

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ
ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ШУШЛЯПІНА ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.39-053.2/5:616.14

**ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ
ЛІКУВАННЯ ПОСІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ
ПРЕ- ТА ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ**

14.01.14 – ендокринологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Науковий керівник доктор медичних наук, старший науковий співробітник **БУДРЕЙКО Олена Анатоліївна**, Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», заступник директора з наукової роботи

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **ЗЕЛІНСЬКА Наталія Борисівна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, завідувач відділу дитячої ендокринології

доктор медичних наук, професор **ХИЖНЯК Оксана Олегівна**, Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», завідувач відділу клінічної ендокринології та відділення вікової ендокринології.

Захист відбудеться « 17 » травня 2018 р. о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.564.01 при Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

Автореферат розісланий « 13 » квітня 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

Ж.А. Лещенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ожиріння є глобальною проблемою здоров'я у всьому світі, а його поширеність неухильно зростає як у дорослого, так і у дитячого населення. Наразі в Україні через недостатню діагностику цієї патології педіатрами, лікарями загальної практики та сімейними лікарями цей показник залишається низьким порівняно із країнами Європи, де частота ожиріння серед дітей коливається в межах 10-15 % (середній показник по Україні становить 1,3 % (Зелінська Н.Б., Руденко Н.Г., 2017). У переважній більшості (60 %) осіб, що страждають на ожиріння з дитячого віку, захворювання невинно прогресує та призводить до таких патологічних станів як підвищення кров'яного тиску, неалкогольна жирова хвороба печінки, дисліпідемія, порушення метаболізму глюкози та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, які, в свою чергу, значно збільшують кардіо-васкулярні ризики в дорослому житті та можуть бути причиною інвалідизації та смертності серед дорослого населення (Аверьянов А.П., Матюшева Н.Б., 2010).

Серед асоційованої з ожирінням патології все більшу увагу дослідників в останні роки привертають тиреопатії, які за частотою посідають перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні (Паньків В.І., 2011; Зелінська Н.Б., Ларін О.С., 2016). Найбільш частою формою серед патології щитоподібної залози (ЩЗ) залишається дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ), а тиреоїдної дисфункції – гіпотиреоз, як наслідок аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) (Олійник В.А., 2015; Генделека Г.Ф., 2016).

Тиреоїдні гормони відіграють значну роль у вуглеводному та ліпідному обміні, зокрема в регуляції загального обміну та термогенезу, в метаболізмі глюкози та окисленні ліпідів, а також регуляції апетиту (Мітченко О.І. і співавт., 2012). У низці робіт гіпотиреоз у дорослих розглядається як компонент метаболічного синдрому (Iwen K. A., 2013; Bougle D., 2014). Однак, це положення викликає сумніви у багатьох дослідників і стало предметом обговорення в науковій літературі (Garneron L., 2010; Eliakim A., 2012).

Також в останні роки доведено регулюючий вплив тиреоїдних гормонів на метаболізм гормонів жирової тканини, таких як адипонектин та лептин (Скрипник Н.В., Вацеба Т.С., 2011; Громнацька Н.Н., 2014).

В деяких роботах є докази того, що патологічні зміни функції ЩЗ, асоційовані з ожирінням, пов'язані з хронічним низькоінтенсивним запаленням (Biondi B., 2010; Radetti G., Longhi S., 2013). Чи відіграє таким чином ожиріння патогенетичну роль у формуванні аутоімунних процесів в ЩЗ, також залишається більшою мірою невивченим питанням.

До цього часу залишається спірним питання щодо лікування субклінічного гіпотиреозу (СГ) при ожирінні: чи потребують такі пацієнти лікування левотироксином або основна терапія повинна бути спрямована на нормалізацію маси тіла, а замісна терапія може виступати в якості додаткової.

Поряд з цим прояви тиреоїдної патології при ожирінні не завжди відповідають існуючим критеріям діагностики окремих тиреопатій – в багатьох дослідженнях у хворих підтверджено наявність гіпертиротропінемії без інших ознак ураження ЩЗ, підвищеного рівня антитиреоїдних антитіл без порушень морфофункціонального стану ЩЗ, патологічних змін структури ЩЗ без її збільшення та інших ознак ураження.

Таким чином, наукові дослідження останніх років, присвячені проблемі впливу ожиріння на структуру та функцію ЩЗ, у дітей та підлітків, в науковій літературі неоднозначні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної тематики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної Академії медичних наук України» та є фрагментом комплексної науково-дослідницької роботи: «Розробити технологію диференційованого лікування ускладненого перебігу ожиріння у дітей та підлітків» (№ держреєстрації 0114U001021), що виконувалась у 2014–2016 роках.

Мета і завдання дослідження. Мета – попередження ускладненого перебігу ожиріння у дітей шляхом визначення клінічних, метаболічних, гормональних факторів формування тиреопатій та удосконалення їх діагностики і лікування у хворих пре- і пубертатного віку.

Для реалізації поставленої мети вирішувалися такі завдання:

1. Визначити частоту тиреопатій у дітей з ожирінням в залежності від віку, статі та наявності інсулінорезистентності.
2. Визначити вікові та статеві особливості морфофункціонального стану щитоподібної залози у дітей та підлітків з ожирінням.
3. Дослідити вплив тиреоїдної регуляції на формування порушень вуглеводного та ліпідного обміну у дітей з ожирінням.
4. Оцінити особливості утворення антитіл щодо антигенів щитоподібної залози та його зв'язок з низькоінтенсивним запаленням у дітей та підлітків із ожирінням.
5. Обґрунтувати підходи до диференційної діагностики і лікування дітей з ожирінням та супутніми тиреопатіями.

Об'єкт дослідження – ожиріння у дітей та підлітків.

Предмет дослідження – дифузний нетоксичний зоб, автоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз, тиреоїдна регуляція, антитиреоїдні антитіла, інсулінорезистентність, вуглеводний обмін, ліпідний спектр крові, низькоінтенсивне запалення у хворих з ожирінням.

Методи дослідження: загальноклінічні – для оцінки фізичного та статевого розвитку, наявності ожиріння та патології ЩЗ (ДНЗ, АІТ, СГ); біохімічні – для оцінки вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові; імуноферментні – визначення рівнів імунореактивного інсуліну, тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного тироксину (вТ₄), вільного трийодтироніну (вТ₃), антитіл до тиреопероксидази (АтТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АтТГ), С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну 1β

(ІІ-1 β), інтерлейкіну 6 (ІІ-6); інструментальні – ультразвукове дослідження (УЗД); статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуальної задачі сучасної дитячої ендокринології – попередження ускладненого перебігу ожиріння у дітей шляхом виділення груп хворих з підвищеним ризиком розвитку тиреопатій на підставі визначення клінічних, метаболічних, гормональних факторів їх формування у хворих пре- і пубертатного віку.

У дисертаційній роботі отримано нові дані щодо структурно-функціонального стану ЩЗ у дітей з ожирінням різної статі та періоду статевого розвитку. Встановлено, що формування АІТ більш притаманне дівчатам та відбувається лише із початком статевого дозрівання, тоді як частота ДНЗ зростає із віком, досягаючи максимуму в пізньому пубертатному віці із достовірною перевагою у хлопців (33,3 % проти 14,3 % у дівчат).

Вперше виділено групу дітей, хворих на ожиріння з мінімальними змінами структури ЩЗ без наявності антитиреоїдних антитіл та збільшення її розмірів (МЗСЩЗ). Встановлено, що наявність МЗСЩЗ у третини хворих супроводжується помірним підвищенням ТТГ крові від 4,0 мМО/л до 10,0 мМО/л, у 60 % – проатерогенними змінами у ліпідному спектрі крові, у половини хворих – ознаками активності низькоінтенсивного запалення із підвищенням рівня СРП. Обґрунтовано необхідність ретельного моніторингу морфофункціонального стану ЩЗ у дітей з ожирінням та МЗСЩЗ через ризик формування АІТ внаслідок виявленої схожості супутніх гормонально-метаболічних порушень.

Встановлено, що гіпертиротропінемія виявляється у 24,7 % дітей з ожирінням, а її частота зменшується зі збільшенням ступеня статевої зрілості хворих. Вперше показано, що найбільш несприятливим для формування розладів тиреоїдної регуляції у дітей (ДНЗ, СГ, мінімальна тиреоїдна недостатність (МТН)) з ожирінням є препубертатний вік, надто у хлопців.

Доведено, що патологічні зміни ліпідного спектру крові у дітей з ожирінням тісно пов'язані з наявністю супутньої патології ЩЗ, а характер дисліпідемії залежить як від наявності тиреоїдної патології (передусім АІТ), так і від функціонального стану ЩЗ (наявності гіпотиреозу). У дітей з ожирінням виявлено гендерні відмінності зв'язків розладів тиреоїдної регуляції з метаболічними порушеннями, характерними для надлишкової маси тіла, а саме – у дівчат з ожирінням існує підвищений ризик поєднання МТН передусім з інсулінорезистентністю (ІР), а у хлопців – з атерогенно спрямованими змінами ліпідного спектру крові.

Вперше продемонстровано вплив низькоінтенсивного запалення на формування тиреопатій (передусім ДНЗ) у дітей з ожирінням, що характеризується гендерними відмінностями: у хлопців підвищений рівень СРБ асоційований переважно із розвитком ДНЗ, а у дівчат – з розвитком АІТ.

Практичне значення одержаних результатів. У роботі обґрунтовано необхідність постійного моніторингу стану ЩЗ у дітей, хворих на

ожиріння, особливо в препубертатному та ранньому пубертатному віці, що дозволяє проводити своєчасне лікування виявлених тиреопатій (зокрема ДНЗ та АІТ) і, таким чином, попереджати розвиток метаболічних порушень та інших негативних наслідків поєднання двох патологічних станів. Розроблений за результатами дослідження алгоритм діагностики та лікування дітей та підлітків з ожирінням і супутніми тиреопатіями відзначається комплексним і диференційованим підходом та дає змогу практичному лікарю більш ефективно здійснювати медичний супровід хворих з поєднаною патологією.

Розроблено та впроваджено в практику інформаційний лист «Діагностика тиреопатій при ожирінні у дітей препубертатного віку (6-9 років)», впровадження якого здійснювали у практику роботи лікувальних закладів Полтавської, Тернопільської, Хмельницької та Харківської областей.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним науковим дослідженням автора. Автор особисто проаналізувала дані сучасної літератури за темою наукової роботи, провела збір даних, клініко-анамнестичне та антропометричне обстеження хворих. Брала безпосередню участь в лікувальному процесі досліджуваних пацієнтів, аналізувала отримані дані. Автор самостійно провела статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, самостійно написала всі розділи дисертаційної роботи та наукові статті за темою дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати, отримані протягом виконання дослідження доповідались на з'їздах, конференціях та симпозіумах різного рівня, в тому числі на щорічних конгресах Європейського товариства дитячих ендокринологів ESPE (Париж, 2015; Барселона, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій досягненням та перспективам експериментальної і клінічної ендокринології «Чотирнадцяті Данилевські читання» (Харків, 2015); науково-практичній конференції, присвяченій віковим аспектам ендокринної патології (Харків, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (Харків, 2016); на науково-практичних конференціях молодих вчених з міжнародною участю, присвячених Дню науки (Харків, 2015, 2016, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з них 5 статей (2 – самостійні та 3 у співавторстві) у фахових наукових виданнях України (рекомендованих ДАК МОН України) та включених до міжнародних наукометричних баз, 1 інформаційний лист, 7 тез у наукових збірниках і матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів, з'їздів, конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 157 сторінках комп'ютерного тексту; складається із анотації, вступу, 6 розділів власних досліджень, в тому числі огляду літератури, розділу з описом дизайну дослідження, 4 розділів з аналізом результатів обстеження дітей з ожирінням, висновків, практичних рекомендацій, переліку

використаних літературних джерел, що містить 140 найменувань. Робота проілюстрована 21 таблицями та 17 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Відповідно до мети і завдань роботи обстежено 229 дітей, хворих на ожиріння (129 хлопців та 100 дівчат), віком 6-16 років. З них 182 дитини (106 хлопців та 76 дівчат), хворих на ожиріння у поєднанні з тиреопатією (ДНЗ та АІТ) та діти з МЗСЩЗ (які за даними УЗД мали неоднорідну структуру ЩЗ без збільшення об'єму та наявності підвищених АТТПО та АТТГ), 47 дітей з ожирінням без патології ЩЗ (26 хлопців та 21 дівчинка). Групою контролю було 30 дітей без ожиріння та патології ЩЗ (14 хлопчиків та 16 дівчат).

Обстеження осіб, залучених до дослідження, проводилось у відділенні ендокринології ДУ «ІОЗДП НАМН». Критерії включення – вік від 6 до 16 років, надлишок маси тіла за показником індексу маси тіла (ІМТ) вище 85-го перцентиля для відповідного віку та статі. Критерії виключення – супутні хронічні захворювання, в тому числі ендокринопатії.

Дизайн роботи складався з трьох етапів: 1) скринінг патології ЩЗ у дітей з ожирінням (ДНЗ, АІТ, МЗСЩЗ) – 229 осіб; 2) клінічне, інструментальне, імунологічне та біохімічне обстеження хворих з ожирінням різної статі та стадії статевого розвитку з метою визначення гормональних та метаболічних особливостей за наявності патології ЩЗ та порушення її функції; 3) обґрунтування підходів до лікування хворих з поєднаною патологією в залежності від виду патології ЩЗ, її функціонального стану, наявності інсулінорезистентності.

З урахуванням стадії статевого розвитку на момент обстеження дітей було розділено на три групи: 1) препубертат – діти віком 6-9 років, в яких були відсутні ознаки пубертату (45 хворих); 2) ранній пубертат – діти віком 10-13 років, рівень статевого розвитку яких відповідав II-III стадії (J. Tanner, 1966) (88 хворих); 3) власне пубертат – діти віком 14-16 років із рівнем статевого розвитку, що відповідає IV-V стадії за J. Tanner (96 хворих). Групи хворих були однорідними за віком і статтю.

В залежності від патології ЩЗ всіх дітей з ожирінням було розділено на групи: 1) діти з ожирінням та ДНЗ (96 хворих: 51 хлопець, 45 дівчат), 2) діти з ожирінням у поєднанні з АІТ (13 хворих: 6 хлопців, 7 дівчат), 3) діти з ожирінням без тиреопатії (94 хворих: 53 хлопців, 41 дівчина), 4) група дітей з МЗСЩЗ без наявності автоантитіл та збільшення об'єму самої залози (26 хворих: 19 хлопців, 7 дівчат). Групою контролю було 30 здорових дітей без соматичної патології (14 хлопців та 16 дівчат).

Також всіх хворих з ожирінням та тиреопатіями було поділено на три групи в залежності від функціонального стану ЩЗ, що визначався за співвідношенням ТТГ до вільного тироксину (вТ₄). I група – діти з нормальною функцією ЩЗ (88 хворих), в яких показник ТТГ/вТ₄ був менше за 0,19 умовних одиниць (ум.од.), II група – діти з МТН (42 хворих), в яких

ТТГ/вТ₄ складав від 0,19 до 0,29 ум.од., III група – діти з СГ (34 хворих), з ТТГ/вТ₄ понад 0,29 ум.од.

В залежності від обраної терапії дітей було поділено на дві групи: перша група – отримувала лише базову терапію (дієтотерапія, сірчанокисла магnezія, глюконат кальцію, вітаміни групи В, метіонін, мікроелементи, ЛФК), та друга група (з наявністю ІР), яка отримувала базову терапію у поєднанні з метформіном. При поєднанні ожиріння з ДНЗ до терапії додавались препарати калію йодиду у вікових дозах (згідно до Протоколом надання медичної допомоги дітям, хворим на зоб простий нетоксичний, 2006). У разі поєднання з АІТ лікування проводили згідно з Протоколом надання медичної допомоги дітям, хворим на хронічний автоімунний тиреоїдит (препарати левотироксину застосовувались за наявності гіпотиреозу (ТТГ понад 10,0 мМО/л та зниження вТ₄), або зі значним збільшенням об'єму ЩЗ (понад 30 % від верхньої межі норми для відповідного віку і статі).

Крім того при лікуванні дітей хворих на ожиріння у поєднанні з тиреопатіями враховували той факт, що наявність дефіциту селену в теперішній час розглядається як один з факторів розвитку і прогресування тиреопатій, які в свою чергу погіршують перебіг ожиріння. Тому до терапії АІТ додавали препарати селену (з 12 років в дозі 100 мкг/доб). При поєднанні ожиріння з МЗСЩЗ окрім основної терапії ожиріння також застосовували препарати селену (з 12 років в дозі 100 мкг/доб).

Лабораторні методи дослідження. Стан вуглеводного обміну у хворих з ожирінням аналізували уніфікованим глюкозооксидазним методом за допомогою комерційних наборів фірми "Генезис" (Світловодськ). Визначали рівень глюкози крові натще з наступним проведенням стандартного тесту толерантності до глюкози (навантаження глюкозою у дозі 1,75 г глюкози на кг маси тіла, але не більше 75 г, з визначенням глікемії натще та через 60 і 120 хвилин). Наявність ІР у хворих на ожиріння діагностували за умови рівня індексу НОМА-ІР понад 3,5 ум.од.

Коефіцієнт Рафальського (гіпоглікемічний коефіцієнт) – розраховували як співвідношення найнижчого рівня глюкози в крові в гіпоглікемічній фазі після одноразового навантаження глюкозою до рівня глюкози у крові натщесерце і його значення більше або дорівнює 1,1 розцінювали як ознаку відносної інсулінової недостатності.

Визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) проводили радіоімунологічним методом із використанням наборів фірм Immunotech ABeckman Coulter (Чехія).

Визначення концентрації ТТГ, вільних фракцій тиреоїдних гормонів (вТ₄ та вТ₃) проводили методом імуноферментного аналізу на фотометрі «Humareader» (Німеччина) за допомогою комерційних наборів фірми «Алкор Біо» (Санкт-Петербург).

Функціональний стан ЩЗ визначали як за рівнем ТТГ та тиреоїдних гормонів, так і за показником співвідношення ТТГ/вТ₄, що дозволило об'єктивізувати діагностику тиреоїдної дисфункції у підлітковому віці.

Еутиреоїдний стан діагностували за умови оптимального рівня ТТГ (1,2-2,5 мМО/л) та співвідношення ТТГ/вТ₄ до 0,19 ум.од., МТН – при ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/л та ТТГ/вТ₄ – від 0,19 до 0,29 ум.од., СГ – при ТТГ від 4,0 до 10,0 мМО/л та ТТГ/вТ₄ – понад 0,29 ум.од. (Сорокман Т.В., Пат. 47072А, UA, МКВ А61В10/00, G01N33/78, 2002).

Активність автоімунного процесу в ЩЗ оцінювали за показниками АтТПО і АтТГ, які визначали імуноферментним методом за допомогою наборів науково-виробничої лабораторії «Гранум» (Харків). Позитивним тест на наявність антитіл вважали за рівня АтТПО понад 30 МО/мл, а АтТГ – понад 100 МО/мл.

Вміст цитокінів в сироватці крові вимірювали кількісним сендвіч-методом імуноферментного аналізу з використанням набору ELISA для ІЛ-1β, ІЛ-6 (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), для СРП (виробництва фірми «DRG», США).

Також проводили дослідження ліпідного спектру крові: визначення рівня тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням наборів фірми «Corma Multi» (Польща), з розрахунком за стандартною методикою Фридвальда. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) оцінювали за формулою (ХС ЛПНЩ = ЗХС - ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ)) та ХС ЛПДНЩ – за формулою (ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2), коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою (КА = ХСЛПНЩ/ХС ЛПВЩ). Оцінку рівнів ліпідів у дітей та підлітків проводили за рекомендацією В.Г. Майданика (2002 р.).

Інструментальні методи дослідження. Стан ЩЗ визначали візуально-пальпаторним методом за методологією, рекомендованою ВООЗ (2001 р.). При проведенні УЗД оцінювали структуру та розмір ЩЗ за допомогою ультразвукового сканера «SLE-101 РС» лінійним датчиком 51 мм з частотою 7,5 МГц. Об'єм ЩЗ оцінювали згідно з нормативами, що запропоновані ВООЗ (2001), відповідно до площі поверхні тіла дитини, яка обстежується.

АІТ у підлітків діагностували відповідно до Протоколу надання медичної допомоги дітям, хворим на хронічний автоімунний тиреоїдит (2006).

Статистичні методи. Створення бази даних обстежених хворих та статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS17.0. За умови нормального розподілу дані приводили у вигляді середніх арифметичних значень (М) із середньоарифметичним відхиленням (σ) та середньою похибкою середньоарифметичного (m), за відсутності нормального розподілу даних у ряді наведено показники медіани та квартилів Me [Lq;Uq]. Для порівняння середніх значень в двох незалежних групах використовували t-критерій Ст'юдента, в трьох та більше групах – ANOVA. Взаємозв'язок між двома ознаками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнту Пірсона, r. Критичний рівень значущості (p) для перевірки

статистичних гіпотез при порівнянні груп приймали рівним 0,05 ($p < 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз результатів показав, що більш ніж у третини дітей з ожирінням за даними УЗД мають місце зміни структури ЩЗ, які залежні від статі та віку пацієнта. Найчастіше виявляли зниження ехогенності паренхіми залози – в 36 %, та неоднорідність її ехоструктури – в 35,2 % (майже з однаковою частотою як у хлопців (37,8 і 33,5 %), так і у дівчат (33,8 і 37,5 % відповідно). Частота неоднорідності структури ЩЗ з віком суттєво не змінювалась (від 41,3 % в препубертаті до 35,2 % в період власне пубертату, $p > 0,05$), однак за віком найбільш уразливими виявились діти в періоді препубертату (6-9 років), надто хлопці, серед яких спостерігали найбільший відсоток як зниження ехогенності – в 50,0 %, так і наявності неоднорідності структури ЩЗ – в 47,8 %. Ущільнення капсули також спостерігали у незначній частині обстежуваних – в 27,5% (переважно в 30,6 % дівчат проти 25,0 % в хлопців), але цей симптом був більш характерним для дітей пубертатного віку (27,5 % у періоді раннього пубертату та 29,4 % у власне пубертаті порівняно з 10,9 % в препубертатному віці, $p < 0,05$), як у хлопців (21,4 та 19,4 % проти 9,3 %, $p < 0,05$), так і у дівчат (27,5 та 29,4 % проти 13,0 %, $p < 0,05$).

У дітей з ожирінням, які мали супутній ДНЗ максимально уразливою була група хворих періоду раннього пубертату. Ущільнення капсули тут спостерігали з великим відсотком як у хлопців – 70,0 %, так і у дівчат – 80,0 %. Неоднорідність структури (з перевагою у хлопців – 36,3 % проти 18,1 % у дівчат), та зниження ехогенності (однаково у хлопців та дівчат – по 40,0 %). З віком частота ущільнення капсули та неоднорідність структури ЩЗ зменшувалась, а зниження ехогенності – суттєво не змінювалось.

Найбільш суттєві зміни за даними УЗД при МЗСЩЗ припадали також на період препубертату: зниження ехогенності – в 71,4 % (з перевагою у дівчат – 66,7 % проти 27,2 % – у хлопців), так і ущільнення капсули – в 57,1 % (у 66,7 % дівчат проти 50 % хлопців). Але, на відміну від ущільнення капсули, частота якої з віком зменшувалась, як у дівчат, так і у хлопців (до 33,3 %), зниження ехогенності у хлопців з віком значно збільшувалось – до 83,3 %.

При АІТ, було виявлено характерні для цієї патології зміни структури ЩЗ, а саме найчастіше – неоднорідність структури (з великим відсотком у дівчат та хлопців – 87,5 та 75,0 %, відповідно), яка суттєвих змін за віком не мала. Ущільнення капсули залози також було з однаковою частотою у дівчат та хлопців (37,5 %). Частота зниження ехогенності зростала з віком хворих, та була максимальною у дівчат в періоді власне пубертату – 50,0 %.

Отже серед хворих на ожиріння з МЗСЩЗ без збільшення її розмірів у половини обстежених неоднорідність структури поєднується зі зниженням ехогенності та ущільненням капсули, частота яких найбільшою є в препубертатному віці, поступово знижуючись із віком та ступенем статевої зрілості. При цьому для дівчат більш характерним є ущільнення капсули, а для хлопців – зниження ехогенності.

Таким чином, продемонстровано, що більш ніж у третини дітей з ожирінням за даними УЗД мають місце зміни у структурі ЩЗ, залежні від статі та віку пацієнта, та з віком мають тенденцію до зниження. При цьому найбільш уразливою віковою категорією є хлопці періоду препубертату (6-9 років), та дівчата раннього та власне пубертату.

Особливості функціонального стану ЩЗ у дітей з ожирінням в залежності від їх статі, наявності тиреопатії та її виду. Аналіз вікових особливостей гормонального тиреоїдного статусу в дітей з ожирінням показав, що зі збільшенням віку, ступеня статевої зрілості, рівень ТТГ достовірно знижувався і виявився найбільшим в групах хворих, віком 6-9 років (2,3 [1,7;3,5] мМО/мл) і 11-13 років (2,7 [1,9;3,6] мМО/мл) порівняно з показником вікової групи 14-16 років (1,9 [1,2;2,9] мМО/мл, $p < 0,05$) – як у хлопців, так і у дівчат.

Ці результати підтверджувались частотою підвищеного рівня ТТГ (4,0-10,0 мМО/мл), яка ставала менше зі збільшенням віку хворих – від 26,0 % серед дітей препубертатного віку (зокрема у хлопців проти дівчат) до 16,6 % в групі пацієнтів раннього пубертатного віку та до 12,2 % в групі хворих пубертатного віку без суттєвих відмінностей за статтю (рис. 1).

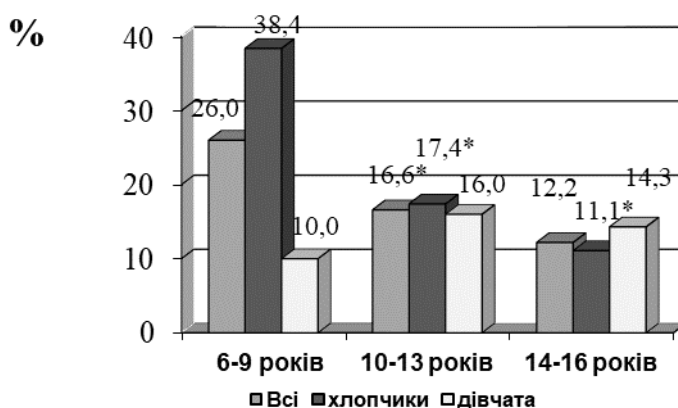


Рис. 1. Частота СГ у дітей з ожирінням різного віку і статі:

* – достовірність відмінності з показником групи хворих, віком 6-9 років ($p < 0,05$).

Величини індексу ТТГ/вТ₄ також були меншими в дітей, віком 14-16 років – 0,13 [0,08;0,18] ум.од. ніж в групі віком 6-9 років – 0,18 [0,13;0,27] ум.од. та в групі хворих віком 11-13 років 0,17 [0,14;0,27] ум.од., $p < 0,05$.

Достовірних відмінностей рівнів тиреоїдних гормонів в дітей з ожирінням різного віку виявлено не було як в цілому по групі, так і між хлопцями та дівчатами. Зокрема в пубертатному віці (в групах 10-13 років та 14-16 років) рівень вТ₄ не відрізнявся у дівчат (15,4 [12,6;17,8] та 16,6 [14,3;19,0] пмоль/л), та в хлопців відповідного віку (14,5 [13,3;16,2]) та 15,0 [12,5;17,6] пмоль/л).

Частота МТН також найчастіше виявлялась в препубертатному віці – 36,3 % (з перевагою у дівчат – 44,4 % проти 30,8 % у хлопців) поступово зменшуючись до 16,7 % в хворих раннього пубертатного віку та до 20,5 % – пубертатного віку, незалежно від статі.

Подальший індивідуальний аналіз статевих та вікових особливостей частоти патологічних змін індексу ТТГ/вТ₄ підтвердив зменшення частоти МТН та СГ зі збільшенням ступеня статевої зрілості: найчастіше прояви МТН та СГ виявляли в групі хворих препубертатного віку (в 27,2 та 18,1 % випадків відповідно) та раннього пубертатного віку (22,9 та 19,5 % відповідно) порівняно з групою хворих 14-16 років (13,4 та 8,9 % відповідно, $p < 0,05$).

При аналізі частоти порушень функції ЩЗ за статтю відсоток МТН у дітей препубертатного віку був однаковим серед дівчат і хлопців – 27,2 %, але у періоді раннього пубертату у хлопців цей відсоток залишався майже не змінним (26,0 %), в той час як у дівчат стає значно нижчим – 19,5 %. В обох групах дітей частота МТН продовжує знижуватися та залишалась найменшою у періоді власне пубертату: до 16,6 % у хлопців проти 5,2 % у дівчат ($p < 0,05$).

Частота гіпотиреозу була найвищою серед дітей з ожирінням препубертатного та раннього пубертатного віку (18,1 та 19,5 % відповідно), знижуючись в групі хворих, віком 14-16 років до 8,9 % ($p < 0,05$). На відміну від МТН, СГ частіше спостерігався у хлопців препубертату – в 22,7 % та у 21,9 % дівчат раннього пубертату. У хлопців частота СГ з віком мала тенденцію до поступового зниження до 17,3 % у ранньому пубертаті та до 6,2 % в періоді власне пубертату, в той час, як у дівчат найнижчою частота СГ була в препубертаті – 13,6 %, максимально зростала в ранньому пубертатному віці – 21,9 % та знижувалась у періоді власне пубертату – до 15,7 %.

Таким чином, прояви порушення тиреоїдної функції у дітей з ожирінням найбільш виразними є в препубертаті та ранньому пубертаті, найбільшою мірою у хлопців віком 6-9 років, в половини з яких виявляється МТН та СГ, що потребує особливої уваги до цієї когорти пацієнтів під час диспансерного спостереження.

Індивідуальний аналіз показників ТТГ у дітей з ожирінням підтвердив підвищену частоту його високих рівнів (ТТГ від 4,0 до 10,0 мМО/мл) у хворих з АІТ (30,0 %) порівняно з іншими групами обстежених (з ДНЗ – у 20,0 %, МЗСЩЗ – у 15,8 %, без патології ЩЗ – у 13,0 %). Однак, помірно підвищені рівні ТТГ (від 3,5 до 4,0 мкМО/мл) виявляли практично з однаковою частотою як серед хворих на АІТ (40,0 %), так і серед пацієнтів з МЗСЩЗ без інших ознак АІТ (36,8 %).

Наявність МТН було виявлено у всіх групах хворих, однак при більш детальному аналізі також її частота була більшою у групах з АІТ та МЗСЩЗ – по 33,3 %.

Вікові та статеві особливості тиреопатій у дітей з ожирінням. Найбільш частою патологією ЩЗ у дітей з ожирінням було виявлено

ДНЗ I ступеню – в 40,8 %, який у періоді препубертату та власне пубертату переважав серед дівчат, ніж серед хлопців, натомість у періоді раннього пубертату цю патологію зі значним відсотком спостерігали частіше серед хлопців. Наступною за частотою спостерігали МЗСЩЗ – в 18 %, які було виявлено з однаковою частотою у всіх вікових категоріях дівчат і хлопців (з перевагою у хлопців періоду власне пубертату). ДНЗ II ступеню (5,8 %) в незначному відсотку спостерігали у періоді препубертату та власне пубертату, і частіше зустрічали у дівчат в ранньому пубертаті.

Зв'язок порушень вуглеводного обміну з функціональним станом ЩЗ у дітей з ожирінням. Встановлено, що ПГН мала місце у 5,2 % дітей з ожирінням, дещо частіше у дівчат, ніж у хлопців (6,1 % проти 4,6 %; $p > 0,05$), ознак порушення толерантності до глюкози та цукрового діабету серед обстежених виявлено не було. ІР серед дітей з ожирінням та тиреопатією виявлялась значно частіше ніж без патології ЩЗ (48,4 % та 39,9 % відповідно), без суттєвих відмінностей за статтю.

Аналіз наявності дизглікемії в залежності від наявності порушень функціонального стану ЩЗ показав, що ПГН діагностували з однаковою частотою як у дітей з МТН, так і в групі без порушень функції ЩЗ (6,4 %), а серед хворих з СГ таких порушень не виявлено. При цьому за умови наявності МТН ПГН виявили у тільки у дівчат (6,4 %), що підтверджували наявністю в цій групі слабкого позитивного кореляційного зв'язку між величиною ТТГ/вТ₄ та ПГН у дівчат на відміну від хлопців ($r = 0,152$; $p = 0,05$ та $r = 0,019$; $p > 0,05$ відповідно).

Ознаки порушення другої фази секреції інсуліну за коефіцієнтом Рафальського найчастіше виявляли серед хворих з МТН (61,2 %) порівняно з відповідним показником у дітей без порушення функції (54,2 %) та з СГ (35,7 %). При цьому частота підвищення коефіцієнту Рафальського була однаковою у дівчат як з МТН (66,7 % проти 57,9 % у хлопців відповідної групи), так і без порушень тиреоїдної регуляції (58,5 % у дівчат і у 54,2 % хлопців цієї групи). В групі з СГ частота підвищення коефіцієнту Рафальського виявилась найнижчою, зокрема у 40,0 % хлопців та у 30,7 % дівчат.

Стан гіперінсулінемії (за показником ІРІ) у дітей з ожирінням був пов'язаний з порушеннями функціонального стану ЩЗ і виявився вищим в групі з МТН ($22,7 \pm 15,4$) мкМО/мл та СГ ($19,5 \pm 11,2$) мкМО/мл порівняно з відповідним показником у хворих без порушень функції ЩЗ – ($18,2 \pm 9,6$) мкМО/мл, $p > 0,05$. Це підтверджувалось даними кореляційного аналізу, а саме наявністю слабкого позитивного зв'язку рівня ТТГ/вТ₄ з ІРІ ($r = 0,231$; $p = 0,02$) та НОМА-ІР ($r = 0,243$; $p = 0,01$), передусім за рахунок ТТГ (з ІРІ ($r = 0,235$; $p = 0,01$), з НОМА-ІР ($r = 0,250$; $p = 0,005$)) в цілому по групі.

Частота ІР за показником НОМА-ІР також була однаковою при МТН (55,2 %) порівняно з відповідним показником у дітей з СГ (48,1 %) та без порушень функції (51,3 %). Однак частота гіперінсулінемії збільшувалась зі збільшенням виразності тиреоїдного дефіциту (від 41,0 % у дітей з

нормальною функцією ЩЗ до 44,8 % у хворих з МТН та до 48,1 % у хворих з СГ).

Наявність ІР у дітей з ожирінням мала вплив лише на розвиток АІТ, частота якого серед хворих із зниженою чутливістю до інсуліну була в п'ять разів вищою ніж в групі пацієнтів без ІР (13,7 % проти 2,6 % відповідно, $p < 0,05$), як у дівчат (у 12,8 % проти 6,4 %; $p < 0,05$), так і у хлопців, в яких АІТ діагностовано лише за наявності ІР (у 14,3 %) (рис. 2).

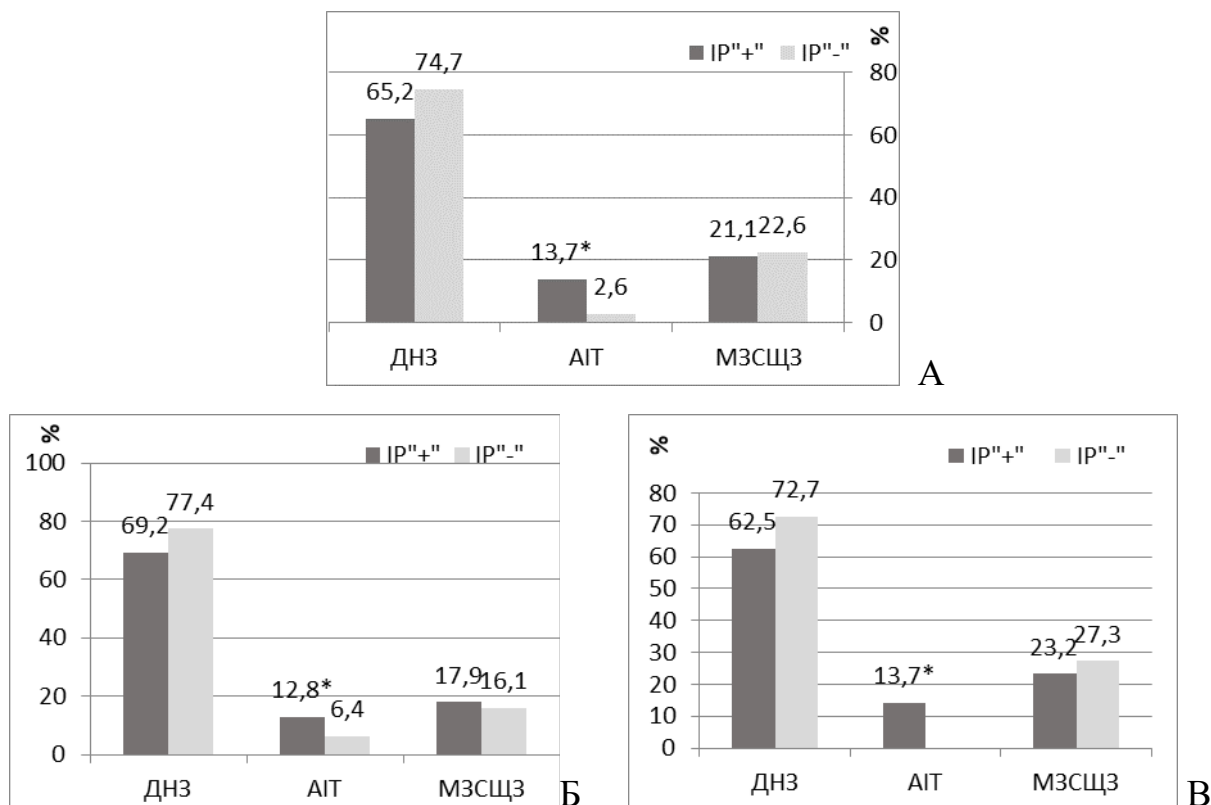


Рис. 2. Частота тиреопатій у дітей з ожирінням і наявністю ІР:

А – всі хворі;

Б – дівчата;

В – хлопці;

ІР «+» – наявність інсулінорезистентності

ІР «-» – відсутність інсулінорезистентності

* – достовірність відмінностей групи ІР «+» порівняно з групою ІР «-» ($p < 0,05$).

Частота ДНЗ та МЗСЦЗ достовірно не відрізнялась в залежності від характеру чутливості до інсуліну.

Частота СГ із ТТГ від 4,0 до 10,0 мкМО/мл суттєво не залежала від наявності ІР та була нижчою в групі пацієнтів без ознак ураження ЩЗ (13,3 % в групі ІР «+» та 20,0 % в групі ІР «-») порівняно з групою дітей з ожирінням та супутніми тиреопатіями (26,7 % в групі ІР «+» та 29,2 % в групі ІР «-»), що пояснювалось значною частотою підвищення ТТГ серед хворих на АІТ (50,0 % в групі ІР «+») та із ознаками МЗСЦЗ (у 53,3 % в групі ІР «-»). Серед хворих на ожиріння та ДНЗ відмінностей у частоті СГ в

залежності від наявності ІР не виявлено (27,3 % в групі ІР «+» та 25,0 % в групі ІР «-»). При цьому частота підвищення ТТГ у дівчат була вищою, ніж у хлопців, незалежно від наявності ІР.

Такі ж відмінності серед хворих з МЗСЩЗ мали місце і стосовно частоти МТН – 26,7 % в групі ІР «-» проти 10,5 % в групі ІР «+». Виявлені порушення більшою мірою спостерігали у хлопців з МЗСЩЗ, в яких частота МТН та СГ за рівнем ТТГ/вТ₄ була вищою за умови відсутності ІР (27,3 % та 45,4 % відповідно) порівняно з групою ІР «+» (15,4 % та 0 % відповідно; $p < 0,05$). У дівчат такі відмінності спостерігались лише стосовно МТН (25,0 % ІР «-» проти 0 % в групі ІР «+»), а СГ, навпаки частіше виявляли при ІР.

Серед хворих без тиреопатій частота МТН за показником ТТГ/вТ₄ була вищою в групі ІР «-» порівняно з групою ІР «+» (15,0 % проти 6,7 %; $p < 0,05$). Аналіз показників периферичних тиреоїдних гормонів не виявив їх достовірних відмінностей в залежності від наявності та ступеня виразності ІР.

При цьому величина індексу ТТГ/вТ₄ була пов'язана із рівнем НОМА-ІР, хоча вірогідними ці зв'язки виявились лише при значному зниженні чутливості до інсуліну (при НОМА-ІР більше 6 у хлопців та при НОМА-ІР більше 8 у дівчат) (рис. 3).

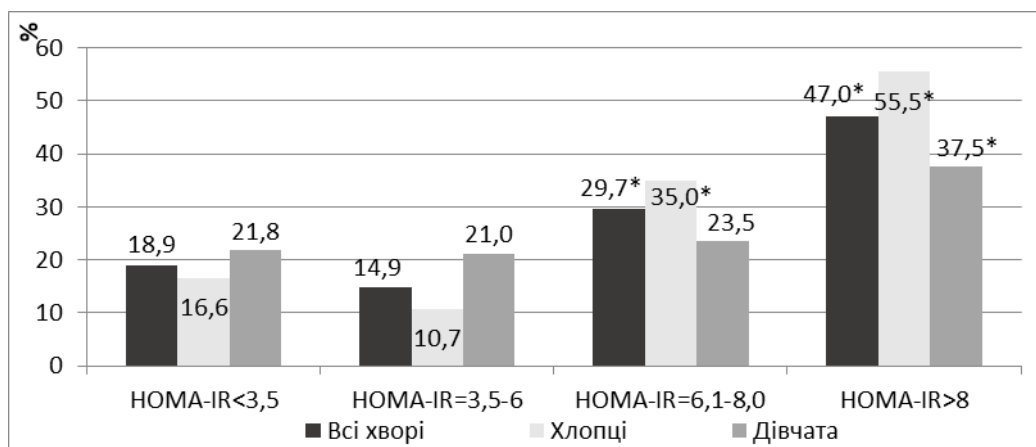


Рис. 3. Частота МТН у дітей з ожирінням з різним рівнем НОМА-ІР:
* – достовірність відмінності порівняно з групою НОМА-ІР менше 3,5 ум.од. ($p < 0,05$).

Так, позитивний кореляційний зв'язок рівня ТТГ/вТ₄ з ІРІ та ТТГ/вТ₄ з НОМА-ІР (при НОМА-ІР менше 6,0 ум.од.) був менш значущим ($r = 0,134$; $p = 0,025$ та $r = 0,153$; $p = 0,041$ відповідно), ніж серед хворих із НОМА-ІР понад 6,0 ум.од. ($r = 0,428$; $p = 0,021$ та $r = 0,453$; $p = 0,035$ відповідно). Такі ж закономірності спостерігали і стосовно зв'язків з ІРІ з ТТГ та НОМА-ІР з ТТГ: $r = 0,168$; $p = 0,023$ та $r = 0,210$; $p = 0,038$ відповідно при НОМА-ІР

менше 6,0 ум.од. порівняно з відповідними показниками при НОМА-ІР понад 6,0 ум.од. ($r = 0,475$; $p = 0,018$ та $r = 0,433$; $p = 0,028$).

Особливості ліпідного обміну у дітей з ожирінням та тиреопатіями. Серед дітей з ожирінням у поєднанні з тиреопатією патологічні зміни показників ліпідного спектру крові було виявлено у 86,1 % хворих порівняно з групою хворих на ожиріння без тиреопатій – у 50,0 %.

Серед патологічних змін ліпідного профілю у дітей з ожирінням та патологією ЩЗ найбільш частим відзначалось підвищення рівня ХС ЛПНЩ (понад 2,8 ммоль/л) – у 61,9 % (у 66,2 % хлопців, у 55,9 % дівчат), переважно за рахунок дітей з АІТ – у 75 % (у 66,7 % хлопців, у 83,3 % дівчат) та з МЗСЩЗ – у 66,7 % (у 78,9 % хлопців, у 37,5 % дівчат; $p < 0,05$), меншою мірою серед хворих на ожиріння з ДНЗ – у 57,2 % (у хлопців – 60,8 %, у дівчат – 53,2 %). У дітей з ожирінням без тиреопатій підвищення рівня ХС ЛПНЩ виявляли у 50 % осіб (у 12,5 % хлопців, у 80 % дівчат; $p < 0,05$).

Другою за частотою патологічних змін була фракція ХС ЛПВЩ, зменшення рівня якого нижче 1,03 ммоль/л найчастіше виявляли у дітей з ожирінням та МЗСЩЗ – у 60 % хворих (з однаковою частотою як у дівчат так і у хлопців – по 60 %), що майже у три рази частіше відповідного показника в групі хворих на ожиріння без тиреопатії – 22,2 % (у 25 % хлопців та 20 % дівчат), та у два рази вище ніж у дітей з ДНЗ – 30,4 % (майже з однаковою частотою у дівчат – 33,3 % та у хлопців – 28 %). Не було зафіксовано змін рівня ХС ЛПВЩ у групі дітей з ожирінням у поєднанні з АІТ.

На третьому місці за частотою патологічних змін ліпідного спектру крові було підвищення в крові рівня фракції ТГ (більше або дорівнює 1,7 ммоль/л), що, як і ХС ЛПВЩ, з найбільшою частотою зустрічалось у дітей з ожирінням та МЗСЩЗ – 27,3 % (переважно у дівчат – 40,0 % порівняно з хлопцями – 16,6 %), що вище ніж у групі хворих на ожиріння без тиреопатій – у 16,7 %, (у 25 % хлопців та у 10 % дівчат) та у групі хворих з ДНЗ – 14,9 % (у 19 % хлопців та 11,5 % дівчат), $p < 0,05$.

Підвищення показника КА серед хворих на ожиріння з тиреопатіями виявлялось частіше, ніж у хворих без тиреопатій (43,3 % проти 27,8 %), але суттєво не відрізнялось в залежності від виду тиреоїдної патології – 55,5 % у групі з МЗСЩЗ (у 60 % хлопців та 50 % дівчат), 42,8 % у дітей з АІТ (у 50 % хлопців та 40 % дівчат), 40,9 % у дітей з ДНЗ (у 50 % хлопців та 30 % дівчат).

Патологічні зміни рівня ЗХС серед дітей з ожирінням в цілому виявлялись у незначної частини хворих, як за наявності тиреопатій – у 14 % (у 10,6 % хлопців та у 16,4 % дівчат), так і за їх відсутності – у 12,5 % (у 15,4 % хлопців та 9,1 % дівчат).

Слід відзначити, що кореляційний зв'язок окремих показників ліпідного спектру крові з тиреоїдними гормонами у хворих з ожирінням та тиреопатіями виявився більш виразним, ніж в групі хворих без тиреопатій: кореляція між ТТГ – і ХС ЛПНЩ ($r = 0,199$; $p = 0,043$), ТТГ – і ТГ ($r = 0,210$;

$p = 0,048$), ТТГ – і ХС ЛПВЩ: $r = 0,224$; $p = 0,035$). У пацієнтів з АІТ: кореляція ТТГ – і ХС ЛПНЩ ($r = 0,388$; $p = 0,045$), ТТГ – і ТГ ($r = 0,410$; $p = 0,051$), ТТГ – і ХС ЛПВЩ ($r = -0,354$; $p = 0,038$).

Аналіз показників ліпідного спектру крові у дітей з ожирінням з різним функціональним станом ЩЗ показав тісний зв'язок атерогенної спрямованості змін рівня ліпідів з наявністю тиреоїдної недостатності, що підтверджувалось даними кореляційного аналізу, а саме наявністю позитивних зв'язків показників ТТГ з ХС ЛПНЩ ($r = 0,295$; $p = 0,044$), з ХС ЛПДНЩ і ТГ ($r = 0,305$; $p = 0,043$) і ТГ ($r = 0,310$; $p = 0,049$), а також співвідношення ТТГ/вТ₄ з цими показниками ліпідного спектру ($r = 0,287$; $p = 0,045$; $r = 0,314$; $p = 0,041$ та $r = 0,298$; $p = 0,048$ відповідно), негативних зв'язків ТТГ і ТТГ/вТ₄ з ХС ЛПВЩ ($r = 0,351$; $p = 0,035$ та $r = 0,388$; $p = 0,045$ відповідно).

Найчастіше патологічні зміни рівня ліпідів крові було виявлено у групі з СГ– зниження рівня ХС ЛПВЩ (у 42,8 % проти 22,2 % в групі без тиреоїдної недостатності; $p < 0,05$), підвищення рівня ТГ (у 35,7 % проти 16,7 % в групі без тиреоїдної недостатності).

У групі дітей з ожирінням та МТН частіше виявляли підвищення рівня ЗХС (30,0 % проти 18,2 % в групі хворих з СГ та 12,5 % в групі без тиреоїдної недостатності, $p < 0,05$), хоча підвищення ЗХС в групі МТН було мінімальним (не більше 10 % вищого референтного значення).

Особливості продукції С-реактивного протеїну (СРП) в залежності від наявності тиреопатій у дітей, хворих на ожиріння. В дітей з ожирінням і супутніми тиреопатіями підвищені рівні СРП (понад 2,0 мг/л) виявляли частіше (в 47,6 %), ніж серед дітей з ожирінням без патології ЩЗ (в 36,8 %). Найбільшою була частота підвищення рівня СРП серед хворих на ожиріння в поєднанні з ДНЗ (однаково у хлопців і у дівчат) та МЗСЩЗ (по 50,0 %), меншою серед пацієнтів з АІТ (в 33,3 %). Підвищений рівень СРП за наявності АІТ виявляли лише у дівчат, а за наявності МЗСЩЗ – частіше у хлопців (у 60,0 %), ніж у дівчат (в 20,0 %, $p < 0,05$). В цілому середні рівні СРП в групі хворих на ожиріння з тиреопатіями виявили вищими ($3,9 \pm 1,5$) мг/л як порівняно з групою хворих без тиреопатій ($2,0 \pm 0,7$) мг/л, так і порівняно з показником групи контролю ($0,89 \pm 0,25$) мг/л, $p < 0,05$. При цьому серед хворих на ожиріння в поєднанні з АІТ підвищення рівня СРП виявили лише у дівчат – ($3,5 \pm 1,1$) мг/л.

Подальший аналіз отриманих даних підтвердив існуючі уявлення щодо тісного зв'язку зниженої чутливості до інсуліну з активністю низькоінтенсивного запалення: патологічні зміни СРП мали місце у 45,1 % обстежених, а його середній рівень у хворих з ознаками ІР був вищим ($3,8 \pm 1,1$) мг/л, ніж серед пацієнтів без ІР ($2,8 \pm 0,9$) мг/л, та в групі контролю – ($0,89 \pm 0,25$) мг/л; $p < 0,05$). Це підтверджувалось даними кореляційного аналізу, який показав наявність позитивного зв'язку рівня СРП з ІРІ та НОМА-ІР ($r = 0,389$; $p = 0,045$ та $r = 0,390$; $p = 0,039$ відповідно). При цьому за наявності ІР частота підвищення СРП у дівчат була дещо вищою, ніж у хлопців (57,1 % проти 41,2 %), а за умови нормальної чутливості до інсуліну

частота підвищеного СРП в залежності від статі достовірно не відрізнялась (42,0 % у хлопців проти 38,1 % у дівчат).

Також підвищення рівня СРП серед дітей з ожирінням частіше виявлялась за умови поєднання ІР із тиреопатією (53,3 %) порівняно до групи хворих з тиреопатіями без ІР (41,4 %), що підтверджувалось більш виразним кореляційним зв'язком між СРП та ІР і НОМА-ІР за наявності ІР ($r = 0,410$; $p = 0,049$ та $r = 0,431$; $p = 0,035$ відповідно), ніж за її відсутності ($r = 0,268$; $p = 0,045$ та $r = 0,245$; $p = 0,044$ відповідно) у хворих з тиреопатіями. У хворих на ожиріння без тиреопатій частота підвищення рівня СРП суттєво не залежала від стану чутливості до інсуліну (37,5 % за наявності ІР та 36,3 % за відсутності ІР). При ДНЗ, як найбільш поширеній формі тиреопатії, яка поєднується у дітей з ожирінням, виразність низькоінтенсивного запалення найтісніше була пов'язана з ІР у хлопців, в яких рівень СРП більше 2,0 мг/л виявлявся в 2,5 рази частіше серед хворих з ІР порівняно з групою хворих без ІР. У дівчат частота підвищеного рівня СРП була достовірно нижчою, ніж у хлопців та суттєво не залежала від наявності ІР.

Продукція ІЛ-1 β та ІЛ-6 у дітей з ожирінням та тиреопатіями. Показники ІЛ-1 β в загальній групі дітей, хворих на ожиріння знаходились у межах норми як при поєднанні з тиреопатією 0,9 [0,5;2,6] пг/мл, так і без неї 0,5 [0,5;1,4] пг/мл, та не були більшими ніж у групі контролю 1,0 [0,7;2,1] пг/мл. Але в залежності від статі та періоду статевого розвитку більш високим цей показник виявився у дітей з ожирінням у поєднанні з тиреопатією, ніж без тиреопатії у дітей препубертату, майже однаково, у дівчат, і у хлопців (2,6 [0,6;5,8] пг/мл та 2,8 [0,5; 3,9] пг/мл відповідно) та хлопців періоду раннього пубертату (2,7 [0,5;2,8] пг/мл) проти (0,5 \pm 1,7) пг/мл у дівчат цього віку, та був вищим ніж у групі контролю 1,1 [0,9;2,2] пг/мл у хлопців та 0,7 [0,7;1,9] пг/мл у дівчат ($p < 0,05$).

Показники ІЛ-6 також були вищими у дівчат і у хлопців з наявністю тиреопатій, найбільшими у хлопців (зі зростанням від періоду препубертату 3,6 [1,1;6,2] пг/мл, та максимально у періоді раннього пубертату 5,2 [2,6;10,6] пг/мл). У дівчат критичним став період власне пубертату, де рівень ІЛ-6 збільшився до 3,1 [1,7;5,9] пг/мл, але був нижчим, ніж у хлопців пре- та раннього пубертату.

Антитіла до антигенів ЩЗ у дітей з ожирінням. Аналіз показників антитиреоїдних антитіл у дітей з ожирінням показав, що частота позитивних АтТПО у дітей з ожирінням становить 21,1 % та є достовірно вищою у дівчат порівняно з хлопцями (28,3 % проти 15,1 %; $p < 0,05$).

У хворих з супутніми тиреопатіями рівень позитивних АтТПО виявився вдвічі вищим, ніж у пацієнтів без ознак ураження ЩЗ (23,2 % проти 10,5 %; $p < 0,05$). Ці відмінності у дівчат були менш виразними (29,5 % проти 22,2 %) порівняно з хлопчиками, в яких підвищені показники АтТПО діагностували лише за наявності тиреопатій (18,1 %), а за їх відсутності АтТПО не перевищували референтних величин.

Зі збільшенням віку частота позитивних АтТПО поступово зростає від 8,6 % в препубертатному віці до 29,5 % в ранньому пубертатному віці та 20,0 % в пізньому пубертатному віці, $p < 0,05$.

Такі відмінності спостерігали у хлопців, і у дівчат, лише за наявності тиреопатій, а за їх відсутності позитивні АтТПО виявляли лише у дівчат в препубертатному та ранньому пубертатному віці та не перевищували 10 % від верхньої межі референтних значень. Частота позитивних АтТГ у дітей з ожирінням виявилась значно нижчою, ніж АтТПО (8,3 % проти 21 %; $p < 0,05$), суттєво не змінювалась із віком (14,3 % в препубертаті та 6,8 % у ранньому пубертаті). При цьому підвищені рівні АтТГ було діагностовано лише у дівчат в період статевого дозрівання (28,6 % в віці 11-13 років та 23,1 % в віці 14-16 років).

Диференціальний підхід до діагностики та лікування дітей з ожирінням та тиреопатіями.

Було визначено, що через три місяці від початку лікування рівень ТТГ у дітей II групи (з наявністю ІР) дещо зменшувався порівняно з дітьми з групи I (без ІР): ((2,7±1,3) мкМО/мл проти (2,4±1,3) мкМО/мл), передусім у хлопців ((2,8±1,4) мкМО/мл проти (2,3±1,5) мкМО/мл; $p < 0,1$), але не у дівчат ((2,5±1,7) мкМО/мл проти (2,4±1,0) мкМО/мл) відповідно.

Через шість місяців показники ТТГ знижувались у хворих без суттєвих відмінностей в залежності від виду терапії (до (2,5±1,2) мкМО/мл в II групі та до (2,2±1,0) мкМО в I групі), також більшою мірою у хлопців (до (2,3±1,0) мкМО/мл в II групі та до (2,1±1,2) мкМО/мл в I групі). Однак, у віддалені терміни спостереження, через рік після початку лікування показники ТТГ продовжували знижуватись лише в II групі хворих (до (2,4±1,7) мкМО/мл в цілому по групі, (2,1±1,0) мкМО/мл у дівчат та (2,6±2,0) мкМО/мл у хлопців), а у дітей I групи ТТГ знизився тільки у дівчат ((2,1±0,4) мкМО/мл), у той час як в цілому по групі та у хлопців рівень ТТГ збільшився (до (2,8±2,0) мкМО/мл та (3,1±2,4) мкМО/мл відповідно), навіть більшою мірою, ніж в період трьох місяців після початку лікування.

Співвідношення ТТГ/вТ₄ у перші три місяці лікування було більшим у II групі хворих (0,18±0,02) ум.од. (у хлопців (0,16±0,07) ум.од., у дівчат (0,22±0,02) ум.од., що відповідає МТН), на відміну від I групи хворих – (0,15±0,01) ум.од. (однаково у дівчат (0,15±0,08) ум.од. та хлопців (0,16±0,10) ум.од.). Через шість місяців лікування цей показник був у межах норми в обох групах, але більшим у II групі (0,17±0,10) ум.од. (0,17±0,05) ум.од. у дівчат та (0,18±0,10) ум.од. у хлопців) порівняно з I групою (0,15±0,07) ум.од. (0,14±0,07) ум.од. у дівчат та (0,16±0,09) ум.од. у хлопців). При лікуванні упродовж року і більше співвідношення ТТГ/вТ₄ у II групі продовжувало знижуватися та було у нормі (0,14±0,10) ум.од. ((0,11±0,06) ум.од. у дівчат та (0,16±0,10) ум.од. у хлопців) порівняно з I групою, де загальний показник збільшився до (0,16±0,01) ум.од. (більшою мірою за рахунок хлопців (0,21±0,10) ум.од., що відповідає МТН).

Отже, у дітей з ожирінням та супутніми тиреопатіями наявність ІР необхідно обов'язково враховувати при виборі тактики лікування патології ЩЗ (рис. 4).

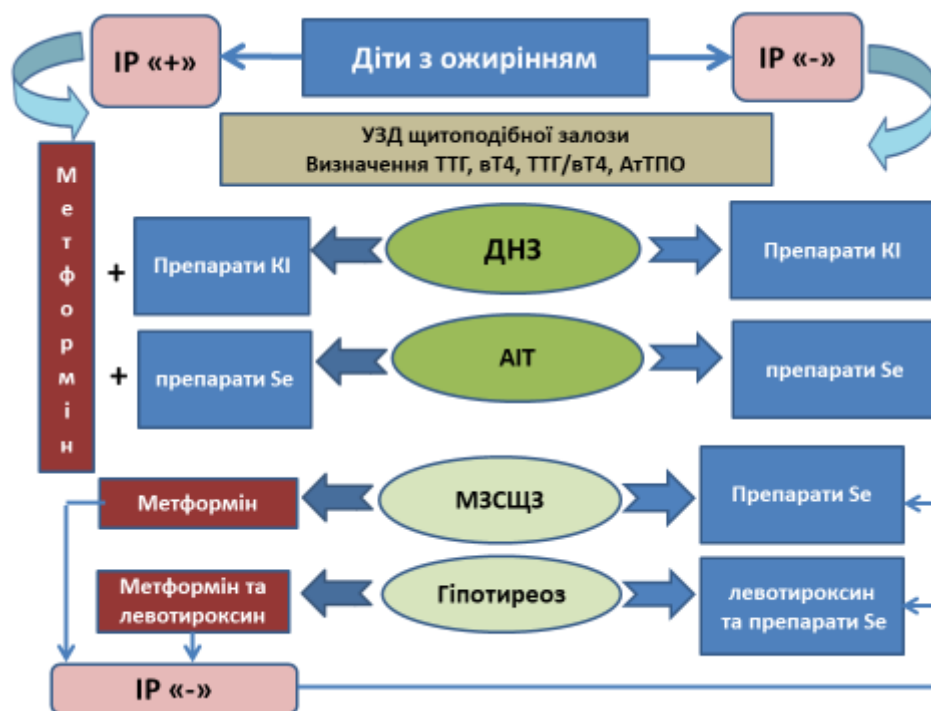


Рис. 4. Алгоритм лікування дітей та підлітків з ожирінням та патологією ЩЗ.

Так, наявність у дитини з ожирінням та ІР СГ або МЗСЩЗ без інших ознак ураження ЩЗ потребує передусім корекції зниженої чутливості до інсуліну, після нормалізації якої проводиться контроль вказаних проявів тиреоїдної патології, а за умови їх персистенції доцільним є застосування левотироксину та препаратів селену відповідно до існуючих в літературі рекомендацій (Demelash A. et al., 2003, Гончарова О.А., Караченцев Ю.І., 2017).

Це дозволить попередити розвиток порушень тиреоїдної регуляції та пов'язаних з цим метаболічних розладів у хворих дитячого віку.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено узагальнення та нове вирішення поставленої наукової задачі – профілактика ускладненого перебігу ожиріння у дітей шляхом визначення клінічних, метаболічних, гормональних факторів формування тиреопатій та удосконалення їх діагностики та лікування у хворих пре- і пубертатного віку.

1. Встановлено, що патологію щитоподібної залози мають 45,5 % дітей з ожирінням, при цьому найчастіше, незалежно від статі – ДНЗ (в 31,2 %), значно рідше – АІТ (в 3,9 %), а також мінімальні зміни структури

ЩЗ (неоднорідність, зниження ехогенності та ущільнення капсули) без її збільшення та наявності антитиреоїдних антитіл (в 7,5 %).

2. Найбільш частою патологією серед всіх тиреопатій був ДНЗ як в період раннього (в 72,1 %) та власне пубертату (в 56,1 %), так і препубертатному віці (в 65,2 %) з перевагою у хлопців раннього пубертатного віку (81,9 % проти 63,3 % у дівчат). Формування АІТ у дітей з ожирінням відбувається лише з початком статевого дозрівання (з перевагою у дівчат), як і мінімальних змін структури ЩЗ (у хлопців в періоді власне пубертату).

3. Серед патологічних змін показників функціонального стану ЩЗ у дітей з ожирінням найбільш частим був субклінічний гіпотиреоз (24,7 %), поширеність якого зменшується із збільшенням ступеня статевої зрілості хворих. Інші розлади тиреоїдної регуляції у вигляді мінімальної тиреоїдної недостатності та субклінічного гіпотиреозу виявлялись переважно серед хворих препубертатного віку (45,3 %) та раннього пубертатного віку (42,4 %), особливо у хлопців віком 6-9 років (у 50,0 %).

4. Інсулінорезистентність має вірогідний негативний вплив як на розвиток гіпотиреозу (зв'язок ТТГ з ІРІ ($r = 0,235$; $p = 0,01$), з НОМА-ІР ($r = 0,250$; $p = 0,005$), зокрема за НОМА-ІР понад 6,0 ум.од. ТТГ – ІРІ ($r = 0,475$; $p = 0,018$), ТТГ з НОМА-ІР ($r = 0,433$; $p = 0,028$), так і на розвиток АІТ, частота якого серед хворих із зниженою чутливістю до інсуліну була в п'ять разів вищою ніж в групі пацієнтів без ІР (13,7 % проти 2,6 %). Доведено, що існують гендерні відмінності негативного впливу зниженої чутливості до інсуліну на формування патології щитовидної залози при ожирінні, особливо АІТ, частота якого серед дівчат з інсулінорезистентністю була вдвічі вищою, ніж за нормальної чутливості до інсуліну (12,8 % проти 6,4 %; $p < 0,05$), а у хлопців АІТ діагностовано лише за наявності ІР (у 14,3 %).

5. Патологічні зміни ліпідного спектру крові у дітей з ожирінням тісно пов'язані з наявністю супутньої тиреоїдної патології, а характер дисліпідемії залежить як від наявності тиреоїдної патології (передусім АІТ, наявність якого супроводжувалась підвищенням рівня ХС ЛПНЩ у 75 % та КА у 42,8 % хворих), так і від функціонального стану ЩЗ (зниження рівня ХС ЛПВЩ у 42,8 % та підвищення рівня ТГ у 35,7% за наявності СГ проти 22,2 % та 16,7 % в групі без тиреоїдної недостатності). У дітей з ожирінням виявлено статеві відмінності атерогенно спрямованих змін ліпідного спектру крові із більш виразними порушеннями у хлопців з супутньою тиреоїдною патологією та тиреоїдною недостатністю.

6. У дітей, хворих на ожиріння, підтверджено наявність низькоінтенсивного запалення, яке тісно пов'язане з формуванням тиреопатій із підвищенням рівня СРП до ($3,9 \pm 1,5$) мг/л (порівняно з ($2,0 \pm 0,7$) мг/л серед хворих без тиреопатій) та має вірогідні статеві відмінності: у хлопців підвищений рівень СРП асоційований переважно із розвитком ДНЗ ($5,3 \pm 1,8$ мг/л), а у дівчат – з розвитком АІТ ($3,5 \pm 1,1$ мг/л). Найбільш виразні патологічні зміни, які характеризують низькоінтенсивне запалення (рівень ІЛ-

1β, ІЛ-6 та СРП) спостерігаються у хлопців періоду пре- та раннього пубертату та у дівчат власне пубертату.

7. Лікування дітей, хворих на ожиріння у поєднанні з тиреопатіями (ДНЗ та АІТ) та наявністю СГ потребує насамперед обов'язкової корекції інсулінорезистентності, що призводить до покращення функціонального стану щитоподібної залози і, таким чином, може бути значущою складовою профілактики відповідних метаболічних порушень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У всіх дітей з ожирінням необхідний моніторинг як ІР, так і функціонального стану ЩЗ та її структури в динаміці спостереження (не рідше одного разу на 6 міс), навіть за відсутності характерних клінічних ознак тиреоїдної патології.

2. Особливої уваги потребують хворі на ожиріння препубертатного віку (6-9 років), особливо хлопці, в яких визначення стану ЩЗ повинно мати розгорнутий характер (УЗД, визначення ТТГ крові, вТ₃, вТ₄ крові та рівня АтТПО та АтТГ).

3. У дітей з ожирінням із ознаками ДНЗ або АІТ за наявності ІР необхідно здійснювати лікування цих тиреопатій згідно з існуючими клінічними рекомендаціями з обов'язковим включенням до терапевтичних комплексів препаратів метформіну.

4. Діти з ожирінням, які мають підвищення рівня ТТГ від 4,0 до 10,0 мкМО/мл (без зниження вТ₄), ознаки МТН або МЗСЩЗ за даними УЗД (без збільшення об'єму залози та підвищення рівня антитіл), за умови наявності ІР потребують передусім застосування інсуліносенситайзерів (метформіну). Включення препаратів селену до комплексного лікування вказаної патології ЩЗ тільки після нормалізації чутливості до інсуліну, а препарати левотироксину – при персистенції гіпотиреозу (ТТГ понад 10,0 мкМО/мл, вТ₄ – знижен) на тлі нормалізації чутливості до інсуліну.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шушляпіна О.В., Будрейко О.А. Особливості патології щитоподібної залози у дітей з ожирінням. *Перинатологія і педіатрія*. 2015. № 4. С. 111-114. (Автором самостійно здійснювався аналіз даних наукової літератури із зазначеної проблеми, розроблений дизайн дослідження, проведено набір матеріалу, статистичну обробку результатів, аналіз отриманих результатів та написання статті.).

2. Шушляпіна О.В., Будрейко О.А. Вплив інсулінорезистентності на функціональний стан щитоподібної залози у дітей з ожирінням. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2017. № 2. С.18-23. (Автором самостійно здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

3. Шушляпіна О. В., Будрейко О.А., Шляхова Н.В. Особливості продукції С-реактивного протеїну в залежності від наявності тиреопатій у

дітей, хворих на ожиріння. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017. Т. 3, № 1. С. 206-210. (Автором самостійно здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

4. Шушляпіна О. В. Особливості ліпідного обміну у дітей з ожирінням та тиреопатіями. *Проблеми ендокринної патології*. 2017. № 3. С. 71-77.

5. Шушляпіна О.В. Особливості функціонального стану щитоподібної залози у дітей з ожирінням. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2017. № 3-4. С. 29-34.

6. Sex and Age Differences in the Incidence of Thyroid Disease in Children with Obesity / O. A. Budreiko, O. V. Shushlyapina, A. V. Kosovtsova, L.D. Nikitina: *54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) abstracts, Barcelona, Spain, 1-3 oct. 2015*. Barcelona, 2015. Vol. 84, Suppl 1. P3. P1228, P. 570. (Автором самостійно здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

7. Thyroid Dysfunction and Formation of Dyslipoproteinaemias: Gender Differences in Children with Obesity / O. A. Budreiko, O. V. Shushlyapina, A. V. Kosovtsova, L. D. Nikitina / *55th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) abstracts, Paris, France, 10-12 sept. 2016*. Paris, 2016. Vol. 86, Suppl 1. P2 P535, P. 338. (Автором самостійно здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

8. Шушляпіна О.В., Будрейко О.А. Характеристика тиреопатій у дітей з ожирінням пре- та пубертатного віку. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (чотирнадцяті Данілевські читання): матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 2-3 бер. 2015 р.* Харків, 2015. С. 185-186. (Автором самостійно здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

9. О.В.Шушляпіна. Поширеність патології щитоподібної залози у дітей з ожирінням на етапах пубертату. *Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи: матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнар. спеціалістів, присвяченої дню науки, Харків, 15 трав. 2015 р.* Харків, 2015. С. 98-99.

10. Шушляпіна О.В., Будрейко О.А. Зв'язок порушень вуглеводного обміну з дистиреозом на тлі ожиріння у дітей. *Ендокринна патологія у віковому аспекті : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 24-25 лист.* Харків. 2016. С. 96-97. (Автором здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

11. Шушляпіна О.В. Тиреопатії та порушення ліпідного спектру крові у дітей з ожирінням. *Проблеми сьогодення в педіатрії : матеріали*

наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, Харків, 16 бер. Харків. 2016. С.66-67.

12. Шушляпіна О.В. Динаміка тиреоїдного статусу у дітей з ожирінням на тлі застосування базової терапії порівняно з лікуванням метформіном. *Проблеми сьогодення в педіатрії: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, Харків, 9 лют. 2017. Харків. 2017. С. 72-73.*

13. Діагностика тиреопатій при ожирінні у дітей препубертатного віку (6-9 років) : інформ. лист / О.А. Будрейко, О.В. Шушляпіна; ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Укрмедпатінформ МОЗ України. Київ, 2017. 3 с. (*Здобувачем здійснено клінічні дослідження та підготовлено інформаційний лист до друку*).

АНОТАЦІЯ

Шушляпіна О.В. Вплив ожиріння на морфофункціональний стан щитоподібної залози та обґрунтування методів лікування поєднаної патології у хворих пре- та пубертатного віку. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2018.

Дисертацію присвячено попередженню ускладненого перебігу ожиріння у дітей шляхом визначення клінічних, метаболічних, гормональних факторів формування тиреопатій та удосконалення їх діагностики у хворих пре- і пубертатного віку.

У процесі виконання роботи дістала подальшого розвитку проблема взаємозв'язку між ожирінням та патологією щитоподібної залози у дітей з ожирінням та зв'язків цих двох патологічних станів із формуванням порушень вуглеводного, ліпідного обміну та активністю низькоінтенсивного запалення у дітей з ожирінням.

Було отримано нові дані щодо вікових та статевих особливостей формування тиреоїдної патології у дітей з ожирінням. Встановлено, що найпоширенішою патологією щитоподібної залози у дітей з ожирінням є дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ), значно рідше діагностується автоімунний тиреоїдит (АІТ), а також мінімальні зміни структури ЩЗ (МЗСЩЗ) а даними УЗД (неоднорідність, зниження ехогенності та ущільнення капсули) без її збільшення та наявності антитиреоїдних антитіл). Встановлено, що серед патологічних змін показників функціонального стану ЩЗ у дітей з ожирінням найбільш часто виявлялась гіпертиротропіємія, частота якої зменшується із збільшенням стадії статевої зрілості хворих. Доведено негативний вплив зниженої чутливості до інсуліну на розвиток патології щитовидної залози у дітей з ожирінням із достовірними гендерними відмінностями – зниження функції щитовидної залози за умови менш виразної інсулінорезистентності та більша схильність до розвитку АІТ у хворих на ожиріння чоловічої статі. Виявлено, що патологічні зміни ліпідного спектру крові у дітей з ожирінням тісно пов'язані з наявністю супутньої тиреоїдної патології, а характер

дизліпідемії залежить як від наявності тиреоїдної патології (передусім АІТ), так і від функціонального стану ЩЗ (тиреоїдної недостатності – субклінічного гіпотиреозу та мінімальної тиреоїдної недостатності). У дітей з ожирінням виявлено гендерні відмінності атерогенно спрямованих змін ліпідного спектру крові із більш виразними порушеннями у хлопців з супутньою тиреоїдною патологією та тиреоїдною недостатністю.

У дітей, хворих на ожиріння, підтверджено наявність низькоінтенсивного запалення, яке тісно пов'язане з формуванням тиреопатій та має достовірні гендерні відмінності: у хлопців підвищений рівень С-реактивного протеїну асоційований переважно із розвитком ДНЗ, а у дівчат – з розвитком АІТ. Найбільш виразні патологічні зміни, що характеризують низькоінтенсивне запалення спостерігаються у хлопців пре- та раннього пубертату, та дівчат власне пубертату. Встановлено, що лікування дітей, хворих на ожиріння із ознаками патології щитоподібної залози потребує передусім корекції інсулінорезистентності, яка значною мірою обумовлює формування тиреопатій через низькоінтенсивне запалення.

Ключові слова: ожиріння, діти, підлітки, тиреопатія, інсулінорезистентність, дифузний нетоксичний зоб, аутоімунний тиреоїдит субклінічний гіпотиреоз, мінімальна тиреоїдна недостатність

АННОТАЦІЯ

Шушляпина Е.В. Влияние ожирения на морфофункциональное состояние щитовидной железы и обоснование методов лечения сочетанной патологии у больных пре- и пубертатного возраста. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины », Харьков, 2018.

Диссертация посвящена предупреждению осложненного течения ожирения у детей путем определения клинических, метаболических, гормональных факторов формирования тиреопатий и усовершенствование их диагностики у больных пре- и пубертатного возраста.

В процессе выполнения работы получила дальнейшее развитие проблема взаимосвязи между ожирением и патологией щитовидной железы у детей с ожирением и связи этих двух патологических состояний с формированием нарушений углеводного, липидного обмена и активности низькоінтенсивного запалення у дітей с ожиренням.

Были получены новые данные по возрастным и половым особенностям формирования тиреоидной патологии у детей с ожирением. Установлено, что самой распространенной патологией щитовидной железы у детей с ожирением является диффузный нетоксичный зоб (ДНЗ), значительно реже диагностируется аутоиммунный тиреоидит (АИТ), а также минимальные изменения структуры щитовидной железы (неоднородность, снижение эхогенности и уплотнения капсулы) без ее увеличения и наличия

антитиреоидных антител)-МИСЦЗ. Установлено, что среди патологических изменений показателей функционального состояния щитовидной железы у детей с ожирением наиболее часто выявлялась гипертиротропинемия, распространенность которой уменьшается с увеличением стадии половой зрелости больных. Доказано негативное влияние сниженной чувствительности к инсулину на формирование патологии щитовидной железы у детей с ожирением с возможными половыми различиями-снижение функции щитовидной железы при менее выраженной инсулинорезистентности и большая склонность к развитию АИТ у больных ожирением мужского пола. Обнаружено, что патологические изменения липидного спектра крови у детей с ожирением тесно связаны с наличием сопутствующей тиреоидной патологии, а характер дислипидемии зависит как от наличия тиреоидной патологии (прежде всего АИТ), так и от функционального состояния щитовидной железы (тиреоидной недостаточности – субклинического гипотиреоза и минимальной тиреоидной недостаточности). У детей с ожирением выявлены различия атерогенно направленных изменений липидного спектра крови с более выраженными нарушениями у мальчиков с сопутствующей тиреоидной патологией и тиреоидной недостаточностью.

У детей, страдающих ожирением, подтверждено наличие низкоинтенсивного воспаления, которое тесно связано с формированием тиреопатий и имеет достоверные различия: у мальчиков повышенный уровень С-реактивного протеина ассоциируется преимущественно с развитием ДНЗ, а у девочек - с развитием АИТ. Наиболее выраженные патологические изменения, характеризующие низкоинтенсивное воспаление наблюдаются у мальчиков периода пре- и раннего пубертата, и девочек собственно пубертата. Установлено, что детям, страдающим ожирением с признаками патологии щитовидной железы необходима прежде всего коррекция инсулинорезистентности, которая в значительной степени обуславливает развитие тиреопатий по средствам низкоинтенсивного воспаления.

Ключевые слова: ожирение, дети, подростки, тиреопатии, инсулинорезистентность, диффузный нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, минимальная тиреоидная недостаточность.

ANNOTATION

Shushlyapina O.V. The effect of obesity on the morphofunctional state of the thyroid gland and the justification of the methods of treatment of combined pathology in patients with pre-pubertal age. – Manuscript copyright.

Thesis for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.14 – endocrinology.–State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, 2018.

229 obese children (129 boys and 100 girls) aged 6-16 years old were examined, of which 182 were obese, in combination with thyropathy (76 girls and 106 boys), and 47 obese children without thyroid gland pathology (26 boys and 21 girls) who were in the examination and treatment at the endocrinology department of Institute for the Protection of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The patients were divided by sex, and by puberty stage (1- prepubertal (6-9 years old), 2nd puberty (10-13 years old) and 3rd proper puberty (14-16 years). Depending on the type of thyroiditis of all children with obesity was divided into three groups: obese children in combination with diffuse nontoxic goiter (DNG), in combination with autoimmune thyroiditis (AIT) and in combination with minimal changes in the structure of the thyroid gland without the presence of autoantibodies and an increase in the volume of the gland itself (MCSTG).

Diagnosis of obesity and thyroid pathology was carried out in accordance with the "Protocols providing medical care to children in the specialty" Children's Endocrinology ", 2006.

Based on the data obtained, the most common thyroid pathology in obese children, regardless of sex, is DNG (31,2 %), AIT significantly (3,9 %), MCSTG without increase and antithyroid antibodies (7,5 %) according to ultrasound data.

The average thyroid hormones in obese children were not significantly different from the control indicators, but 17,3 % of the subjects had signs of hypothyroidism in terms of TTG with a slight advantage of hyperthyroidropinemia in boys (18,5 %) compared with girls (15,6 %). In the fifth part of children with obesity (20,5 %), the minimum thyroid deficiency was observed in terms of TTG/ft₄.

It has been established that the most vulnerable period for the occurrence of thyroidism in obese children is the prepubertal period (6-9 years) and the presence of males.

For the first time, a separate group of children with obesity and the presence of MCSTG (in the absence of other signs of AIT) have been identified, which can be considered as a risk factor for the formation of thyroid failure.

It has been found that in children with obesity, the presence of violations of the functional state of thyroid gland, especially minimal thyroid deficiency, is associated with a decrease in insulin sensitivity and insulin secretion defects and has gender differences, namely, in obese girls, there is an increased risk of combination of IP and minimal thyroid failure .

It has been determined that pathological changes in the lipid profile of blood in obese children are closely related to the presence of concomitant thyroid disease, and the nature of dyslipidemia depends on the presence of thyroid pathology (primarily AIT), on the functional state of thyroid gland (thyroid insufficiency – subclinical hypothyroidism and minimal thyroid insufficiency) and also has gender differences (more pronounced proatherogenic changes in lipids are in boys with concomitant thyroid abnormalities and thyroid deficiency).

Significant changes in individual lipidogram indices (decrease in HDL cholesterol, LDL cholesterol levels and TG with an increase in CA) in obese

patients with MCSTG, confirmed the need for continuous monitoring of this group of patients.

In children with obesity, the presence of low intensity inflammation is confirmed, which is closely related to the formation of thyropathies (first of all, DNG), and also has gender differences: in boys, elevated C- reactive protein (CRP) levels are associated mainly with the development of DNG, and in girls, with the development of AIT.

Practical value. The obtained results regarding morphofunctional features of thyroid pathology in children with obesity, depending on gender and period of sexual development. The necessity for monitoring of thyroid status in children with obesity, especially boys of early age (6-9 years), was proved. The necessity of control over a group of patients with MCSTG, justified despite the absence of other signs of AIT, was substantiated. It has a thyroid insufficiency and significant proatherogenic changes in the lipid profile. The results of scientific work contribute to the improvement of early diagnosis and prevention of the formation of thyroid abnormalities in obese patients, which in turn will prevent the deepening of metabolic disorders and the development of the complicated course of this pathology, as well as improve the differential approach to treatment in patients with combined pathology.

Key words: obesity, children, adolescents, thyropathy, insulin resistance, diffuse nontoxic goiter, autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, minimal thyroid dysfunction.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ, СКОРОЧЕНЬ

AIT	– автоімунний тиреоїдит
АтТПО	– антитіла до тиреопероксидази
АтТГ	– антитіла до тиреоглобуліну
ВООЗ	– всесвітня організація охорони здоров'я
вТ ₄	– вільний тироксин
вТ ₃	– вільний трийодтиронін
ДНЗ	– дифузний нетоксичний зоб
ЗХС	– загальний холестерин
ІР	– інсулінорезистентність
ІМТ	– індекс маси тіла
ІЛ-6	– інтерлікін 6
ІЛ-1β	– інтерлікін 1β
КА	– коефіцієнт атерогенності
МТН	– мінімальна тиреоїдна недостатність
МЗСЦЗ	– неонорідність структури щитоподібної залози
ПГН	– підвищення глюкози натще
СГ	– субклінічний гіпотиреоз
СРП	– С-реактивний протеїн
ТГ	– тригліцериди
ТТГ	– тиреотропний гормон
ум.од.	– умовних одиниць

ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХС ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ЦД	– цукровий діабет
ЩЗ	– щитоподібна залоза
НОМА –IR	– homeostatic model assessment (індекс інсулінорезистентності)