

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.

Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.

Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ,
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

2

ТАШКЕНТ – 2022

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Н. Абдуллаева (Ташкент), Ф.А. Акилов (Ташкент), Н.У. Арипова (Ташкент), Н.С. Атабеков (Ташкент), И.В. Бергер (Ташкент), А.А. Гайбуллаев (Ташкент), Г. Ахунов (Ташкент), М.В. Залялиева (Ташкент), Ш.Х. Зиядуллаев (Самарканд), С.И. Исмаилов (Ташкент), А.А. Исмаилова (Ташкент), Ф.И. Иноятова (Ташкент), А.Ш. Иноятов (Ташкент), М.Р. Рузыбакиева (Ташкент), М.Ю. Каримов (Ташкент), Р.Д. Курбанов (Ташкент), Э.И. Мусабаев (Ташкент), Д.А. Мусаходжаева (Ташкент), Ф.Г. Назиров (Ташкент), Ж.Е. Пахомова (Ташкент), Ж.А. Ризаев (Самарканд), У.Ю. Сабиров (Ташкент), Л.Н. Туйчиев (Ташкент), Т.Р. Хегай (Ташкент), К. Юсупалиев (Ташкент), А.Ф. Юсупов (Ташкент), З.Д. Рахманкулова (Ташкент)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.М. Гашникова (Новосибирск), Н.В. Ганковская (Москва), М. Мизоками (Япония), У.Б. Нурматов (Великобритания), Г.С. Нурписов (Казахстан), Г.С. Святова (Казахстан), И.Г. Козлов (Москва), Н.В. Колесникова (Краснодар), А.С. Симбирцев (Санкт-Петербург), Н.С. Татаурщикова (Москва), А.А. Тотолян (Санкт-Петербург), И.А. Тузанкина (Екатеринбург), Т.Г. Федоскова (Москва), М.Р. Хаитов (Москва), В.А. Черешнев (Екатеринбург), Э. Эйер (Франция)

Адрес редакции и издательства:

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы
обращаться по адресу:

**100060, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз
ответственному секретарю журнала
Тел. +998-71-207-08-17
Fax +998-71-207-08-23
E-mail: immunology2015@mail.ru
Internet: www.jtcmed.uz**

Журнал зарегистрирован Узбекским агентством по печати и информации 04.05.07, № 0255
ISSN 2091-5853 Индекс подписки 921.

Технический редактор Р.З. Сагидова
Верстка и компьютерная графика Д.К. Ашрапова

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов статей.

Сдано в набор 30.04.2022. Подписано в печать 15.05.2022.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times. Бумага «Бизнес». Тираж 60.
Усл. печ. л. 7,4. Уч. изд.л. 11,6.

Цена договорная.

Минитипография АН РУз
100047. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70.

СОДЕРЖАНИЕ

ПАТОГЕНЕЗ

Адилбекова Д.Б., Назарова М.Б., Шарофутдинов К.К. Морфофункциональное состояние печени потомства, рожденного в условиях хронического токсического гепатита у матери

Адилбекова Д.Б., Чориева З.Ю. Постнатальный морфогенез почек потомства в условиях хронической интоксикации материнского организма

Алимбекова Л.У., Сабирова Р.А., Турсунов Д.Х. Показатели антител печени при коррекции острого экспериментального панкреатита цитохромом с

Кенжаева Х.Х., Чиниева М.И. Изучение динамики морфоструктурных перестроек нефронов различных генераций при белковом гомеостазе в эксперименте

Рахматова М.Х., Махмудова З.Т., Талипов Р.Р., Пулатов А.А., Мадаминова М. Ш. Микробиоценоз в тонком и толстом кишечнике при различных видах вскармливания

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Рахимжонов А.А., Акбаров У.С., Ашунова Ф.К., Розумбетов Р.Ж., Петрова Т.А., Касимова М.С., Алимова Д.Б. Танго нервной и иммунной систем

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г., Муллабаева Г.У., Хасанов М.С., Абдураззаков Ж.О., Эшметов Ш.У., Эргашев Ф.Ф., Пулатова М.Т. Сравнительная оценка исходных данных пациентов, перенесших коронарное шунтирование, имевших и не имевших в анамнезе COVID-19

Аллазаров У.А., Исмаилов У.С., Бобоев К.Т., Мадатов К.А. Прогностическая возможность фактора некроза опухоли альфа при желчнокаменной болезни

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Исмаилов С.И., Абдукадырова Т.Ш. Амiodарон-ассоциированная тиреоидная дисфункция (обзор)

Кодиров А.Э., Зиядуллаев Ш.Х., Негматова Г.Ш., Сабирова Д.Ш., Камалов З.С., Рузикабиева М.Р. Полиморфизм генов, участвующих в иммунорегуляции и биосинтезе тиреоидных гормонов при диффузном токсическом зобе

CONTENTS

PATHOGENESIS

Adilbekova D.B., Nazarova M.B., Sharofutdinov K.K. Morphofunctional state of liver of offspring born under conditions of mother's chronic toxic hepatitis

Adilbekova D.B., Chorueva Z. Yu. Postnatal morphogenesis of offspring kidneys in conditions of chronic intoxication of the maternal organism

Alimbekova L.U., Sabirova R.A., Tursunov D.X. Indicators of liver antibodies in the correction of acute experimental pancreatitis with cytochrome c

Kenjaeva Kh.Kh., Chinieva M.I. Experimental study of the dynamics of morphostructural arrangements of nephrons of different generations during protein homeostasis in the experiment

Rakhmatova M.Kh., Makhmudova Z.T., Talipov R.R., Pulatov A.A., Madaminova M. Sh. Microbiocenosis in the small and large intestines at various types of feeding

IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

Aripova T.U., Ismailova A.A., Rakhimjonov A.A., Akbarov U.S., Ashurova F.K., Rozumbetov R.Zh., Petrova T.A., Kasimova M.S., Alimova D.B. Tango of nervous and immune systems

GENERAL DISEASES

Abdullaeva S.Ya., Nikishin A.G., Mullabaeva G.U., Khasanov M.S., Abdurazzakov Zh.O., Eshmetov Sh.U., Ergashev F.F., Pulatova M.T. Comparative assessment of baseline data, patients who underwent coronary bypass surgery, had and did not have a history of COVID-19

Allazarov U.A., Ismailov U.S., Boboev K.T., Madatov K.A. Prognostic possibility of tumor necrosis factor alpha in cholelithiasis

ENDOCRINOLOGY

Ismailov S.I., Abdukadyrova T.Sh. Amiodarone-associated thyroid dysfunction (review)

Kodirov A.E., Ziyadullaev Sh.Kh., Negmatova G.Sh., Sabirova D.Sh., Kamalov Z.S., Ruzibakieva M.R. Polymorphism of genes involved in immunoregulation and biosynthesis of thyroid hormones in diffuse toxic goiter

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Нишанова Ю.Х., Каримова Н.С., Ходжамова Г.А., Мусулмонов Ш.Р. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике глиальных опухолей головного мозга (обзор)

43

ПЕДИАТРИЯ

Кобилжонов Ш.Р., Миррахимова М.Х., Садуллаева Х.А. Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы у детей

51

Рахманкулова З.Ж., Ходжамова Н.К., Камалов З.С. Особенности состояния периферической крови у глубоко недоношенных детей

56

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Исанбаева Л.М. Факторы риска развития миомы матки и их ассоциации

61

Мусаходжаева Д.А., Джумаев К.Ч., Ешимбетова Г.З., Файзуллаева Н.Я., Азизова З.Ш. Клинико-анамнестическая характеристика беременных женщин с различным сроком гестации с подтвержденной коронавирусной инфекцией

63

СТОМАТОЛОГИЯ

Жабборова Ф.У., Исмаилова А.А. Современные методы диагностики местного иммунитета ротовой полости у больных с COVID-19

69

Ризаев Ж.А., Зиядуллаев Ш.Х., Хусанбаева Ф.А., Олимжонов Ф.Ж. Изучение факторов иммунитета полости рта у пациентов с хронической болезнью почек

71

ГЕМАТОЛОГИЯ

Бергер И.В., Махмудова А.Д. Первичные тромбоцитозы в практике врача-гематолога

76

Ибрагимов С.З. Наш опыт программной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей

80

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Ахмеджанова З.И., Жанабаева Г.У., Тулаганова Ф.М., Кдырбаева Ф.Р., Мулдабекова К.А. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов при псориазе (обзор)

82

Мавлянова Ш.З., Махсудов М.Р., Муминова С.Р. Роль колонизации условно-патогенных микроорганизмов семейства Micrococcaceae в патогенезе и клиническом течении кожных заболеваний

85

NEUROSURGERY

Nishanova Yu.Kh., Karimova N.S., Khodjamova G.A., Musulmonov Sh.R. Multiparametric magnetic resonance tomography in the diagnosis of glial brain tumors (review)

PEDIATRICS

Kobiljonova Sh.R., Mirrahimova M.X., Sadullayeva X.A. Prevalence and risk factors of bronchial asthma in children

Rakhmankulova Z.Zh., Khodjamova N.K., Kamalov Z.S. Features of the state of peripheral blood in deeply premature babies

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Isanbaeva L.M. Risk factors for uterine fibroids and their associations

Musakhodjaeva D.A., Dzhumayev K.Ch., Eshimbetova G.Z., Fayzullaeva N.Ya., Azizova Z.Sh. Clinical and anamnestic characteristics of pregnant women with different gestation periods with confirmed coronavirus infection

STOMATOLOGY

Jabborova F.U., Ismailova A.A. Modern methods for diagnostics of local oral immunity in patients with COVID-19

Rizaev Zh.A., Ziyadullaev Sh.Kh., Khusanbayeva F.A., Alimzhanova F.Zh. The study of oral immunity factors in patients with chronic kidney disease

HEMATOLOGY

Berger I.V., Makhmudova A.D. Primary thrombocytoses in the practice of a hematologist

Ibragimova S.Z. Our experience of programmed polychemotherapy of acute lymphoblastic leukemia in children

DERMATOVENEROLOGY

Akhmedzhanova Z.I., Zhanabayeva G.U., Tulyaganova F.M., Kdyrbaeva F.R., Muldabekova K.A. Disbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in psoriasis (review)

Mavlyanova Sh.Z., Makhsudov M.R., Muminova S.R. The role of colonization of conditionally pathogenic microorganisms of the Micrococcaceae family in the pathogenesis and clinical course of skin diseases

ВИРУСОЛОГИЯ

Заляalieva M.B., Рашидова Ф.М., Нурузова З.А., Абдукадырова М.У., Мирахмедова Н.Н. Показатели врождённого (лизоцим) и адаптивного (siga) иммунитета в слюне больных COVID-19

Набиева У.П., Агзамова Т.А., Хамидуллаева Н.А., Шадманова Н.А., Сабирзянова Л.Г., Рузибоев К.Ш. Иммунопатогенез COVID-19 и его связь с аутоиммунитетом (обзор)

Полатова Д.Ш., Наврузова В.С. Молекулярно-генетические особенности плоскоклеточной карциномы вульвы в зависимости от впч-статуса

Ризаев Ж.А., Ахророва М.Ш. Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта у больных COVID-19

Рузимуродов Н.Ф., Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Азизова З.Ш., Назиркулов О.М. Цитокиновый статус больных в зависимости от степени тяжести COVID-19

Хамдамов Б.З., Облокулов А.А., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Адылов Д.Г. Возможности исследования медиаторов воспаления как маркеров спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

VIROLOGY

Zalyalieva M.V., Rashidova F.M., Nuruzova Z.A., Abdukadyrova M.U., Mirakhmedova N.N. Indicators of congenital (lysozyme) and adaptive (siga) immunity in the saliva of COVID-19 patients

Nabieva U.P., Agzamova T.A., Khamidullayeva N.A., Shadmanova N.A., Sabirzyanova L.G., Ruziboev K.Sh. Immunopathogenesis of COVID-19 and its relation with autoimmunity (review)

Polatova D.Sh., Navruzova V.S. Molecular and genetic features of planocellular carcinoma of the vulva depending on the HPV status

Rizaev J.A. Akhrorova M.Sh. Morphological changes in the mucous membranes of the oral cavity in patients with COVID-19

Ruzimurodov N.F., Aripova T.U., Musakhodzhaeva D.A., Azizova Z.Sh., Nazirkulov O.M. Cytokine status of patients depending on the severity of COVID-19

Khamdamov B.Z., Oblokulov A.A., Ismailova A.A., Petrova T.A., Adylov D.G. Possibilities of studying inflammatory mediators as markers of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis of the liver of viral etiology

FOR THE AUTHORS' INFORMATION

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.441-008.6:615.224

АМИОДАРОН-АССОЦИИРОВАННАЯ ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Исмаилов С.И., Абдукадырова Т.Ш.

Ташкентский педиатрический медицинский институт,

Нукусский медицинский институт

XULOSA

Amiodaron bilan bog'liq qalqonsimon bez disfunktsiyasining (AIT) rivojlanishi har doim turli xil aritmiyalarning yomonlashishiga, qon aylanishining buzilishiga va bemorning ahvolidan yomonlashishiga olib keladi. AITning 1 va 2 turlarini, shuningdek aralash shaklni ajratish. 1 va 2 turdagi AIT uchun maxsus diagnostika mezonlari mavjud. AITning 1, 2 va aralash shakllarini differentsial diagnostika qilish uchun muhim sinov qalqonsimon bezni Doppler qon oqimi bilan ultratovush tekshiruv va ^{99m}Tc-sestaMIBI bilan skanerlashdir. Davolashning xususiyatlari AIT turiga, yurak-qon tomir tizimining holatiga, shuningdek aritmiya mavjudligi va tabiatiga qarab belgilanadi. Dori-darmonlarni davolash AIT turiga bog'liq va tireostatiklar yoki glyukokortikoidlar bilan amalga oshiriladi. AIT 1-toifa va aralash shaklda preparatni bekor qilish kerak, agar buning iloji bo'lmasa, tirotoksikozni davolash (radioyodoterapiya, tiroidektomiya). AITning 1 va 2 turlarida tirotoksikozni davolashda radioyod terapiyasining samaradorligi isbotlangan. Og'ir bemorlarda eutiroidizmga erishish uchun plazmaferes va tiroidektomiya qo'llaniladi.

Kalit so'zlar: Amiodaron, amiodaron bilan bog'liq qalqonsimon bez disfunktsiyasi, qalqonsimon bez, amiodaron tomonidan qo'zg'atilgan tirotoksikoz.

Amiodarone – это бензофураническое, богатое йодом лекарство, особенно эффективное в лечении суправентрикулярных аритмий, обычно назначаемое в дозе 200 мг/д.

Из-за высокого содержания йода (около 37% веса, с ежедневной скоростью диссоциации йода из препарата около 10%) и фармакологических свойств, препарат является причиной изменений в функциональных тестах щитовидной железы и может быть ответственным за развитие тиреоидной дисфункции.

Приблизительно у 15-20% амиодарон-леченых пациентов развивается тиреотоксикоз (amiodarone-induced thyrotoxicosis, AIT) или гипотиреоз (amiodarone-induced hypothyroidism, AIH).

Развивающийся тип тиреоидной дисфункции частично зависит от потребления йода, т.к. амио-

SUMMARY

The development of amiodarone-associated thyroid dysfunction (AIT) always leads to worsening of various arrhythmias, circulatory failure, and worsening of the patient's condition. Allocate 1 and 2 types of AIT, as well as a mixed form. There are specific diagnostic criteria for AIT types 1 and 2. An important test for the differential diagnosis of AIT types 1, 2 and mixed forms is an ultrasound examination of the thyroid gland with Doppler blood flow and scanning with ^{99m}Tc-sestaMIBI. Features of treatment are determined by the type of AIT, the state of the cardiovascular system, as well as the presence and nature of arrhythmias. Drug treatment depends on the type of AIT and is carried out with thyrostatics or glucocorticoids. With AIT type 1 and mixed form, drug withdrawal is necessary, if it is not possible, treatment of thyrotoxicosis (radioiodine therapy, thyroidectomy). The effectiveness of radioiodine therapy for the treatment of thyrotoxicosis in AIT types 1 and 2 has been proven. Plasmapheresis and thyroidectomy are used to achieve euthyroidism in severely ill patients.

Keywords: Amiodarone, amiodarone-associated thyroid dysfunction, thyroid gland, amiodarone-induced thyrotoxicosis.

дарон-индуцированный гипотиреоз чаще бывает в йодобеспеченных регионах, в то время как амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз чаще развивается в йоддефицитных регионах [15]. Оба эти состояния рано или поздно развиваются при лечении амиодароном в очевидно нормальной щитовидной железе или в железе с предшествующей патологией (узловой зоб, латентная болезнь Грейвса, хронический аутоиммунный тиреоидит) [15].

Не найдено специфических предикторов развития амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы [25], хотя принадлежность к женскому полу и наличие антител к ТПО указывают на возможность развития амиодарон-индуцированного гипотиреоза [1]. Большинство эутиреоидных пациентов, леченных амиодароном в дозе 200 мг/день,

оставались эутиреоидными даже при использовании больших доз (400 мг/день) [9]. Тем не менее, все леченные больные амиодароном претерпевали ранее (≤ 3 мес.) хроническое (> 3 мес.) изменения в тестах сыворотки щитовидной железы.

Эффекты амиодарона на тиреоидные гормоны заключаются:

- блокирует внутригипофизарную конверсию Т4 в Т3, блокирует конверсию Т4 в Т3 в периферических тканях, блокирует входение Т4 в клетки, блокирует связывание Т3 с рецепторами в тканях чувствительных к тиреоидным гормонам [9,34].

Огромные дозы, содержащиеся в амиодароне, повышают содержание неорганического йода в 40 раз и выделение с мочой йода до 15 тыс. мкг/сут. Щитовидная железа адаптируется к йодной перегрузке благодаря эффекту Вольф – Чайкова с помощью блокирования органификации йода и снижением уровня тиреоидных гормонов. Как следствие повышается уровень ТТГ в сыворотке. Кратковременное лечение амиодароном (400 мг/д в течение 3-х нед.) снижал продукцию Т4 и показатель метаболического клиренса Т4 [30]. Амиодарон также ингибирует внутриклеточный транспорт Т4, а также активность дейодиназы типа 2 в гипофизе, который приводит к снижению продукции Т3 и его связывание с рецептором гипофиза [24]. Все же этот гипофизарный эффект также проявляется в хронической стадии во время длительной терапии амиодароном и, следовательно, менее важен для изменений в уровне ТТГ, чем эффект Вольфа – Чайкова.

Увеличение концентрации сывороточного $rT3$ обычно значительно больше, чем снижение концентрации сывороточного Т3 [34]. В то время как амиодарон ингибирует активность D1 *in vivo*, этот эффект не был продемонстрирован *in vitro* для амиодарона, кроме как для его метаболитов [17].

Все эти изменения в сыворотке Т4, Т3 и $rT3$ отмечаются в начале лечения амиодароном и персистируют в течение длительного периода лечения. После лечения в течение 3-х месяцев лечения достигается устойчивое состояние с возвращением ТТГ сыворотки к базальным уровням [17]. Нормализация ТТГ, возможно, связана с увеличением скорости продукции Т4 и снижением скорости метаболического клиренса Т4 [9,34]. Изменения в продукции Т4 и скорости метаболизма преодолевают блокаду генерации Т3 и, таким образом, увеличивая уровень Т3 до нижней границы нормы [34].

Тенденция в снижении концентрации ТТГ сыворотки отмечалась при продолжающемся лечении и связана с кумулятивной дозой амиодарона [16,25,34]. Уровни ТТ4, FT4 и $rT3$ остаются на верхней границе нормы или слегка увеличиваются, а значит содержание Т3 сыворотки (биологически активного гормона) остаются на нижней границе нормы. Такой биохимический профиль пациентов, получающих амиодарон, считается эутиреоидным.

ФАРМАКОЛОГИЯ АМИОДАРОНА

Цитотоксичность щитовидной железы.

Амиодарон и его метаболиты оказывают на щитовидную железу цитотоксический эффект. Chiovato и соавт. [9] сообщили, что амиодарон обладает цитотоксическим эффектом на клетки щитовидной железы – свежеприготовленные человеческие фолликулы, которые захватывают и органифицируют йод, по сравнению с клетками FRTL-5 крыс, имеющими активную помпу йода, но не способны к органификации йода. В человеческих фолликулах щитовидной железы наступал лизис 50% тиреоидных клеток при меньших концентрациях амиодарона (200 ммоль/л), чем йодистый калий [9]. Цитотоксичность амиодарона в основном связана с его прямым действием на клетки щитовидной железы, хотя избыточный йод, выделяемый амиодароном, может вносить свой вклад в токсическое действие.

В экспериментах на крысах было показано, что применение амиодарона вызывает ультраструктурные изменения, указывающие на токсическое действие препарата на щитовидную железу, которое отчетливо видно только из избыточного йода [11]. Субклеточные нарушения при применении амиодарона отмечаются на других органах, таких как печень, легкие, кожа, сердце, роговица, периферические нервные волокна и кровяные лейкоциты. Изменения в тканях связано с длительным применением амиодарона. На собаках субклеточные изменения не наблюдались после однократного внутривенного введения больших доз амиодарона. Эти изменения появлялись после множественных инъекций в течение 1-й недели [31].

Эффект на аутоиммунитет в щитовидной железе. Эффект амиодарона на тиреоидную аутоиммунность является предметом споров. Йод может вызвать аутоиммунность в щитовидной железе у человека [4] и у животных [7,35]. Следовательно, избыточный йод, высвобожденный из амиодарона, может быть причиной аутоиммунитета. Большинство исследований указывают на то, что маловероятно появление аутоантител при применении амиодарона у пациентов, имевших негативный тест до лечения. Очень важно, что при амиодарон-индуцированном гипотиреозе у большинства пациентов циркулирующие аутоантитела выявлялись до лечения амиодароном [16,34].

Взаимодействие амиодарона и его метаболитов с рецепторами тиреоидных гормонов. Амиодарон ингибирует активность 1, 2 и 5 дейодиназ, а также индуцирует состояние, похожее на гипотиреоз, на уровне тканей. Это частично связано со снижением количества рецепторов катехоламинов [21,27], а также снижением эффекта Т3 на β -адренорецепторы [19]. Амиодарон не индуцирует любое функциональное уменьшение количества Т3 рецепторов [14]. Амиодарон не влияет на количество β -адренорецепторов у гипотиреоидных животных; тем не менее препарат ингибирует увеличение плотности рецепто-

ров после назначения ТЗ [19,33]. По-видимому, что для эффекта амиодарона на β -адренорецепторы требуются тиреоидные гормоны. Могут существовать различия в тканях и подтипах адренорецепторов. В коричневой жировой ткани тиреоидэктомизированных крыс амиодарон не блокировал позитивный эффект ТЗ на экспрессию β 1-адренорецепторов, оказывал противоположный эффект на количество β 3-адренорецепторов [18]. Desethylamiodarone (DEA) является главным метаболитом амиодарона. Период полувыведения амиодарона 40 ± 10 дней, а для DEA 50 ± 27 дней [16]. Это объясняет, почему после отмены амиодарона сам препарат и его метаболиты обнаруживаются в тканях в течение длительного времени. DEA может действовать как агонист и антагонист в зависимости от экспрессии тиреоидных гормонов в различных тканях.

Гипофизарно-тиреоидные функциональные тесты во время терапии амиодароном. Большинство эутиреоидных пациентов, начавших прием амиодарона, остаются эутиреоидными. Большое содержание йода в амиодароне увеличивает содержание неорганического йода в 40 раз и выделение с мочой йода до 15 тыс. мкг в сутки. Благодаря эффекту Вольфа – Чайкова щитовидная железа адаптируется к избытку йода, ингибируя органификацию и снижая продукцию тиреоидных гормонов. Краткосрочное лечение амиодароном (400 мг/д в течение 3-х нед.) снижало уровень тироксина (Т4) и его метаболический клиренс [9]. Амиодарон также ингибирует внутриклеточный транспорт дейодиназы 2-го типа в гипофизе, что приводит к снижению внутриклеточного трийодотиронина (Т3) [34]. Эти эффекты также проявляются при длительном применении амиодарона. Позднее щитовидная железа соскальзывает с Вольфа – Чайкова эффекта и это приводит к нормализации концентрации Т4 и ТТГ. При этом уровень общего Т4, свободного Т4 и реверсивного Т3 повышаются, в то время как общий Т3 и свободный Т3 сыворотки снижаются, связанной с ингибирующим эффектом амиодарона на печеночную дейодиназу типа 1 (D1) (2,11). Эти эффекты амиодарона наблюдаются в самом начале лечения и сохраняются в течение длительного периода лечения [6,17]. Сывороточные уровни общего Т4, свободного Т4 и реверсивного Т3 сохраняются у верхней границы референсных значений или слегка повышены. Уровень активного гормона Т3 сохраняются у нижней границы нормы. Эти показатели гормонов у пациентов принимающих амиодарон считаются эутиреоидными.

Амиодарон индуцированный гипотиреоз. У 5-26% пациентов, принимающих амиодарон может развиваться амиодарон индуцированный гипотиреоз – субклинический при уровне ТТГ выше референсных значений до 10 МЕ/л, или явный гипотиреоз при повышении уровня ТТГ > 10 МЕ/л. Это состояние может развиваться у людей с нормальной щитовидной железой или чаще всего развивается на фоне имею-

щегося аутоиммунного тиреоидита в регионах с достаточным обеспечением йода [2,4,25]. Симптомы гипотиреоза не отличаются от симптомов гипотиреоза другого происхождения. Но у этих больных может быть предрасположенность к жизнеугрожающим аритмиям или острой почечной недостаточности, которая снимается при назначении левотироксина.

Такой гипотиреоз легко лечится левотироксином и нет необходимости в отмене амиодарона. При этом тесты на функцию щитовидной железы должны повторяться каждые 4-6 месяцев и достаточно удерживать показатели свободного Т4 в пределах референсных значений, а ТТГ чуть выше референсных, но менее 10 МЕ/л [10]. Симптомы гипотиреоза у 50% пациентов, особенно без проявлений аутоиммунного тиреоидита, нормализуются через 3 месяца [5]. Беременным амиодарон назначается при отсутствии альтернативы. Гипотиреоз у беременных, связанный с приемом амиодарона, лечится так же, как и другие формы гипотиреоза [25].

Амиодарон индуцированный гипертиреоз. Амиодарон индуцированный гипертиреоз 1-го типа (АИГ 1) развивается у пациентов с имевшимся узловым зобом или болезнью Грейвса автономно функционирующей тканью щитовидной железы в ответ на йодную нагрузку [8]. Амиодарон-индуцированный гипертиреоз 2-го типа (АИГ 2) – деструктивный тиреоидит развивающийся на фоне нормальной щитовидной железы, который развивается в регионах с достаточным обеспечением йода [8]. Это наиболее часто встречающаяся форма АИГ [3]. При диагностике определяются повышенные уровни свТ3 и свТ4 при подавленном уровне ТТГ. Показатели тиреоидных гормонов выше при АИГ 2 [15]. Антитела к ТПО бывают повышены при АИГ 1 и негативные при АИГ 2 [15] хотя это не служит в целях диагностики. Использование в диагностических целях I131, имеет низкие диагностические возможности в дифференциальной диагностике между АИГ 1 и АИГ 2 [27].

Ультрасонография щитовидной железы может быстро оценить объем щитовидной железы, наличие узлов, эхогенность паренхимы и кровоснабжение. В диагностике АИГ УЗИ имеет низкую ценность. Цветной доплер обеспечивает не инвазивную оценку васкуляризации щитовидной железы в реальном времени [22]. Конечно же требуется определенный опыт работы оператора для того чтобы увидеть деструктивную природу АИГ2 отсутствие васкуляризации, несмотря на высокие уровни тиреоидных гормонов [8,33]. Диагноз АИГ 2 базируется на отсутствии зоба, пониженный захват радиоактивного йода в дефицитных для йода регионах, отсутствие гиперваскуляризации на цветном доплере, и в большинстве случаев негативных антител к щитовидной железе [8,33]. Отсутствуют антитела к рецепторам ТТГ.

АИГ может быть угрожающим состоянием т.к. может ухудшить сердечную патологию лежащую в основе. АИГ ассоциируется с повышенной заболева-

емостью и смертностью, особенно у престарелых пациентов с нарушенной левожелудочковой функцией [19-33]. Поэтому, требуется немедленное восстановление эутиреоза и как можно быстрее разрешить состояние тиреотоксикоза. Тиреотоксикоз может ускорить кардиальную дисфункцию даже у бессимптомных больных. Меньше всего это касается пациентов с малыми нарушениями кардиальной функции. Чаше это касается пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца (врожденными или постинфарктными болезнями или желудочковыми аритмиями). Тотальная тиреоидэктомия является лучшим выбором в быстром восстановлении эутиреоза у этой группы пациентов [18-28]. Лежащая в основе тяжелая кардиальная патология и длительная экспозиция к повышенным уровням тиреоидных гормонов может привести к дальнейшему нарушению сердечной функции и быть причиной повышенной смертности [20,29]; Быстрое восстановление эутиреоза с помощью операции может восстановить сердечную функцию в течение 2-х месяцев [12]. Плазмаферез может служить в качестве предоперационной подготовки [36].

ЛИТЕРАТУРА

- Ahmed S., Van Gelder I.C., Wiesfeld A.C.P. et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2011. – Vol. 75. – P. 388–394.
- Amico J.A., Richardson V., Alpert B., Klein I. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone // *Arch. Intern. Med.* – 1984. – Vol. 144. – P. 487–490.
- Balzano S., Sau F., Bartalena L. et al. Diagnosis of amiodarone-iodine-induced thyrotoxicosis (AIIT) associated with severe nonthyroidal illness // *J. Endocrinol. Invest.* – 1987. – Vol. 10. – P. 589–591.
- Batcher E.L., Tang X.C., Singh B.N. et al. SAFE-T Investigators: Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation // *Amer. J. Med.* – 2007. – Vol. 120. – P. 880–885.
- Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E., Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment // *J. Endocrinol. Invest.* – 2001. – Vol. 24. – P. 116–130.
- Benjamins S., Dullaart R.P.F., Sluiter W.J. et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment // *Europ. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 126. – P. 63–73.
- Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L. et al. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update // *J. Endocrinol. Invest.* – 2012. – Vol. 35. – P. 340–348.
- Bogazzi F. et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2007. – Vol. 67. – P. 533–537.
- Chiovato L., Martino E., Tonacchera M., Santini F., Lapi P., Mammoli C., Braverman L.E., Pinchera A. 1994 Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology* 134:2277–2282
- Harjai K, Licata A. Effects of Amiodarone on thyroid function // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 126. – P. 63–73.
- Hershman J.M., Nademanee K., Sugawara M. et al. Thyroxine and triiodothyronine kinetics in cardiac patients taking amiodarone // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. – 1986. – Vol. 111. – P. 193–199.
- Kaderli R.M., Fahrner R., Christ E.R. et al. Total thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis in the hyperthyroid state // *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* – 2016. – Vol. 124. – P. 45–48.
- Lambert M.J., Burger A.G., Galeazzi R.L., Engler D. Are selective increases in serum thyroxine (T4) due to iodinated inhibitors of T4 monodeiodination indicative of hyperthyroidism? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1982. – Vol. 55. – P. 1058–1065.
- Loy M., Perra E., Melis A. et al. Color-flow Doppler sonography in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Acta Radiol.* – 2007. – Vol. 48. – P. 628–634.
- Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E. The effects of amiodarone on the thyroid // *Endocrinol. Rev.* – 2001. – Vol. 22. – P. 240–254.
- Melmed S., Nademanee K., Reed A.W. et al. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1981. – Vol. 53. – P. 997–1001.
- Nademanee K., Singh B.N., Callahan B. et al. Amiodarone, thyroid indexes, and altered thyroid function: long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias // *Amer. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 58. – P. 981–986.
- O'Sullivan A.J., Lewis M., Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality // *Europ. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154. – P. 533–536.
- Pattison D.A., Westcott J., Lichtenstein M. et al. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Nucl. Med. Commun.* – 2015. – Vol. 36. – P. 356–362.
- Pierret C., Tourtier J.P., Pons Y. et al. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis: should surgery always be delayed for pre-operative medical preparation? // *J. Laryngol. Otol.* – 2012. – Vol. 126. – P. 701–705.
- Piga M., Cocco M.C., Serra A. et al. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Europ. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 423–429.
- Raghavan R.P., Taylor P.N., Bhake R. et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: an overview of UK management // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2012.

- Vol. 77. – P. 936-937.
23. Stott D.J. et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism // *New Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 2534-2544.
24. Swiglo B.A., Murad M.H., Schunemann H.J. et al. A case for clarity, consistency and helpfulness: State-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 666-673.
25. Tanda M.L., Piantanida E., Lai A. et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2008. – Vol. 69. – P. 812-818.
26. Theodoraki A., Vanderpump M.P.J. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2016. – Vol. 84. – P. 172-176.
27. Tomisti L. et al. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis // *J. Endocrinol. Invest.* – 2016. – Vol. 39. – P. 585-591.
28. Tomisti L., Del Re M., Bartalena L. et al. Effects of amiodarone, thyroid hormones and CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin metabolism: a review of the literature // *Endocrinol. Pract.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1043-1049.
29. Tomisti L., Materazzi G., Bartalena L. et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 3515-3521.
30. Trip M.D., Wiersinga W., Plomp T.A. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism // *Amer. J. Med.* – 1991. – Vol. 91. – P. 507-511.
31. Unger J., Lambert M., Jonckheer M.H., Denayer P. Amiodarone and the thyroid: pharmacological, toxic and therapeutic effects // *J. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 233. – P. 435-443.
32. Wang T.J., Evans J.C., Benjamin E.J. et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 977-982.
33. Yiu K.H., Jim M.H., Siu C.W. et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 109-114.
34. Yamazaki K., Mitsunashi T., Yamada E. et al. Amiodarone reversibly decreases sodium-iodide symporter mRNA expression at therapeutic concentrations and induces antioxidant responses at supraphysiological concentrations in cultured human thyroid follicles // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17. – P. 1189-1200.
35. Zhong B., Wang Y., Zhang G., Wang Z. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid // *Cardiology.* – 2016. – Vol. 134. – P. 366-371.
36. Zhu L., Zainudin S.B., Kaushik M. et al. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Endocrinol. Diab. Metab. Case Rep.* – 2016. – 2016. – P. 160039.

УДК: 616.441-008.63

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ И БИОСИНТЕЗЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

Кодиров А.Э.¹, Зиядуллаев Ш.Х.¹, Негматова Г.Ш.¹, Сабирова Д.Ш.¹, Камалов З.С.²,
Рузибакиева М.Р.²

¹Самаркандский государственный медицинский институт

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Kirish. Maqolada diffuz toksik bo'qoq patogenezida ishtirok etuvchi genlar polimorfizmi o'rtasidagi munosabatni tavsiflovchi adabiyotlar tahlili keltirilgan.

Asosiy qism: Diffuz toksik bo'qoq rivojlanishining muhim sabablaridan biri bo'lgan HLA va HLA bo'lma-gan immunoregulyator genlarning polimorfizmiga alohida e'tibor beriladi. Oxirgi guruhga CTLA4 va PTPN22

SUMMARY

Introduction. The article presents an analysis of the literature describing the relationship between the polymorphism of genes involved in the pathogenesis of diffuse toxic goiter.

Main part. Particular attention is paid to the polymorphism of HLA and non-HLA immunoregulatory genes. The last group includes CTLA4 and PTPN22