

«Утверждаю»

Проректор по науке и издательской



деятельности ГОУ «ТГМУ им. Абуали

ибни Сино», д.м.н., профессор

Мухаббатзода Дж.К.

2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино»

Диссертация «Состояние костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в Таджикистане» выполнена на кафедре эндокринологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

В период подготовки диссертации Музафарова Мехринигор Эмомхусайновна являлась докторантом PhD кафедры эндокринологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (2019-2022), работает ассистентом кафедры эндокринологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

В 2016 году окончила ТГМУ им. Абуали ибни Сино по специальности «Лечебное дело».

Академический транскрипт выдан 26.12.2022 года ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». Тема и научный руководитель были утверждены в 2019 году (протокол №3 от 01.07.2019 года).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, заслуженный деятель науки и техники РТ ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» Анварова Шакарчон Саидоромовна.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования: Сахарный диабет (СД) - 2 типа входит в число самых распространенных в мире хронических заболеваний, которое зачастую приводит к инвалидизации пациентов. Согласно данным Международной федерации диабета (IDF) в настоящее время в мире зарегистрировано 416 млн. человек больных диабетом. Причем, к 2040 г. прогнозируется рост числа пациентов до 642 млн. человек [Шестакова М. и др., 2017]. Тенденция к увеличению числа больных СД - 2 типа отмечается и в Республике Таджикистан (РТ). В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом, проблема остеопороза (ОП) у данного контингента больных в настоящее время является особенно актуальной. Между тем, ОП - это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящие к увеличению хрупкости костей и высокому риску переломов, частота которого повышается с возрастом. [Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis, 1993].

Метаболические изменения, возникающие при СД - 2 типа обусловленные относительной инсулиновой недостаточностью приводят к нарушению процессов ремоделирования костной ткани. В условиях относительной инсулинопении нарушается остеобластическая функция- происходит снижение выработки коллагена и щелочной фосфотазы остеобластами. [Дедов И.И., 2015; Мкртумян А. М., 2017; Нуруллина Г. М., 2018]

Анализ литературных данных свидетельствует, что если у пациентов с СД – 1 типа отмечается достоверное снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), приводящее в высокому риску переломов [Григорян О.Р., 2011; Бирюкова Е.В., 2012; Адамханова З.М., 2018] то у больных СД -

2 типа сведения о состоянии костной ткани и риске переломов являются противоречивыми [Молитвослова Н.А., 2013; Ялочкина Т.О. и др., 2017]. Однако, несмотря на ряд особенностей, общностью в изменениях костной системы при СД – 2 типа является тенденция к высокому риску переломов, свидетельствующее об ухудшении качества кости. По мнению ведущих диабетологов в Российской Федерации ОП у больных СД является недооцененным осложнением заболевания [Мкртумян А.М., 2017; Вербовая А. Ф., 2019]. Учитывая сложность и недостаточную изученность механизмов, лежащих в основе поражения костной ткани при сахарном диабете – 2 типа, что диктует необходимость поиска дополнительных факторов, играющих роль предикторов в данном процессе, запланировано настоящее исследование.

Вопросы ОП в РТ изучены недостаточно, проводимые в настоящее время эпидемиологические исследования с использованием модели FRAX, предполагают низкий риск остеопорозного перелома бедра в регионе. Исследования по изучению состояния костной системы у больных СД - 2 типа в РТ проводятся впервые.

По инициативе Российской ассоциации по остеопорозу и при поддержке Международного Фонда ОП в 2010 г. была проведена аудиторная оценка относительно вопросов ОП в 21 государстве Восточно-европейского и Центрально-азиатского регионов [Здоровье скелета. Проблемы и пути решения. Доклад Международного Фонда ОП, 2016], которая продемонстрировала, что проблема ОП в регионе недооценена правительствами и органами управления здравоохранением.

Одной из причин данной ситуации являлось отсутствие адекватных эпидемиологических данных и информации по социально-экономическим последствиям ОП. В тех странах, где имелись эпидемиологические данные, в частности, в Российской Федерации, они свидетельствовали о том, что ОП и вызванные им переломы несут серьезную нагрузку на

системы здравоохранения, и в будущем тяжесть проблемы будет только увеличиваться по мере старения населения стран и увеличения доли людей старше 50 лет [Мельниченко Г.А. и др. 2017]. Аудит также продемонстрировал отсутствие адекватной медицинской помощи жителям региона с переломами проксимального участка бедренной кости, проявлявшейся низким уровнем госпитализации и низкой оперативной активностью при этом виде перелома, что сопровождалось высокой летальностью, в некоторых российских городах достигавшей 45–52% в течение первого года после перелома [Schwartz A.V. et al. 2012]. Еще одной выявленной проблемой была низкая обеспеченность оборудованием, предназначенным для диагностики ОП: аппаратами двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA денситометрия), являющейся стандартной технологией диагностики остеопороза [Tanaka K. et al; 2015]. В заключении аудита было отмечено в качестве неотложной меры необходимость организовать в странах региона сбор качественной эпидемиологической информации по ОП в целом и по переломам, в частности. Также подчеркивалась необходимость широкомасштабных образовательных программ для врачей и разработки национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОП [Roman T. de Mettelinge et al; 2013]. Отмечая указанные рекомендации по необходимости уточнения эпидемиологической информации по ОП и отсутствию сведений в регионах высокой рождаемости, представляло интерес изучить состояние костной ткани у больных СД - 2 типа в РТ.

Личный вклад автора в проведенном исследовании

Автором лично выполнен весь объем клинических исследований, подготовлен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, разработан план исследования, самостоятельно проведена клиническая оценка состояния компенсации СД, наличие его осложнений, диагностика

остеопенического синдрома, денситометрические показатели, интерпретация маркеров костного метаболизма, проведена оценка и статистический анализ полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Теоретические, методологические и практические результаты исследования докладывались и были опубликованы на международных, республиканских, региональных, межвузовских, вузовских научно-практических конференциях, проводившихся как в Таджикистане, так и за его пределами в 2019-2022 гг.

В целом вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их реализации до обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Достоверность полученных результатов и положений, рассматриваемой диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (160 больных СД 2 типа в возрасте от 45 до 65 лет, длительностью диабета более 5 лет), а также 100 исследуемых, т.е. группа контроля без нарушения углеводного обмена. Среди обследованных больных СД 2 типа пациенты женского пола составили 110 (68,75%) женщин менопаузального периода и 50 (31,25%) мужчин, находившихся на госпитализации в эндокринологическом отделении ГМЦ №1 имени Ахмедова Карима. Собранный научный материал изучен в сопоставлении с клиническими методами обследования больных. При проведении исследования уровня концентрации глюкозы в крови натощак, а также в течении суток на фоне приема пищи применялся фотоколориметрический метод с использованием

фотоколориметров КФК-2 и КФК-2 российской фирмы «Vitel diagnostic». Также определяли уровень содержания в эритроцитах гликированного гемоглобина (HbA1c), который отражает уровень состояния углеводного метаболизма за последние 2-3 месяца. Исследования по определению показателей содержания в сывороточной крови кальция (общего и свободного), фосфора и ЩФ определяли с помощью прибора фотоколориметра КФК-3. Для определения уровня содержания фосфора в сывороточной крови применялся способ восстановления аскорбиновой кислоты с использованием 40% трихлоруксусной кислоты и 2,5% аммония молибденовокислого. Уровень концентрации щелочной фосфатазы определяли кинетическим способом с использованием анализатора Statfax-1900. Для исследования показателей Са и Р в суточной моче применялся биохимический способ с добавлением мурексида; оценка сывороточного уровня 25(OH)D3 методом иммунохеомлюминисцентного количественного анализа (in vitro). Для оценки состояния липидного обмена исследовались показатели концентрации в крови общего холестерина (ХС), уровень содержания в крови триглицеридов (ТГ), а также рассчитывался коэффициент атерогенности (КА) в сыворотке крови. Исследование проводилось ферментативными методами и определялись фотометрически при длине волны 500 нм.

С целью оценки состояния костного обмена у наблюдаемых больных изучались основные маркеры резорбции кости (в частности, С-терминальный телопептид сыворотки) и маркеры образования костей (а именно, остеокальцин). Данный анализ проводится иммуноферментным методом с использованием микропланшетного фотометра Statfax-2100.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, называемый по-другому как денситометрия, считается наиболее точным методом оценки плотности костной ткани. Для этого проводилось обследование в области поясничных позвонковых сегментов (L1-L4), в области проксимального участка бедренной кости, а также в области дистального участка костей

предплечья. Прочность исследуемой области кости определяется показателями минеральной плотности кости и выражается в г/см². Облучающая доза для больных составляла менее 75μЗв.

Клинический материал был подвергнут всестороннему анализу и оценке в зависимости от пола, возраста, уровня гликемического контроля и клинических проявлений СД 2 типа, проживающих в регионе высокой рождаемости. Проведена оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ), состояния фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма и Д-витаминного статуса больных. На каждого больного была заполнена индивидуальная клиническая карта. Клинические проявления СД 2 типа, показатели фосфорно-кальциевого обмена, уровень содержания витамина Д и параметры костного метаболизма в сыворотке крови (до лечения и через год после лечения).

Представленные в диссертационной работе Музафаровой М.Э. научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с целью и задачами работы. Статистическая обработка проводилась в соответствии с современными требованиями к анализу научных исследований.

Степень научной новизны результатов, представленных автором

Научная новизна диссертационной работы Музафаровой М.Э. не вызывает сомнений. Автору удалось впервые на достаточно большом клиническом материале с применением современных и высокоинформативных методов исследования, направленных на изучение особенностей клинического течения остеопоротических нарушений у больных СД 2 типа с учетом регионарных особенностей РТ, состояния их костной системы, изменений функциональных параметров костного

метаболизма и показателей фосфорно-кальциевого обмена, а также оценку эффективности комплексной терапии с учетом Д-витаминного статуса, представить ряд обоснованных научных заключений, которые можно трактовать как значимые научные результаты в области практической эндокринологии:

А) установлена прогностическая значимость фактора многоплодности (высокий паритет, низкий интергенетический интервал) в возникновении остеопенического синдрома;

Б) выявлена взаимосвязь остеопоротических изменений у мужчин СД 2 типа со снижением уровня свободного тестостерона в крови;

В) показана ведущая роль в патогенезе костных нарушений уровня гликемического контроля и «феномена метаболической памяти»;

Г) разработан алгоритм диагностики с учетом выявленных факторов риска костных изменений;

Д) на основе полученных результатов рекомендованы эффективные способы лечения и профилактики, направленные на длительную нормализацию гликемического контроля и процессы обмена костной ткани.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные пути их использования

Научное значение диссертационной работы Музафаровой М.Э. заключается в том, что в Таджикистане, характеризующегося многоплодностью у женщин с высоким паритетом и низким интергенетическим интервалом и у мужчин с низким содержанием свободного тестостерона часто на фоне декомпенсированного и субкомпенсированного сахарного диабета 2 типа выявляется снижение МПКТ, сопровождающееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена и изменением уровня маркеров костного метаболизма, что требует назначения комплексной терапии с включением диетического режима питания,

сахароснижающих препаратов и по показаниям остеотропных средств. Получен благотворный эффект, наряду с бисфосфонатами, впервые используемого в Республике препарата Деносумаб на фоне хорошего и удовлетворительного контроля гликемии.

Практическая значимость диссертационной работы находит свое отражение в своевременном выявлении остеопоротических нарушений у больных СД 2 типа, в важности учета пола, возраста, длительности диабета и менопаузы, а также и в необходимости своевременного проведения комплексной терапии с применением сахароснижающих препаратов в сочетании с остеотропными средствами.

Предложенные Музафаровой М.Э. научные положения и практические рекомендации внедрены в практику обследования и лечения больных СД 2 типа в эндокринологическом отделении ГМЦ №1 имени Ахмедова Карима, а также в учебную программу кафедры эндокринологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Практические рекомендации, предложенные автором, могут быть внедрены в лечебную и диагностическую деятельность других эндокринологических учреждений, занимающихся проблемами СД и остеопороза.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, среди которых 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ и 1 рационализаторское предложение, в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Список опубликованных работ по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

1. Музафарова М.Э. Минеральная плотность костной ткани у женщин сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе в регионе высокой рождаемости/ М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова// Ж. Вестник Авиценны <https://vestnik-avicenna.tj/upload/global/pdf/2021/2021-1/67-72.pdf>
2. Музафарова М.Э. Особенности лечения и профилактики больных сахарным диабетом 2 типа с остеопоротическими нарушениями в регионе с высокой рождаемостью./ М.Э. Музафарова// Ж. Здравосохранения Таджикистана. №4 (351), 2021, стр 55-59.
3. Музафарова М.Э. Показатели костного метаболизма у женщин больных сахарным диабетом 2 типа постменопаузального периода в регионе высокой рождаемости./ М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова// Ж. Авчи Зухал №4,2022, стр 77.
4. Музафарова М.Э. Хусусиятҳои минтакавии мушкилоти фарбеҳи дар Тоҷикистон, ҷораҳои пешгири ва муолиҷа./ М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова, Н.Ф. Ниязова.//Ж. Авчи Зухал №1, 2022 стр 121.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций

5. Музафарова М.Э. Протокол обследования больных сахарным диабетом 2 типа с обязательным объемом диагностических исследований на остеопенический синдром./ М.Э. Музафарова //Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе-2019, стр.69.
6. Музафарова М.Э. Взаимосвязь остеопенического синдрома с проявлениями диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа./ М.Э. Музафарова, Ш.С. Анварова, Б.С. Насырова //Материалы

международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе-2019, стр.30.

7. Музафарова М.Э. Состояние костной ткани у женщин постменопаузального периода с сахарным диабетом 2 типа и многоплодностью в анамнезе./ М.Э. Музафарова// Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе-2020, стр.615.

8. Музафарова М.Э. Влияние избыточной массы тела и ожирения на частоту развития диабетической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа». / М.Э. Музафарова// Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе-2020, стр.63.

9. Музафарова М.Э. Гендерные отличия при оценке денситометрических показателей состояния костного скелета у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости./ М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова // Материалы международной научно-практической конференции (68-ой годичной) посвященная «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе – 2020. стр 35.

10. Muzafarova M.E. Effective of complex therapy of osteopenic syndrome in patients with diabetes type 1/ M.E.Muzafarova, Z.A. Adamkhanova, B.S. Nasyrova// Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе-2020, стр.615.

11. Музафарова М.Э. К обоснованию необходимости исследования состояния костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе

высокой рождаемости. / М.Э. Музафарова// XVI научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе-2021. стр. 403

12. Музафарова М.Э. Новые подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа, осложненного остеопеническим синдромом в регионе высокой рождаемости./ М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова// Материалы международной научно-практической конференции (69-ой годичной), посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистани годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе-2021, стр.7-8.

13. Музафарова М.Э. Актуальные вопросы профилактики остеопороза у больных женщин сахарным диабетом 2 типа постменопаузального периода в регионе высокой рождаемости./ М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова// Материалы международной научно-практической конференции (69-ой годичной), посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистани годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе-2021, стр.8-9.

14. Музафарова М.Э. Наш опыт применения нового сахароснижающего препарата в терапии больных сахарным диабетом 2 типа./ М.Э. Музафарова, Н.Ш. Сафарова, Джумаева П.К.// Актуальные вопросы современных научных исследований. Душанбе 2022 г.

15. Музафарова М.Э. Факторы риска остеопенического синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости. / М.Э. Музафарова, Ш.С. Анварова, М.А. Пирматова.// Материалы 70 Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием. «Современная медицина: традиции и инновации». Душанбе -2022 г.

16. Muzafarova M.E. Prognosis of late complication of diabetes mellitus after suffering COVID-19/ M.E. Muzafarova, B.S. Nasyrova, M.S. Jaborova // Современная медицина и Фармацевтика: Новые подходы и актуальные исследования. Материалы 75-ой Международной научно-практической конференции студентов – медиков и молодых ученых. Самарканд, 2021 г. стр. 426-427.

Рационализаторское предложение

1. Способ комплексной оценки состояния костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости. / М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова// Рационализаторское предложение, удостоверение № 3487/ R975 от 14.11.2022.

Апробация работы

Материалы научной работы опубликованы: в сборниках и материалах ежегодных научно-практических конференций с международным участием ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», (Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)»). Душанбе-2019; Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе-2019; Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе-2020; Материалы международной научно-практической конференции (68-ой годичной) посвященная «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе – 2020; XVI научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных

ремесел (2019-2021)» Душанбе-2021; Материалы международной научно-практической конференции (69-ой годичной), посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистана годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе-2021; XVII научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященная «Актуальные вопросы современных научных исследований». Душанбе - 2022; Материалы 70 Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием. «Современная медицина: традиции и инновации». Душанбе -2022 г.) и 75-й Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых (Самарканд, 2021).

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой работа рекомендуется к защите.

Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 6D110102 – Эндокринология, подпункт 3.2. - «Гормоны, их биохимические и функциональные свойства. Методы исследования гормонов и их активности»; подпункт 3.7. – «Фундаментальные аспекты особенностей структуры, регуляции, развития и функционирования желез внутренней секреции и тканей, обладающих эндокринной функцией, при различных патологических состояниях организма»; подпункт 3.9. – «Разработка лабораторных и клинических методов диагностики и профилактики патологических состояний эндокринной системы и предрасположенности к эндокринным заболеваниям».

Таким образом, диссертационная работа **Музафаровой М.Э.** на тему **«Состояние костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в Таджикистане»** по специальности 6D1101102 – Эндокринология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Ш.С. Анваровой,

является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решены важные научные задачи - современные подходы к профилактике и терапии остеопоротических нарушений у больных СД 2 типа и оценка эффективности комплексного лечения с учетом регионарных особенностей РТ, что вносит существенный вклад в развитие данного направления исследования.

Диссертация «Состояние костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в Таджикистане» Музафаровой М.Э. рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора философии (PhD), доктора по специальности 6D110102 – Эндокринология.

Заключение принято на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

Присутствовало на заседании 20 человек.

Результаты голосования: «за» - 20, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №1 от «13» февраля 2023 г.

Председатель межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», д.м.н., доцент



Ё.У. Саидов

Секретарь, к.м.н.

Г.Н. Каримова

Рецензенты:

Профессор кафедры внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», д.м.н., заслуженный работник Таджикистана

У.Р.Расулов

Заведующая кафедрой эндокринологии ГОУ ИПО в СЗ РТ, к.м.н.

С.Дж. Касимова

