANNOTATSIYA

Maqolada klinik jihatdan faol bo'lmagan gipofiz adenomasi bo'lgan bemorlarni tashxislash va davolash bo'yicha dunyo miqyosidagi ma'lumotlar keltirilgan. Ma'lumki, harakatsiz gipofiz adenomasi prolaktinomadan keyin eng ko'p uchraydigan gipofiz o'smasi bo'lib, dismenoreadan bepushtlik va ko'rish qobiliyatining pasayishiga qadar turli xil holatlarga olib kelishi mumkin. Ushbu maqolada har xil klinik sharoitlarga ega bo'lgan nofaol gipofiz adenomasini tashxislash va davolash muammolari yoritilgan.

Kalit so'zlar: klinik jihatdan faol bo'lmagan gipofiz adenomasi; transfenoid jarrohligi; radiatsiya terapiyasi; kabergolin

Khurshidahon Kudratullaevna NASYROVA

Farangiz Batirovna MAKHMUDOVA

Department of Endocrinology with Pediatric Endocrinology, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, Tashkent

Zamira Yusupovna HALIMOVA

Deputy Director for Science, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after academician Ya. Kh. Turakulova, Uzbekistan, Tashkent,

REVIEW OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH CLINICALLY INACTIVE PITUITARY ADENOMA

ANNOTATION

The article presents world data on the diagnosis and treatment of patients with clinically inactive pituitary adenoma. It is known that inactive pituitary adenoma is the most common pituitary tumor after prolactinoma and can lead to various conditions from dysmenorrhea to infertility and visual impairment. This article highlights the problems of diagnosis and treatment of inactive pituitary adenoma with various clinical conditions.

Keywords: clinically inactive pituitary adenoma; transsphenoid surgery; radiation therapy; cabergoline

Актуальность. Клинически неактивные аденомы гипофиза (НАГ) являются наиболее распространенными опухолями гипофиза после пролактином. Отсутствие клинических симптомов гормональной гиперсекреции может способствовать поздней диагностике заболевания. Таким образом, большинство пациентов обращаются к врачу за признаками и симптомами, возникающими в результате массового воздействия, такими как нейроофтальмологические симптомы и гипопитуитаризм, апоплексию гипофиза [3]. Эффект массы опухоли и гипопитуитаризм вызывают высокую заболеваемость и смертность. Однако ранняя диагностика и эффективное лечение сводят к минимуму заболеваемость и смертность. В этой публикации целью исследования явилось: предоставить обзор

диагностики и лечения пациентов с НАГ, подчеркивая, что лечение должно проводиться в амбулаторных условиях и условиях медицинских центров. Этот обзор основан на данных, опубликованных в литературе, и на опыте авторов. [4].

Введение. Аденомы представляют собой наиболее распространенное первичное новообразование передней доли гипофиза, составляя 10-15% всех внутричерепных опухолей [1]. Они представляют собой доброкачественные новообразования моноклонального происхождения, и считается, что их патогенез в основном включает инактивацию мутаций в генах-супрессорах опухолей или активацию мутаций в протоонкогенах, хотя в большинстве случаев специфические мутации еще не выявлены [2].

Аденомы гипофиза подразделяются на активные и неактивные в зависимости от наличия или отсутствия клинических синдромов, возникающих в результате гормональной гиперсекреции. После визуализации эти опухоли могут быть далее классифицированы как микроаденомы (<10 мм) или макроаденомы (? 10 мм) в зависимости от размера. Приблизительно 30% аденом гипофиза клинически не функционируют, и большинство пациентов обращаются за медицинской помощью для выявления признаков и симптомов, возникающих в результате массового воздействия на окружающие структуры, то есть зрительного перекреста, черепных нервов и ножки гипофиза. Тем не менее, некоторые случаи могут быть диагностированы случайно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) исследований головного мозга, выполненных для других целей [3]. Этот обзор по диагностике и лечению пациентов с неактивными аденомами гипофиза (НАГ), чье представление не было случайным.

Точную распространенность НАГ трудно определить, потому что у многих пациентов нет симптомов. Распространенность клинически выраженного НАГ оценивается в 7-22 случая на 100 000 жителей [4,5]; его предполагаемая заболеваемость составляет 1 случай на 100 000 жителей / год [6], с пиковой заболеваемостью между четвертым и шестым десятилетиями жизни без половых пристрастий [7]. Определение НАГ является по существу клиническим до тех пор, пока не будет проведен гистопатологический анализ, то есть доброкачественные опухоли гипофиза, которые не связаны с клиническими проявлениями гиперсекреции гормонов гипофиза [3]. Большинство из этих опухолей способны продуцировать гликопротеиновые гормоны или их субъединицы в достаточных количествах, которые можно обнаружить с помощью иммуногистохимии (ИГХ), методов молекулярной биологии; однако они не могут секретировать определяемые количества гликопротеиновых гормонов в кровообращении или секретировать биологически неактивные формы [8-14]. Тем не менее, ?-субъединица гликопротеиновых гормонов может повышаться в кровообращении примерно у 30% пациентов с НАГ [15]. Хотя большинство гонадотропных аденом гормонально неактивны, редко они секретируют гонадотропин и могут вызывать специфические эндокринные синдромы, такие как синдром, подобный стимуляции яичников, у женщин в менопаузе [16,17].

НАГ представляет собой гетерогенную группу аденом и может быть классифицирована как гонадотропиномы, немые опухоли, которые экспрессируют только один гормон гипофиза: аденокортикотропный гормон (АКТГ); тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин и гормон роста (ГР), множественные гормоны гипофиза (неактивная аденома подтипа 3) или не гормон (нулевая клетка) на основании экспрессии гормонов при иммуногистохимическом

исследовании. Большинство НАГ происходит из гонадотропных клеток с иммуноокрашиванием на фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и / или альфа-субъединицу гликопротеиновых гормонов [14]. Среди неактивных кортикотропином можно обнаружить подтип неактивной аденомы 1-го типа (плотно гранулированный) и подтип 2 (редко гранулированный) [8, 13, 14].

Что касается важности характеристики НАГ в отношении экспрессии гормонов гипофиза, некоторые исследования обнаружили связь между экспрессией гормонов ИГХ и агрессивностью опухоли. В исследовании приняли участие 213 пациентов с НАГ, Yamada и Cols. [18] обнаружили инвазию кавернозного синуса в 83% неактивных кортикотропином, 67% аденом подтипа 3, 38% нуль-клеточных аденом и 11% гонадотропином, демонстрируя различия в инвазивности опухолей среди подтипов НАГ.

Таким образом, основываясь на данных, опубликованных в литературе, и опыте авторов, мы представляем обзор по диагностике, лечению и наблюдению за этим заболеванием.

Диагноз. Отсутствие клинических симптомов гормональной гиперсекреции способствует поздней диагностике заболевания. Таким образом, большинство пациентов обращаются к врачу за признаками и симптомами, обусловленными эффектом массы опухоли, вызванным макроаденомой. НАГ может проявляться в виде симптомов сдавливания опухоли на нормальной железе и / или на окружающих структурах к гипофизу, таких как зрительный перекрест, черепные нервы или ножку гипофиза, вызывающих гипопитуитаризм, гиперпролактинемия или, реже, апоплексию гипофиза. Кроме того, некоторые случаи могут быть диагностированы случайно с помощью МРТ и КТ исследований головного мозга, выполненных для других целей, например, при черепно-мозговых травмах [12,19]. Формы клинических проявлений НАГ приведены в таблице 1.

Таблица 1

Клинические и лабораторные характеристики пациентов с клинически неактивной аденомой гипофиза



Формы проявлений клинически нефункционирующих аденом гипофиза.

- Масс-эффект (нейроофтальмологические жалобы, гипопитуитаризм и

гиперпролактинемия с эффектом сдавления ножки гипофиза

- Апоплексия гипофиза
- Случайное обнаружение (инциденталом гипофиза)

НАГ с супраселлярным ростом может достигать и вызывать сдавление зрительного перекреста, определяя различные нарушения зрения в соответствии с вовлечением нервных волокон. Наиболее классическим изменением, является битемпоральная гемианопсия, но потеря зрения может быть односторонней, двусторонней или даже центральной, обычно асимметричной и коварной. Эти визуальные изменения могут быть обнаружены с помощью осмотра офтальмолога-измерение полей зрения и осмотр глазного дна, с помощью метода Goldmann [20]. Супраселлярный рост может вызывать головные боли или, реже, внутричерепную гипертензию, так как крупные опухоли могут препятствовать образованию отверстия Монро, приводя к гидроцефалии [21]. Головные боли могут быть связаны с различными факторами, такими как повышенное внутричерепное давление и так далее [22,23]. Инвазия в кавернозный синус (параселлярный рост аденомы) может повлиять на черепно-мозговые нервы, вызывая различные клинические проявления: смещение глазного яблока и/или птоз (поражение III пары нерва, глазодвигательного нерва), отклонение глазного яблока в верхней и незначительной степени внутрь (вовлечение IV нерва, трохлеарный нерв) и конвергентный косоглазие (поражение VI нерва, отводит нерв). Реже может возникнуть невралгия тройничного нерва (поражение ветвей V1 и / или V2 нерва V, тройничного нерва) [24].

Реже опухоль может быть очень агрессивной и сдавливать другие внутричерепные структуры, что приводит к таким симптомам, как эпилепсия височной доли или гидроцефалия. Ликворея спинномозговой жидкости (СМЖ) может возникнуть, если опухоль распространяется вниз (инфраселлярный рост) до клиновидной пазухи [12]. Дефицит по меньшей мере одного гормона гипофиза обычно присутствует у большинства пациентов с макроаденомой и является результатом сдавления передней доли гипофиза и / или стебля гипофиза, предотвращая стимуляцию клеток гипофиза факторами гипоталамуса и, таким образом, влияя на секрецию гормонов гипофиза. Гипогонадизм, один из наиболее распространенных недостатков, может быть вызван либо компрессионным воздействием на гонадотропные клетки или стебель гипофиза, либо неопухолевой гиперпролактинемией. У пациентов с НАГ гиперпролактинемия возникает вследствие сдавления ножки гипофиза, который предотвращает поступление дофамина в переднюю часть гипофиза, главного ингибитора секреции пролактина [25-28].

Апоплексия гипофиза - это острое сосудистое состояние, которое возникает на фоне резкого увеличения в размерах опухоли гипофиза, обусловленное ее разрывом, сопровождается резким расширением объема опухоли и проявляется внезапным появлением сильной головной боли. Это может быть связано с нейроофтальмологическими признаками и симптомами, внутричерепной гипертензией и измененными уровнями сознания. Кроме того, это может вызвать гипопитуитаризм, в том числе надпочечниковую недостаточность, что может усугубить клиническое состояние пациента. Реальный риск апоплексии при НАГ неизвестен, поскольку в большинстве случаев, о которых сообщалось, апоплексия была клинической картиной, которая привела к диагностике НАГ [29]. Апоплексия гипофиза выявляется в 4-10% случаев [25, 27, 28]. Как описано в обзорной статье

[30], в ходе последующих исследований пациентов при случайном обнаружении НАГ, сообщалось, что частота апоплексии при макроаденомах составляет 1,1% в год. В настоящее время из-за возросшей доступности (КТ) и (МРТ) в исследованиях нескольких неврологических расстройств наблюдается увеличение числа диагнозов НАГ у бессимптомных пациентов или без признаков, указывающих на патологию гипофиза. В этой ситуации НАГ называется инциденталомой, которая составляет приблизительно 10% клинических проявлений среди пациентов с НАГ [1,25,27,31,32].

Дополнительные тесты и дифференциальная диагностика. Диагноз НАГ основан на наличии массы опухоли, идентифицированной с помощью КТ, или, предпочтительно, МРТ гипофиза, при отсутствии признаков и/или клинических симптомов гормональной гиперсекреции.

Кистозные пролактиномы представляют собой еще одну потенциальную причину несоответствия между уровнем пролактина в сыворотке и объемом опухоли, поскольку, хотя объем опухоли большой, количество жизнеспособных клеток низкое из-за кистозной дегенерации.

НАГ, особенно макроаденомы, могут определять нарушение функции гипофиза путем вовлечения компрессии гипофиза; таким образом, дефицит гормонов следует исследовать независимо от симптомов [35]. Риск гипопитуитаризма напрямую связан с размером опухоли; следовательно, лабораторные исследования должны проводиться у всех пациентов с неактивными макроаденомами. У пациентов с неактивными микроаденомами оценка функции гипофиза предлагается для поражений в диапазоне 6-9 мм, поскольку они, по-видимому, более тесно связаны с гипопитуитаризмом [35]. У женщин определение уровня гонадотропина и менструальных циклов достаточно для оценки функции гонад. Низкие уровни гонадотропинов у женщин в менопаузе указывают на гипопитуитаризм (дефицит гонадотропинов).

Окончательный диагноз НАГ выполняется путем гистопатологического анализа хирургического образца [12,49]. Таким образом, пациенты, не подвергающиеся операции, остаются с предполагаемым диагнозом НАГ. Важно помнить, что приблизительно 90% масс опухоли представляют собой аденомы гипофиза, и только 10% представляют собой поражения не гипофизарного происхождения, большинство из которых являются краниофарингиомами и кистами Ратке [50]. Таким образом, гистопатологическое исследование необходимо для подтверждения аденомы гипофиза.

Лечение. В большинстве случаев лечение пациентов с НАГ требует междисциплинарного подхода с участием эндокринологов, нейрохирургов, нейрорадиологов, невропатологов и лучевых терапевтов. Установленные терапевтические подходы пациентов с НАГ включают: клиническое наблюдение, хирургическое вмешательство и лучевую терапию (ЛТ).

В целом, основными задачами лечения пациентов с макроаденомами, являются сохранение или восстановление зрительных и гипофизарных функций и длительный контроль роста опухоли.

Хирургические методы лечения. Основная цель - декомпрессия оптических путей и сохранение соседних структур, а также нормальной ткани гипофиза. Успех хирургического лечения напрямую зависит от опыта и навыков хирурга и, наоборот, от наибольшего диаметра опухоли, ее консистенции, адгезии и степени инвазии [27,51]. Опыт определяется проведением не менее 50 трансфеноидальных

операций в год [45]. Таким образом, операции должны выполняться в специализированных лечебных центрах.

Полная резекция опухоли может быть излечивающей, что чаще всего встречается у пациентов с небольшим или отсутствующим внеселлярным ростом [7]. Фактически, наличие инвазии в кавернозный синус и самый большой диаметр опухоли были отрицательными предикторами полной резекции опухоли в некоторых сериях [25,27]. Общая частота резекции сильно варьирует - от 20 до 83% (в среднем около 50%), что, вероятно, отражает прогресс в хирургических методах и методах визуализации (особенно эндоскопических) с течением времени, а также накопленный опыт нейрохирургов [25,28,33]. Таким образом, около половины пациентов остаются с остаточной опухолью после операции.

Транссфеноидальная хирургия, является предпочтительным методом лечения пациентов с нейроофтальмологическими симптомами, потому что это единственный метод лечения, способный немедленно определять декомпрессию оптических путей. Нейроофтальмологическое улучшение наблюдается у 80% пациентов [50]. Таким образом, операция должна быть показана для пациентов с нейроофтальмологическими жалобами и / или опухолями, затрагивающими оптический путь. Он также показан пациентам с апоплексией гипофиза, у которых развиваются нейроофтальмологические жалобы. В этих случаях операция является срочной. Пациенты с клинической картиной апоплексии гипофиза, которые не оперированы в течение нескольких дней, должны пройти новое нейроофтальмологическое исследование, даже в случаях с постоянной потерей зрения из-за некроза опухоли. Восстановление функции гипофиза происходит в 30-50% случаев. Losa и коллеги [27] сообщили об улучшении осей гонад, щитовидной железы и надпочечников у 32,8%, 41,6% и 35,7% соответственно и о послеоперационном ухудшении у 5,8%, 7,5% и 5,6% пациентов соответственно. Nomikos и соавторы [28] сообщили об улучшении осей гонад, щитовидной железы и надпочечников у 64,9%, 71,9% и 33,9% пациентов соответственно и о послеоперационном ухудшении у 2,1%, 4,5% и 1,5% пациентов соответственно. Транссфеноидальный подход, является основным хирургическим методом лечения, который имеет низкий уровень смертности при выполнении квалифицированными нейрохирургами [27]. Основные осложнения редки и включают ухудшение поля зрения (0,5-2,4%), ликворея (1,5-4,2%), поражение сонной артерии (0,4-1,4%), менингит (0,5-1,9%) и кровоизлияние (0,8-2,8). %). Транзиторный несахарный диабет может встречаться в 15% послеоперационном периоде, но его постоянная форма встречается реже (0,9-5%). Функцию гипофиза и нейроофтальмологическое исследование (измерение глазного дна и полей зрения) следует оценивать через 1-3 месяца после операции. Лечение гипопитуитаризма, проводить в соответствии с дефицитом гормонов гипофиза. Начиная с раннего послеоперационного периода и до оценки функции гипофиза, особое внимание следует уделять кортикотрофическим осям из-за риска недостаточности надпочечников. Оценка функции гипофиза должна проводиться через 1-3 месяца после операции с помощью уровней кортизола, свободного Т4, ИФР-I, пролактина, ЛГ, ФСГ, а у мужчин - тестостерона. У женщин в пременопаузе наличие менструальных циклов достаточно для оценки функции половых желез. Оценка степени резекции опухоли должна проводиться через три месяца после операции (3 месяца - это минимальное время для МРТ-диагностики, четко показывающей остаточную опухоль, с меньшей вероятностью неправильной

интерпретации послеоперационных изменений (например, остаточная ткань)).

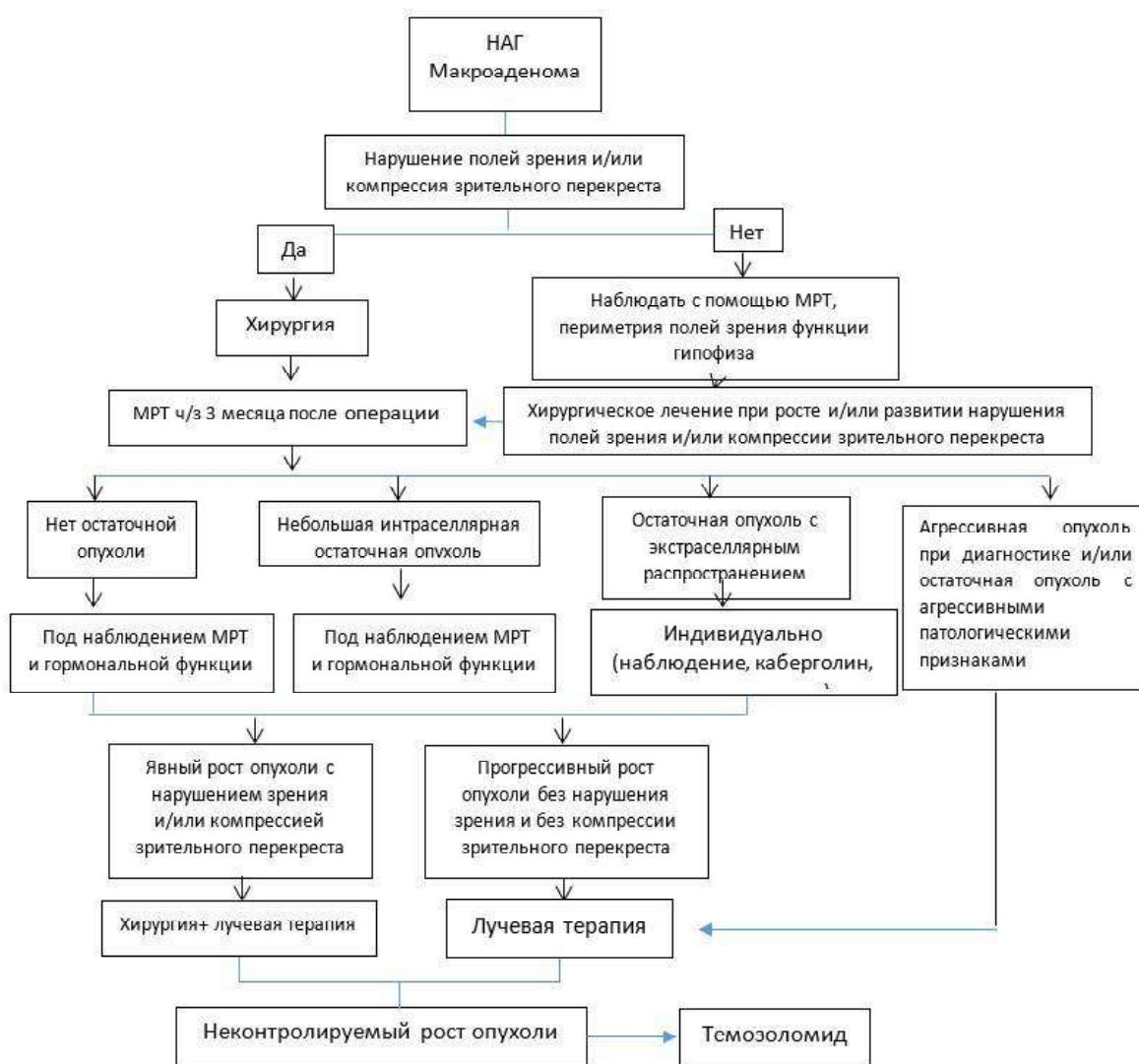
Радиотерапия. ЛТ использовалась, как дополнительное лечение к хирургии, чтобы уменьшить риск роста опухоли [47]. Доступны две формы ЛТ, обычная и стереотаксическая, которые могут быть фракционированы или в однократной дозе (радиохирургия).

Обычная ЛТ вводится во фракционированных дозах четыре-пять раз в неделю в течение четырех недель. Нет сомнений в эффективности радиотерапии при контроле опухоли. Однако, несмотря на его эффективность, нет единого мнения о систематическом применении РТ в послеоперационном периоде у пациентов с остаточной опухолью. Тем не менее, частота отрастания относительно высока, встречается примерно у 40-50% пациентов с остаточной опухолью при визуализации [26,33], с медленным ростом, которого часто недостаточно для определения клинических проявлений [51]. На сегодняшний день нет никаких маркеров, позволяющих идентифицировать, какие опухоли будут отрастать после операции, что затрудняет определение того, какие пациенты должны подвергаться облучению [40,50]. Таким образом, показания к ЛТ должны быть индивидуальными к каждому пациенту, принимая во внимание такие вопросы, как характеристика опухоли на МРТ при постановке диагноза, возраст, время удвоения опухоли, функция гипофиза и фертильность, потому что риск гипопитуитаризма из-за лучевой терапии высок и со временем растет. Littley и коллеги. [51] оценивали 165 пациентов, перенесших традиционную ЛТ; после пяти лет лечения частота дефицита гормона роста, гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), АКТГ и ТТГ составила 100%, 91%, 77% и 42% соответственно. При наблюдении различной чувствительности между клетками гипофиза состояние дефицита может быть непредсказуемым, что означает, что регулярная оценка полной функции гипофиза у пациентов, перенесших РТ, должна проводиться каждые 6 месяцев. Кроме того, через 20 лет могут появиться новые недостатки, что оправдывает долгосрочное наблюдение за функцией гипофиза [45]. Оценка гипопитуитаризма должна проводиться каждые 6 месяцев после ОТ у пациентов с сохраненной общей или частичной функцией гипофиза. В дополнение к повреждению гипофиза, существует риск невропатии зрительного нерва, особенно зрительного перекреста [44], нейрокогнитивной дисфункции [45] и, реже, возможной индукции других опухолей центральной нервной системы, особенно менингиомы, астроцитомы и глиомы [46]. Важно учитывать, что эти осложнения возникали в те моменты, когда лечение проводилось с использованием устаревших методов, а риск еще не был полностью установлен с помощью новых методов ЛТ. Таким образом, повышенная смертность от цереброваскулярных заболеваний, по-видимому, является многофакторной, включая прямое воздействие радиации на сосуды головного мозга, гипопитуитаризм и его лечение [47]. Поскольку риск цереброваскулярных заболеваний является долговременным эффектом, излучение, используемое в описанных случаях, было от более старой техники, когда части мозга получали до половины или трети общей дозы.

Медикаментозное лечение. Для лечения НАГ были изучены три класса препаратов: агонисты дофамина (АД), аналоги соматостатина (АС) и аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) [45]. Тем не менее, на сегодняшний день ни один из них обычно не используется или официально показан для лечения этих опухолей. АД были первым классом лекарств, используемых при лечении пролактином и соматотропином. Эти препараты воздействуют непосредственно на дофаминовый рецептор типа 2 (ДР 2), присутствующий в нормальной гипофизе

[46] и аденоме гипофиза [50,51]. Использование этого класса лекарств в лечении НАГ основано на наблюдении, что эти опухоли экспрессируют ДР 2 [43,44]. Обнадёживающие результаты были сообщены об эффективности каберголина (К) в контроле роста опухоли [45,46]. Хотя К не был включен в алгоритм лечения пациентов с НАГ, терапевтическая попытка может быть предпринята в соответствии с клиническим суждением в отдельных случаях с послеоперационной остаточной опухолью, особенно с экстраселлярным ростом. У этих пациентов небольшой рост может быть клинически значимым с точки зрения компрессионных эффектов. В этом контексте, К может быть предпринят до показания ЛТ для контроля роста опухоли, избегая побочных эффектов, связанных с облучением, особенно у пациентов с сохраненной функцией гипофиза. Эффективность К следует оценивать с помощью МРТ головного мозга (турецкое седло), которая может быть выполнена после 6 месяцев приема препарата в максимальной переносимой дозе. (Рис.1)

Рис 1. Алгоритм введения пациентов с НАГ.



Литература

1. Kadashev B.A. Pituitary adenomas: clinic, diagnosis, treatment. - 2011. - № 7 (5)

- 457-66.

2. Vax V.V. Inactive pituitary adenomas // Neuroendocrinology: Clinical essays. Edited by professor E.I. Marova. - Yaroslavl: DIA - press. - 2009. - №23 (5) - 625-38.

3. Dedov. I. I., Vax V.V. Clinical Neuroendocrinology - Moscow. - 2013. - №79 (4). - 447-56.

4. Vax V. V. Inactive pituitary tumors (IPT): the role of a tumor of suppressor genes in pathogenesis, morphological and functional features, clinical features, diagnosis and treatment: Moscow. - 2004. - № 54 (11). - 273-4.

5. Biryukova L.N. "Functional state of the hypothalamic-pituitary system in patients with various pituitary adenomas". Dissertation of candidate of medical science - Moscow. -1985. - (23). - 587-609.

6. Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas // J Clin Endocrinol Metab. - 2014. - №99 (12). - 23-33.

7. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. - 2009. - №23 (5). - 25-38.

8. Kosmorsky G.S., Dupps W.J. Jr, Drake R.L. Nonuniform pressure generation in the optic chiasm may explain bitemporal hemianopsia // Ophthalmology - 2008. - №115 (3). - 560-5.

9. Pereira-Neto A., Borba A.M., Mello P.A., Naves L.A., Araujo Jr A.S., Casulari L.A.. Mean intrasellar pressure, visual field, headache intensity and quality of life of patients with pituitary adenoma // Arq Neuropsiquiatr. - 2010. - №68 (3). - 350-4.

10. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors // Nat Rev Endocrinol. - 2011. - №7 (5). - 257-66.

11. Losa M., Mortini P., Barzaghi R., Ribotto P., Terreni M.R., Marzoli S.B. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence // J Neurosurg. - 2008. - №108 (3). - 525-32.

12. Fernandez-Balsells M.M., Murad M.H., Barwise A., Gallegos-Orozco J.F., Paul A., Lane M.A., Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis // J Clin Endocrinol Metab. - 2011. - №96 (4). - 905-12.

13. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. - 2011. - №96 (2). - 273-88.

14. Freda P.U., Beckers A.M., Katznelson L., Molitch M.E., Montori V.M., Post K.D. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. - 2011. - №96 (4). - 894-904.

15. Moraes A.B., Silva C.M., Vieira Neto L., Gadelha M.R. Giant prolactinomas: the therapeutic approach // Clin Endocrinol - 2013. - №79 (4) - 447-56.

16. Charmandari E., Nicolaidis N.C., Chrousos G.P.. Adrenal insufficiency // Lancet. - 2014. - №383 (9935). - 2152-67.

17. Boguszewski C.L., Lacerda C.S., Lacerda Filho L., Carvalho J.A., Boguszewski M.C. Reappraisal of serum insulin-like growth factor-I (IGF-1) measurement in the detection of isolated and combined growth hormone deficiency (GHD) during the transition period. // Arq Bras Endocrinol Metabol. - 2013. - № 57(9). - 709-16.

18. Molitch M.E., Clemmons D.R., Malozowski S., Merriam G.R., Vance M.L. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab - 2011. - №96 (6). - 587-609.

19. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a

community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clin Endocrinol.* - 2010. - №72 (3). - 377-82.

20. Molitch M.E., Cowen L., Stadiem R., Uihlein A., Naidich M., Russell E. Tumors invading the cavernous sinus that cause internal carotid artery compression are rarely pituitary adenomas // *Pituitary.* - 2012. - №15 (4). - 598-600.

21. Melmed S., Colao A., Barkan A., Molitch M., Grossman A.B., Kleinberg D. Guidelines for acromegaly management: an update // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2009. - №94 (5). - 1509-17.

22. O'Sullivan E.P., Woods C., Glynn N., Behan L.A., Crowley R., O'Kelly P. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naive nonfunctioning pituitary adenomas // *Clin Endocrinol.* - 2009. - №71 (5). - 709-14.

23. Kristof R.A., Wichers M., Haun D., Redel L., Klingmuller D., Schramm J. Peri-operative glucocorticoid replacement therapy in transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective controlled study // *Acta Neurochir (Wien).* - 2008. - №150 (4). - 29-35.

24. Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis // *Neuroendocrinology* - 2012. - №96 (4). - 333-42.

25. Noh TW, Jeong HJ, Lee MK, Kim TS, Kim SH, Lee EJ. Predicting recurrence of nonfunctioning pituitary adenomas // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2009. - №94 (11). - 406-13.

26. Jahangiri A, Wagner JR, Pekmezci M, Hiniker A, Chang EF, Kunwar S, et al. A comprehensive long-term retrospective analysis of silent corticotrophic adenomas vs hormone-negative adenomas. // *Neurosurgery.* - 2013. - №73 (1). - 8-17.

27. Lee CC, Kano H, Yang HC, Xu Z, Yen CP, Chung WY, et al. Initial Gamma Knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas // *J Neurosurgery.* - 2014. - №120 (3). - 647-54.

28. Tooze A, Gittoes NJ, Jones CA, Toogood AA. Neurocognitive consequences of surgery and radiotherapy for tumours of the pituitary // *Clin Endocrinol.* - 2009. - №70 (4). - 503-11.

29. Ayuk J, Stewart PM. Mortality following pituitary radiotherapy // *Pituitary.* - 2009. - №12(1). - 35-9.

30. Zueger T, Kirchner P, Herren C, Fischli S, Zwahlen M, Christ E, et al. Glucocorticoid replacement and mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2012 - №97 (10). - 38-42.

31. Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy // *J Neurooncol.* - 2014. - №117 (3). - №445-57.

32. Jagannathan J., Yen C.P., Pouratian N., Laws E.R., Sheehan J.P. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the Gamma Knife // *J Neurooncol.* - 2009. - №92 (3). - 345-56.

33. Colao A., Di Somma C., Pivonello R., Faggiano A., Lombardi G., Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas // *Endocr Relat Cancer.* - 2008. - №15 (4). - 905-15.

34. Neto L.V., Machado Ede O, Luque R.M., Taboada G.F., Marcondes J.B., Chimelli LM. Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association

between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* // 2009. - №94 (6). - 1931-7.

35. Vieira Neto L., Wildemberg L.E., Moraes A.B., Colli L.M., Kasuki L., Marques N.V., Dopamine receptor subtype 2 expression profile in nonfunctioning pituitary adenomas and in vivo response to cabergoline therapy // *Clin Endocrinol.* - 2015. - №82 (5). - 739-46.

36. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation // *N Engl J Med.* - 2007.- №356 (1). - 29-38.

37. Boguszewski C.L., dos Santos C.M., Sakamoto K.S., Marini L.C., de Souza A.M., Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas // *Pituitary.* - 2012 - №15 (1) - 44-9.

38. Vieira Neto L., Abucham J., Araujo L.A., Boguszewski C.L., Bronstein M.D., Czepielewski M., Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* - 2011. - №55 (2). - 91-105.

39. Taboada G.F., Luque R.M., Bastos W., Guimaraes R.F., Marcondes J.B., Chimelli L.M. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas // *Eur J Endocrinol* // 2007. - №156 (1). - 65-74.

40. Taboada G.F., Luque R.M., Neto L.V., Machado Ede O., Sbaffi B.C., Domingues R.C. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR // *Eur J Endocrinol.* - 2008. - №158 (3). - 295-303.

41. Vieira Neto L., Taboada G.F., Gadelha M.R. Somatostatin receptors subtypes 2 and 5, dopamine receptor type 2 expression and gsp status as predictors of octreotide LAR responsiveness in acromegaly // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* - 2008. - №52 (8). - 1288-95.

42. Vieira Neto L., Wildemberg L.E., Colli L.M., Kasuki L., Marques N.V., Moraes A.B. ZAC1 and SSTR2 are downregulated in non-functioning pituitary adenomas but not in somatotropinomas // *PloS one.* - 2013. - №8 (10) - 77-406.

43. Villano J.L., Seery T.E., Bressler L.R. Temozolomide in malignant gliomas: current use and future targets // *Cancer Chemother Pharmacol.* - 2009. - №64 (4). - 647-55.

44. Widhalm G., Wolfsberger S., Preusser M., Woehrer A., Kotter M.R., Czech T. O(6)-methylguanine DNA methyltransferase immunoexpression in nonfunctioning pituitary adenomas: are progressive tumors potential candidates for temozolomide treatment? // *Cancer.* - 2009. - №115 (5) - 1070-80.

45. Kasuki Jomori de Pinho L., Vieira Neto L., Armondi Wildemberg L.E., Gasparetto E.L., Marcondes J., de Almeida Nunes B. Low aryl hydrocarbon receptor-interacting protein expression is a better marker of invasiveness in somatotropinomas than Ki-67 and p53 // *Neuroendocrinology.* - 2011. - №94 (1). - 39-48.

46. Dubois S., Guyetant S., Menei P., Rodien P., Illouz F., Vielle B. Relevance of Ki-67 and prognostic factors for recurrence/progression of gonadotropic adenomas after first surgery // *Eur J Endocrinol.* - 2007. - №157 (2). - 141-7.

47. Gejman R., Swearingen B., Hedley-Whyte E.T. Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas // *Hum Pathol.* -

2008 - №39 (5). - 758-66.

48. Scheithauer B.W., Gaffey T.A., Lloyd R.V., Sebo T.J., Kovacs K.T., Horvath E. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas // Neurosurgery. - 2006. - №59 (2). - 341-53.

49. Widhalm G., Wolfsberger S., Preusser M., Fischer I., Woehrer A., Wunderer J. Residual nonfunctioning pituitary adenomas: prognostic value of MIB-1 labeling index for tumor progression // J Neurosurg. - 2009. - №111 (3). - 563-71.

50. Brochier S., Galland F., Kujas M., Parker F., Gaillard S., Raftopoulos C. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients // Eur J Endocrinol. - 2010. - №163 (2). -193-200.

51. Raappana A., Koivukangas J., Ebeling T., Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007 // J Clin Endocrinol Metab. - 2010. - №95 (9). - 4268-75.

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

МАХСУС СОН

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000