

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАД. Ё.Х. ТУРАКУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШГАН ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЙ
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ МАРКАЗИ**

МУРАТОВА ШАХЛО ТАХИРЖАНОВНА

**ТИРЕОТОКСИКОЗ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН
БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА КЛИНИК-МЕТАБОЛИК ВА
ПСИХОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ: ТАШҲИС ВА ДАВОЛАШ
УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.03 - Эндокринология, 14.00.09 - Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2023

**Фан доктори (DSc) диссертация мавзуси Олий аттестация комиссиясида №
№В2020.2.DSC/TIB406. сон билан рўйхатга олинган.**

Диссертация акад. Ё.Х. Туракулов номидаги Республика ихтисослашган илмий-амалий тиббий эндокринология марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (хулоса)) Илмий кенгаш сайтида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) нашр этилган.

Илмий маслаҳатчи:

Алимов Анвар Валиевич

Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Тиббиёт фанлари доктори

Тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Диссертация ҳимояси Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 рақамли Илмий кенгашининг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улугбек тумани, Мирзо Улугбек кўчаси 56-уй. Телефон: (+99871) 262-27-02; факс: (+99871) 262-25-53; e-mail: info@endomarkaz.uz).

Диссертация билан Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улугбек тумани, Мирзо Улугбек кўчаси 56-уй. Телефон: (+99871) 262-27-02; факс: (+99871) 262-25-53).

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ф.Ф.Тураев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори

У.А.Мирсаидова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди

З.Ю. Халимова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (доктор номзоди (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.

Болалардаги қалқонсимон без касалликлари эндокринологиянинг энг муҳим муаммоси ҳисобланади¹. 1998 йилдан ҳозирги кунга қадар Ўзбекистон Республикасида болалар ва ўсмирларнинг умумий эндокрин касалликлари таркибида қалқонсимон без (ҚБ) касалликлари катта фарқ билан биринчи ўринни эгаллаб турибди². UNICEF маълумотларига кўра, Ўзбекистонда сақланиб қолаётган компенсацияланмаган йод танқислиги шароитида³ [UNICEF. 2019] ҚБ нинг аутоиммун касалликлари, шу жумладан Грейвс касаллиги (ГК)⁴ ва сўнгги 20 йил ичида болалар ва ўсмирлар ўртасида тиреотоксикознинг кўпайиши кузатилди, аммо бунинг сабаблари аниқ эмас^{5,6}. Болалардаги ГК тажовузкорроқ бўлиб, катталар клиникасига хос бўлмаганлиги сабабли кеч ташхисланади ва кўпинча тананинг кўплаб тизимлари патологияси - юрак-қон томир касалликлари, ошқозон-ичак, репродуктив, ногиронликгача бўлган танадаги руҳий касалликлар, хатти-харакатларнинг ўзгариши, ижтимоийлашув, ривожланишдаги нуқсонлар ва касбларни ўрганиш ва ўзлаштиришдаги қийинчиликлар каби ҳолатлар билан асоратланади⁷. Юқоридагилардан келиб чиқиб, болалар ва ўсмирларда тиреотоксикозни ўз вақтида аниқлаш, даволашда янада яхши натижаларга эришиш, асоратларни камайтириш мақсадида, миллатнинг интеллектуал ва меҳнат салоҳиятини сақлаб қолиш мақсадида диагностика усулларини модернизация қилиш, даволаш тактикасини танлашда прогноз қилувчи омилларни аниқлаш, даволаш стратегиясини такомиллаштириш зарур.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимида «...тиббий хизматлар сифати ва манзиллилигини, ...тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш; ...ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш; ...касалликларни эрта босқичда аниқлаб, даволаш ва уларнинг олдини олиш чораларини кўриш; ...болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдамни ривожлантириш» устувор йўналишлари деб ҳисобланади⁸. Шу мақсадда тизимли ва услубий

¹ Al-Qahtani M.H., ElYahia S.A., AlQahtani A.S., et.al. Thyroid Disorders Spectrum in Pediatric Endocrine Clinic; Seven-Year Experience of a Teaching Hospital in Saudi Arabia// Children. -2023. – Vol.10(2):390.

² Исмаилов С.И., Рашитов М.М. Результаты эпидемиологических исследований распространенности йододефицитных заболеваний в Республике Узбекистан // Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. - 2017. – Vol.13. – P.197-201.

³ UNICEF. Исследование по питанию в Узбекистане. Основные положения. – Ташкент., 2019. – 36с.

⁴ Troshina EA. [Elimination of iodine deficiency is a concern for the health of the nation. An excursion into the history, scientific aspects and the current state of the legal regulation of the problem in Russia]// Probl Endocrinol (Mosk). – 2022. – Vol. 27;68(4). – P.4-12.

⁵Cheetham T. How to use thionamide anti-thyroid drug in the young- what's new? // Thyroid Res. – 2021. – Vol.14(1):18.

⁶ Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Кузнецова В.П. Динамика заболеваемости щитовидной железы среди детей в возрасте 0 - 17 лет в Российской Федерации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – №3. – С.341-356.

⁷ Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children// Ann Endocrinol (Paris). - 2018. – Vol.79(6) – P.647-655.

⁸ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 20 июн «Маъмурий ислохотлар доирасида соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқарувини самарали ташкил қилиш чора-гадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-197-сон қарори.

жиҳатдан «...соғлиқни сақлаш соҳасидаги ислоҳотларни изчил давом эттириш, шу жумладан... соҳани ривожлантиришнинг келгуси истиқболларини белгилаш орқали ...сифатли тиббий хизматлар кўрсатиш кўламини кенгайтириш...»⁹, шунингдек «аҳолининг кафолатланган ва сифатли тиббий ёрдам олиш имкониятини кенгайтириш»и содир бўлмоқда¹⁰. «Сўнгги беш йил давомида амалга оширилаётган ижтимоий сиёсат ... болалиқни тизимли равишда муҳофаза қилиш имконини яратди... Шу билан бирга, тиббий ёрдамни ... юқори даражада ташкил этиш, ... болаларга кўрсатилаётган тиббий хизматнинг самарадорлигини ошириш... талаб этилмоқда... Болалар саломатлигини мустаҳкамлаш... учун зарур шарт-шароитларни яратишга қаратилган чора-тадбирларни белгилаш, шунингдек, 2022 йил 18 март куни ўтказилган Ўзбекистон Республикаси Президентининг соғлиқни сақлаш соҳаси вакиллари билан «Тиббиётдаги ислоҳотлар – инсон қадри учун» мавзусидаги очик мулоқоти доирасида белгиланган вазифалар ижросини таъминлаш мақсадида...» «...2022 - 2026 йилларда ...барча тиббиёт муассасаларида аҳолига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишда диагностика ва даволашнинг юқори технология ва инновацион усулларини...» жорий этиш энг муҳим масалаларидан биридир деб тайинланди¹¹.

Мазкур диссертация иши ва шу жумладан «...эндокринология хизматини республика бўйича шакллантириш, йод етишмовчилиги билан боғлиқ касалликлар профилактикаси... билан боғлиқ, тиббий-ижтимоий тадбирлар самарадорлигини қайта кўриб чиқиш талаб»¹² этилган Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 1-январдаги ПҚ-102 сонли «Эндокринология хизматини такомиллаштириш ва кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қароридаги ва бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатларда куйилган муаммоларни ҳал қилишга қаратилган.

Тадқиқот мавзусининг Республикадаги устувор тадқиқот йўналишларига мувофиқлиги. Диссертация ишининг мавзуси Ўзбекистон Республикасининг етакчи тиббиёт олий ўқув юртларининг асосий илмий йўналишлари билан бир хил контекстда. Тадқиқот фан ва техникани ривожлантиришнинг устувор йўналиши – VI “Тиббиёт ва фармакология”га мувофиқ амалга оширилди. Мазкур мавзуни режалаштириш жараёнида Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг истиқболли илмий режаси ва илмий ишланмаларининг мавжуд қоидалари инобатга олинди.

⁹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 6 сентябр «Соғлиқни сақлаш вазирлиги фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-156-сон фармони.

¹⁰ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023-йил 31-июлдаги «Корея Экспорт-импорт банки билан ҳамкорликда «Худудий тиббиёт муассасаларини тиббий асбоб-ускуналар билан жиҳозлаш» лойиҳасини амалга ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-252-сон қарори.

¹¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 25-апрелдаги «2022-2026-йилларда оналик ва болалиқни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги ПҚ-216-сон қарори.

¹² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 1-январдаги «Эндокринология хизматини такомиллаштириш ва кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-102 сон қарори.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ГК ирсий мойиллик, атроф-муҳит омиллари ва иммунитет тизими фаолияти ўртасидаги мураккаб ўзаро таъсирларнинг натижасидир¹³. Болалардаги тиротоксикознинг аксарият ҳолатлари Грейвс касаллигига боғлиқ¹⁴. Педиатрик когортда тиротоксикознинг камдан-кам тарқалганлиги (ўртача 0,02%) сабабли, ҳозирги кунга қадар жуда кам илмий мақолалар ва катта рандомизацияланган популяцияга асосланган клиник тадқиқотлар мавжуд; болаларда гипертиреознинг ремиссия частотаси катталарникига қараганда паст эканлиги исботланганлигига қарамай болаларда тиротоксикозни ташхислаш ва даволаш бўйича мавжуд тавсиялар жуда кам маълумотни ўз ичига олади; болаларда тиростатик терапия ҳар доим ҳам оддий эмас, даволаш имкониятлари чекланган ва бу беморларни бошқариш тактикаси бўйича ҳали ҳам келишмовчиликлар мавжуд¹⁵.

Болалардаги гипертиреоз муаммосига жиддий эътибор этиологияси ва патогенезини янада ўрганиш зарурати билан боғлиқ; клиник кўринишларнинг катталардан фарқи, қалқонсимон без ҳолати бўйича аҳолининг ёш мезонларининг йўқлиги, болаларда гипертиреознинг оғир асоратлари, антитиреоид дориларнинг яққол ножўя таъсири, ташхислаш ва даволашдаги келишмовчиликлар; гипертиреоз қайталанишининг прогностик омиллари ва даволашнинг радикал усулини танлаш мезонлари бўйича консенсус мавжуд эмаслиги билан боғлиқ. Гипертиреознинг суяк метаболизмига таъсири бўйича бир нечта тадқиқотлар ўзаро қарама-қарши маълумотларга эга. Тиротоксикознинг гипертиреози бўлган болаларнинг ҳаёт сифатига, ақлий фаолиятларига ва эмоционал ҳолатига таъсири бўйича тадқиқотлар деярли йўқ.

Ўзбекистонда болаларда гипертиреоз бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Шундай қилиб, диагностика ва даволашнинг такомиллаштирилган усуллари ишлаб чиқиш билан тиротоксикози бор болалар ва ўсмирларнинг клиник, метаболик ва психологик хусусиятларини ўрганиш педиатрик эндокринологиянинг долзарб муаммоси бўлиб, уларнинг кўп масалалари ҳал этилмаган ва мунозарали бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг илмий-тадқиқот муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг акад. Ё.Х. Туракулов номидаги РИИАТЭМ илмий-тадқиқот режаси, шунингдек, АДСС 15. 12.1 "Қалқонсимон без касалликларининг олдини олиш ва даволаш бўйича чора-тадбирларнинг тарқалишини мониторинг қилиш ва самарадорлигини баҳолашнинг янги усулини ишлаб чиқиш" (2015-2017) ва ПЗ-2017091941

¹³ Wong TWC, Wong MYS. Remission in pediatric Graves' disease treated with antithyroid drug and the risk factors associated with relapse// Ann Pediatr Endocrinol Metab. - 2022. – Vol.27(4) – P.308-314.

¹⁴Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Committee on Pharmaceutical Affairs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and the Pediatric Thyroid Disease Committee, Japan Thyroid Association Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan// Clin Pediatr Endocrinol. -2017– Vol.26(2) – P.29-62.

¹⁵ Bayramoğlu E., Elmaogulları S., Sagsak E., Aycan Z.. Evaluation of long-term follow-up and methimazole therapy outcomes of pediatric Graves' disease: a single-center experience // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2019. -- Vol.32(4). – P.341-346.

"Перименопозал ёшдаги аёлларда хавф омилларининг минтақавий ва индивидуал хусусиятларига қаратилган остеопороз ва остопоротик синишларнинг профилактикаси ва прогнози учун математик моделларни яратиш" (2018-2020) амалий грантлар доирасида ўтказилди.

Тадқиқот мақсади бўлиб болалар ва ўсмирларда прогностик клиник-антропометрик, гормонал-метаболик ва психо-ақлий мезонларини аниқлаш, гипертиреозни эрта ташхислаш ва олиб бориш, даволаш тактикасини танлаш ва асоратларни тузатишга индивидуал ёндашувларни ишлаб чиқиш ҳисобланади.

Тадқиқот вазифаси:

гипертиреоз билан оғриган болаларни кенг қамровли клиник ва антропометрик текширувини ўтказиш, шу жумладан ҳомиладорликнинг кечиш хусусиятларини, туғилиш пайтидаги антропометрик кўрсаткичларни, беморлар ҳаёт анамнезини, гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг ва янги туғилган чақалоқларнинг неонатал тиротоксикозида биокимёвий ва гормонал кўрсаткичларини ўрганиш;

суяк метаболизми ҳолатини, шу жумладан болаларда тиротоксикозда кальцийни тартибга солувчи тизим кўрсаткичларини баҳолаш;

гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг ақлий ва психо-эмоционал хусусиятларини, шу жумладан ҳаёт сифатини ўрганиш;

гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирларда суякларнинг қайта тузилиши бузилишлари, ақлий бузилишлар ривожланишининг диагностик мезонлари ва прогностик белгиларини ишлаб чиқиш;

Ўзбекистон Республикасида яшовчи соғлом болалар ва ўсмирларда қалқонсимон без ҳолати ва суяк алмашинувининг (Д витамини, паратиреоид гормони, остеокальцин, β -crossLaps, суяк минерал зичлиги) эталон қийматларини аниқлаш;

болаларда гипертиреоз учун радикал терапия сифатида тироидектомияни танлашнинг прогнозларини аниқлаш;

қалқонсимон без ҳолатини, кальций алмашинувини бошқарувчи гормонлар даражасини, психо-интеллектуал соҳа кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда, болалар ва ўсмирларда гипертиреоздаги бузилишларни ташхислаш ва даволаш учун комплекс индивидуал усуллар алгоритмини ишлаб чиқиш;

психотерапия ва метаболик касалликларни тузатишни ўз ичига олган болаларда тиротоксикозни комплекс даволаш самарадорлигини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти бўлиб гипертиреоз билан оғриган 213 нафар болалар ва ўсмирлар, шунингдек транзитор неонатал тиротоксикозли 17 нафар янги туғилган чақалоқлар ҳисобланади, таққослаш гуруҳи эса 97 та нисбатан соғлом педиатрик беморлар ва қалқонсимон без патологияси бўлмаган оналардан туғилган 22 нафар чақалоқлардан иборат бўлди.

Тадқиқот предмети бўлиб биокимёвий ва гормонал параметрларни аниқлаш учун веноз қон зардоби, морфологик текшириш учун қалқонсимон саратон тўқималари хизмат қилди.

Тадқиқот усуллари. Умумий клиник, биокимёвий, иммунологик, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Тақдим этилган диссертация иши гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирлар, шунингдек, транзитор тиреотоксикозли янги туғилган чақалоқлар соғлиғининг турли жиҳатлари бўйича (анамнестик, антропометрик, клиник, биокимёвий, қалқонсимон без ва бошқалар) беморларнинг катта намунаси бўйича олиб борилган Ўзбекистондаги биринчи кенг қамровли тадқиқотдир.

суяк метаболизмининг хусусиятлари, гипертиреози бўлган болалар ва ўсмирларда кальцийни тартибга солувчи гормонлар кўрсаткичлари ўрганилди, суяк минерал зичлигининг пасайиши пайдо бўлиш частотаси аниқланди;

гипертиреоз ва психо-интеллектуал соҳадаги бузилишлар ўртасидаги муносабатларни ўрганиб чиқди;

Ўзбекистон Республикасида яшовчи соғлом болалар ва ўсмирларда қалқонсимон без ҳолати ва суяк метаболизмининг (D витамини, паратиреоид гормони, остеокальцин, β -cross Laps, суяк минерал зичлиги) перцентил қийматлари ҳисобланди;

балоғатга этмаган болалар (ювенил) гипертиреозда суякларнинг қайта тузилиши ва ақлий функцияларининг бузилишини ривожланишининг диагностик мезонлари ва прогнозлари ишлаб чиқилди;

болаларда гипертиреоз учун радикал терапия сифатида тироидектомияни танлашнинг прогностик омиллари аниқланди;

маҳаллий амалиётда биринчи марта болалар ва ўсмирларда ГК ни олиб бориш учун даволаш ва ташхис алгоритми ишлаб чиқилди;

тиростатик дорилар, психотерапия ва минерал бузилишларни тузатишнинг комплекс таъсири баҳоланди, педиатрик гуруҳда гипертиреоз терапиясини моделлаштиришнинг мақсадга мувофиқлиги исботланди.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагича:

Ўзбекистон Республикасида компьютер дастури кўринишида турли этиологияли гипертиреоз (Грейвс касаллиги, тугунли/кўп тугунли бўқоқ, қалқонсимон без саратони) билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг маълумотлар базаси яратилди, АИС да ВГУ20210001 сертификати олинди;

ҒАР 01613 "Болалар ва ўсмирларда Грейвс касаллигини ташхислаш усули" фойдали моделига патент олинди;

IAP 05686 "Аутоиммун қалқонсимон без касалликлари бўлган оналардан янги туғилган чақалоқларнинг соғлиғини тузатиш усули" ихтироси учун патент олинди;

болалар ва ўсмирларда гипертиреознинг клиник, антропометрик, гормонал, метаболик ва психо-интеллектуал хусусиятлари бўйича тушунча сезиларли даражада кенгайтирилди;

балоғатга этмаган (ювенил) тиротоксикозда суякларнинг қайта тузилиши ва руҳий функцияларининг бузилишини прогноз қилиш ва олиб бориш учун математик модел ишлаб чиқилди;

болалар ва ўсмирларда гипертиреозда тироидектомия прогнозларига

асосланган консерватив ёки жарроҳлик даволаш усуллари танлаш учун тактика таклиф қилинди;

маҳаллий амалиётда биринчи марта Грейвс касаллиги билан оғриган болалар ва ўсмирлар учун антитироид терапиясининг ташхис ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилди;

Болаларда гипертиреоз ва унинг асоратларини даволашга комплекс ёндашув учун ишлаб чиқилган терапевтик ва диагностик шахсийлаштирилган алгоритм оптимал, самарали ва хавфсиз бўлиб, уни ушбу тоифадаги беморларга тавсия қилиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги назарий маълумотларнинг диагностика ва статистик ишлов беришнинг замонавий усуллари, шу жумладан иммунохемилюосцент таҳлиliga, замонавий инструментал тадқиқотларга (Z-индекси натижаларидан фойдаланган ҳолда икки энергияли рентген абсорбтиометрия маълумотларига), танланган тадқиқот моделларининг услубий сезгирлиги ва ўзига хослиги, беморлар сонининг етарлилиги, натижаларни истиқболли тасдиқлаш дастуридан «SPSS 23 for Windows» (IBM Corp. Armonk, NY, AQШ) фойдаланган ҳолда ишончли қийматларни олиш, шунингдек тадқиқот натижаларини халқаро маълумотлар билан солиштириш, олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаш асосида тасдиқланган

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, Ўзбекистон Республикасида биринчи марта анамнестик, умумий клиник, биокимёвий, гормонал тадқиқотлар таҳлили ўтказилди, суяклар алмашинувининг ҳолати, жумладан, кальциотроп гормонлар даражаси, суяк метаболизмининг маркёрлари ва суяк минерал зичлиги, шунингдек, неонатал даврдан бошлаб тиреотоксикози бор болаларнинг ҳаёт сифат даражаси, ақлий ривожланиш даражаси, психо-эмоционал ҳолати аниқланди.; шахсийлаштирилган ёндашувни ҳисобга олган ҳолда гипертиреоз асоратлари ривожланишининг мезонлари ва прогнозлари ҳамда терапевтик ва диагностик чора-тадбирлар мажмуи аниқланди, бу педиатрия ва эндокринология соҳасидаги илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга катта ҳисса қўшади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти суяк шаклланишининг бузилиши, тиротоксикознинг ақлий ва бошқа асоратлари ривожланиш хавфи юқори бўлган болаларни эрта аниқлаш, ўз вақтида мураккаб шахсийлаштирилган тактикалар туфайли унинг асоратлари шаклланишига йўл қўймаслик, ишлаб чиқилган прогностик шкалаларни ҳисобга олган ҳолда аниқланган бузилишларни даволаш ва болаларда тиреотоксикозни даволашда самарали натижаларга эришишда ёрдам беради. Бу касалликнинг прогнози, барқарор ремиссияга эришиш, ногиронликни камайтириш, жисмоний ва интеллектуал салоҳиятни сақлаш, ҳаёт сифатини ошириш, шунингдек, ушбу болалар контингентини бошқаришда иқтисодий харажатларни камайтиришга ёрдам беради. Қалқонсимон без патологияси бўлмаган болаларнинг қалқонсимон без ҳолати кўрсаткичларининг референс оралиғи ҳисоблаб

чиқилган, бу амалиётчиларга Ўзбекистон Республикасида яшовчи болаларда қалқонсимон без дисфункциясини аниқлаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ қилиш. Клиник, метаболик ва психологик жиҳатларни баҳолаш ва болаларда тиротоксикозни даволаш учун диагностика ва терапевтик тактиканинг такомиллаштирилган шахсийлаштирилган усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижаларга асосланиб:

тиреотоксикози бор болалар ўртасида суяк минерал тўқланлигининг камайиши ва остеопороз ҳавф гуруҳини ўз вақтида аниқлашга, шу тариқа қалқонсимон безнинг гиперфункцияси бўлган болаларда кам энергияли синишлар ва ногиронликнинг ривожланишини камайтиришга ёрдам берадиган “Тиреотоксикози бор болалар ва ўсмирларда суяк минерал зичлигининг пасайишига ташхис қўйиш усули” (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 02.12.2022 йилдаги 8 н-р/1420-сонли хулосаси) номли услубий тавсиянома тасдиқланди;

“Тиреотоксикозли болаларнинг психо-эмоционал ва интеллектуал ҳолатини аниқлаш методикаси” (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2022-йил 31-октябрдаги 8н-р/1208-сонли хулосаси) услубий тавсиялар тасдиқланди. Улар Ўзбекистон Республикасида йодтанқислиги ҳолатида яшовчи тиреотоксикози бор болаларда психологик ва руҳий бузилишларни эрта ташхислашга, даволашга риоя қилишни яхшилаш, ақлий қобилиятларни йўқотишни камайтириш ва миллатнинг интеллектуал салоҳиятини сақлаб қолишга қаратилган;

қалқонсимон без фаолиятининг транзитор бузилиши бўлган янги туғилган чақалоқларни аниқлаш ва ҳамроҳ асоратларни даволаш бўйича болалар эндокринологи ва неонатологларнинг ҳаракат алгоритмларини ўз ичига олган IAP 05686 “Аутоиммун қалқонсимон без касалликлари билан оғриган оналардан янги туғилган чақалоқларнинг соғлиғини тўғирлаш усули” номли ихтирога патент олди (Расмий ахборотнома. – 2018 йил. – 11 (211)-сон. – Б.39 да чоп этилган) кашфиётига патент;

йодтанқислиги ҳолатида яшовчи Грейвс касаллиги бор болаларда касалликнинг ташхис мезонларини, уларга эрта ташхис қўйиш ва адекват даво усулларини қўллашнинг замонавий усулларида ўз вақтида фойдаланишга ёрдам берадиган FAP 01613 “Болалар ва ўсмирларда Грейвс касаллигини аниқлаш методикаси” фойдали моделига патент олинди (“Расмий ахборотнома. – 2021. – 5-сон. – Б.70” да чоп этилган).

Тиреотоксикози бор болаларда диагностика ва даволаш протоколларини қўллашни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотларнинг илмий-амалий натижалари амалий соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Хоразм, Андижон ва Самарқанд вилоят эндокринология диспансерлари, акад. Ё.Х. Туракулов номидаги РИИАТЭМ Қашқадарё филиалининг амалий фаолиятига тадбиқ қилинди (акад. Ё.Х. Туракулов номидаги РИИАТЭМ нинг 11.05.2023 йилги экспертлар кенгаши хулосаси). Натижаларни амалиётга тадбиқ қилиш неонатал даврдан бошлаб тиреотоксикози бор болаларни ташхислаш, прогнозлаш ва даволаш самарадорлигини ошириш, шунингдек, унинг турли

асоратлари ривожланишининг олдини олиш, касалликнинг салбий оқибатларини минималлаштириш, даволаш самарадорлигини ошириш, давлатнинг иқтисодий харажатларини камайтириш, шу билан бирга Республикамизнинг меҳнат ва интеллектуал салоҳиятини сақлаб қолиш имконини берди.

Тадқиқот натижаларини апробация қилиш. Ушбу тадқиқот натижалари 19 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 16 та халқаро ва 3 та миллий конференцияларда муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларини нашр этиш. 59 та илмий мақола, шу жумладан: 32 та журнал мақоласи, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган Республика миқёсидаги 22 та ва хорижий журналларда 10 таси.

Ишнинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, 7 боб, хулоса, якуний қисм, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми ... бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва талаблилиги асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари шакллантирилган, натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти келтирилган, иш натижаларини апробация қилиш ва нашр этиш, диссертациянинг ҳажми ва қисқача тузилиши тўғрисида маълумотлар тақдим этилган.

Биринчи бобда **“Адабиёт шарҳи”** 10 та кичик бўлимдан иборат бўлиб, болаларда тиротоксикоз (ТТ) тарихи, этиопатогенези, клиникаси, даволашнинг замонавий ёндашувлари, болаларда Грейвс касаллигининг ремиссияси ва қайталанишининг прогностик омиллари бўйича сўнгги 20 йил давомида олиб борилган тадқиқотларнинг мета-таҳлили ҳақида маълумот беради. Суяк тўқималарининг минераллашуви бузилиши жараёнлари, балоғатга етмаган болаларда гипертиреозда суяк метаболизми бузилишларини аниқлаш усуллари, болаларда иккиламчи остеопорозни даволаш, гипертиреоз билан оғриган болаларда рухий ва психологик касалликлар ҳақида тушунчалар батафсил ёритилган.

“Материалнинг клиник хусусиятлари ва қўлланиладиган тадқиқот усуллари” номли 2-бобда материалнинг хусусиятлари, тадқиқот усуллари ва натижалари берилган. Биз 2 ёш 11 ойликдан 18 ёшгача бўлган 310 нафар болани, шу жумладан қалқонсимон безнинг турли морфологик тузилишига эга бўлган аутоиммун эндоген гипертиреози бўлган 213 нафар болани текширдик; назорат гуруҳи - 97 нисбатан соғлом педиатрик беморларни ташкил этди. Шунингдек, биз ДТБ бўлган оналардан транзитор неонатал тиротоксикозли 17 та янги туғилган чақалоқни текширдик, назорат гуруҳи эндокрин патологияси бўлмаган оналарнинг 22 та соғлом янги туғилган чақалоқларидан иборат эди.

Тиротоксикозли гуруҳларга қўшилиш мезонлари:

- болада аутоиммун гипертиреоз / тиротоксикоз мавжудлиги;

- боланинг ёши 18 ёшгача (1-гуруҳ) / 28 кунгача (3-гуруҳ);

-18 ёшга тўлмаган боланинг ота-онасининг/қонуний вакиллари тадқиқотда қатнашиш учун хабардор қилинган розилиги.

Тадқиқот усуллари: замонавий клиник, биокимёвий, иммуно-хемилюсцент ва инструментал, шу жумладан ҳаёт сифати, хатар даражаси ва IQ ни баҳоловчи сўровномаларидан фойдаланиш. Статистик таҳлил «SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, AQSH) дастур ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг 3-боби “Йод танқислиги шароитида яшовчи гипертиреози бор болалар ва ўсмирларнинг клиник ва лаборатор хусусиятлари” 5 кичик бўлимдан иборат. Оналар саломатлигини ретроспектив таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, гипертиреози бўлган ҳомиладорлик давридаги аёлларнинг ўртача ёши ($24,2 \pm 4,1$) назорат гуруҳидаги аёлларнинг ёшига нисбатан ($30,1 \pm 5,7$, $p = 0,000$) сезиларли даражада паст, бироқ шу билан бирга, гипертиреоз гуруҳидаги оналар паритети сезиларли даражада юқори (мос равишда $2,5 \pm 21,4$ ва $2,1 \pm 1,2$, $p=0,01$), улар семиз бўлиш эҳтимоли (11% ва 3,1%, OR =3,9; 95% СИ 1,1-13,6;

$p=0,03$) ва турли даражадаги анемия (24% ва 5,2%, $OR=5,8$; 95% СИ 2,2-15,4; $p<0,001$) кўпроқ учради. Витилиго (0,7%), 2-тур қандли диабет (2,1%), тухумдонлар поликистоз синдроми (0,7%) фақат гипертиреоз гуруҳидаги оналарда аниқланган. Онада қалқонсимон безнинг аутоиммун зарарланишининг мавжудлиги болада гипертиреоз ривожланиш хавфини 7,5-8,2 марта оширади ($OR=8,2$; 95% СИ 3,1-21,5; $p<0,001$), ҳомиладорлик давридаги эндемик она буқоғи ва тизимли аутоиммун касалликлар ($OR = 27,0\%$;-% 27,9; $p = 2,9\%$; .69) кўзгатувчи омиллар сифатида аҳамиятли эмас ($OR=1,4$; 95% СИ 0,5-3,8; $p=0,36$).

Гипертиреоз билан оғриган болаларда вазни 2500 г дан кам (7,5%; $OR=0,1$; 95% СИ 0,02-1,01; $p=0,02$) ва 3500 г дан ортиқ (12,3%; $OR=2$; 95% СИ 0,98-3,92; $p=0,05$) туғилиш эҳтимоли сезиларли даражада юқори бўлган. Уларда назорат гуруҳига нисбатан асфиксия (15,8%) энцефалопатия билан (37,7%) туғилиш, кўпроқ реанимация ва интенсив терапия бўлимида даволаниш кўпроқ кузатилган. Она паритети ва болаларда гипертиреознинг ривожланиш даври ўртасида сезиларли даражада тўғридан-тўғри ўртача корреляция аниқланди ($r = 0,3$, $p = 0,001$), гипертиреози бўлган болаларда АТ-ТПО ва ҳаётининг 1-дақиқаси ($r = -0,3$, $p = 0,01$) ва 5-дақиқасидаги ($r = -0,3$, $p = 0,01$) Апгар кўрсаткичлари ўртасида тескари корреляция, гипертиреози бор болаларда Д витамининг миқдори бола туғилган вақтдаги онанинг ёши ($r=-0,3$, $p=0,01$) ва киндик қолдиқларининг тушиш ($r=-0,3$, $p=0,005$), шунингдек янги туғилган вақтдаги тана оғирлигининг максимал камайиши ва остеокальцин миқдори ($r=-0,6$, $p=0,002$) ўртасида тескари корелляция аниқланди.



1-расм. Д витамини даражаси ва онанинг туғиш пайтидаги ёши (а) ва киндик қолдиқларининг тушиш муддати (б), остеокальцин ва ТВМЙ (с) ўртасидаги боғлиқлик.

Гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг 65,8% (96) да ўсиш Z-score (HAZ) нормада эди (бўй SDS -1 дан +1 гача), назорат гуруҳида эса бундай болалар 28% га кўпроқ эди (93,8% (91)), $OR = 7,9$; 95% СИ 3,2-19,3; $p<0,001$. Гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг бўйи, бўй перцентиллари ва Z-score нинг ўртача кўрсаткичлари назорат гуруҳи билан солиштирилганда сезиларли фарқларга эга бўлиб, бу тез чизикли ўсиш ва кам вазн тенденциясини кўрсатади (1-жадвал).

1-жадвал

Ювенил гипертиреози бор болалар ва назорат гуруҳидаги болаларнинг ўртача антропометрик маълумотлари

	Гипертиреоз, $M\pm SD$, $n=213$	Назорат, $M\pm SD$, $n=97$	p
Бўйи, см	154,7±16,9	149,4±18,2	0,003
Бўй перцентили	57,1±28,8	45,0±22,1	0,000
Ўсишнинг Z-score	0,2±1,1	-0,1±0,6	0,000
Вазни, кг	41,4±12,7	44,3±14,2	0,024
Вазн перцентили	26,4±27,1	52,3±21,3	0,000
Вазннинг Z-score	-1,1±1,3	2,0±9,8	0,000

ТМИ	16,8±3,0	19,1±2,8	0.000
ТМИ фоизли	19,5±22,9	55,1±23,0	0.000
ТМИ Z-score	-1,2±1,2	0,2±0,7	0.000

ВАЗ-мезонига кўра (ТМИ SDS -1 дан +1 гача), гипертиреоз бўлган гуруҳда 28,8% (42) болалар нормага тўғри келди, назорат гуруҳида - 3,1 баробар кўп (89,7% (87)), ОР = 21,5; 95% ДИ 10,2-45,4; $p < 0,001$. Шу билан бирга, гипертиреоз билан оғриган гуруҳдаги болаларнинг 23,3% (34) ўта озғин, 44,5% (65) озғин, назорат гуруҳида мос равишда 1% (1) ва 3,1% (3) (мос равишда ОШ=0,03; 95%ДИ 0-0,26; $p < 0,001$ и ОШ=0,04; 95%ДИ 0,01-0,13; $p < 0,001$). Тиреотоксикози бўлган болаларнинг ТМИ мутлоқ қийматларда ҳам, фоизларда ҳам, Z-score да ҳам неонатал даврда максимал вазн йўқотиш билан тўғридан-тўғри сезиларли даражада ўртача корреляцияга эга эди: мос равишда $r=0,3$, $p < 0,05$; $r=0,3$, $p < 0,05$ и $r=0,4$, $p < 0,01$. Тиреотоксикози бўлган болаларда ВАЗ қиймати ва кальций даражалари ўртасида тўғридан-тўғри сезиларли кучсиз корреляция аниқланди ($r=0,2$, $p < 0,05$); WAZ ва Д витамини ўртасида ($r=0,3$, $p < 0,05$), шунингдек, қон зардобидаги фосфор даражаси ($r=0,4$, $p < 0,05$), остеокальцин ва HAZ даражаси ($r=0,3$, $p < 0,05$), вазн перцентиллари ва β -CrossLaps даражаси ($r=0,5$, $p < 0,05$) ўртасида ўртача кучдаги корреляция аниқланди. ТМИ ва остеокальцин даражаси ($r=-0,2$, $p < 0,05$) ва гипертиреоз давомийлиги ва HAZ ($r=-0,174$, $p=0,04$) ўртасида сезиларли тесқари корреляция, шунингдек, ўсиш, вазн, ТМИ ва тананинг суяк минерал тўлақонлиги (СМТ) ва унинг Z-score, L₁-L₄ бел умуртқа поғоналарининг СМТ ва Z-score шунингдек, тана сиртининг майдони (ТСМ) билан (r 0,3 дан 0,57 гача, $p < 0,01$) ўрталарида заиф ва ўртача тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди.

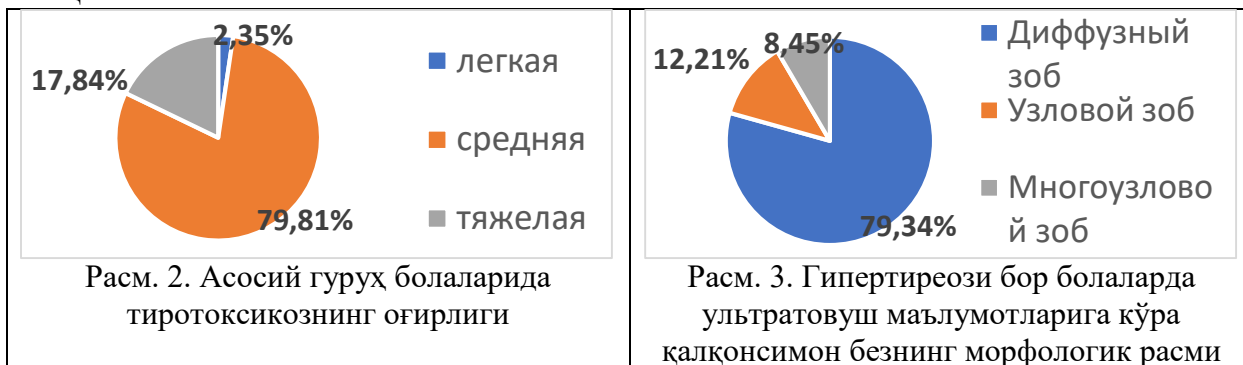
Тахикардия 92,5% (197) да аниқланган (ОШ=584,8; 95%ДИ 131,8-2595,7; $p < 0,001$), симптоматик артериал гипертензия - 44,6% (95) ТТ гуруҳидаги болаларда аниқланди, назорат гуруҳида бундай болалар аниқланмади. Чап қоринча миокардидаги метаболик ўзгаришлар гипертиреоз билан оғриган болаларнинг 92 фоизиди, назорат гуруҳидаги болаларнинг 5,2 фоизиди аниқланган (ОШ=0,01; 95%ДИ 0,002-0,01; $p < 0,001$), юрак ўтказувчанлиги бузилишининг атриовентрикуляр блокада ва Гисс тутамлари оёқчалари блокадаси кўринишлари фақат асосий гуруҳдаги 8% болаларда аниқланган (ОШ=0,12; 95%ДИ 0,02-0,9; $p=0,02$).

Гипертиреоз билан оғриган қизларда ҳайз кўриш эндокрин патологияси бўлмаган қизларга қараганда ўртача 2 йил кечроқ содир бўлган ($11,9 \pm 0,7$ ёшга нисбатан $13,4 \pm 1,2$, $p < 0,001$). Таннер шкаласи бўйича жинсий ривожланишни баҳолаш гипертиреози бўлган болалар гуруҳида пастроқ бўлган ($1,9 \pm 1,0$ га нисбатан $2,2 \pm 1,0$, $p < 0,001$). ТТ билан оғриган болаларнинг 14,6 фоизиди (31) жинсий ривожланишнинг кечикиши (ЖРК) ташхиси қўйилган, гипертиреоз билан оғриган қизларнинг 8 фоизиди ҳайз даврининг бузилиши ва 4,2 фоизиди бачадон гипоплазияси мавжуд.

Ювенил гипертиреози бўлган гуруҳда 28,2% (60) ҳолатда иккиламчи тиреоген наҳорги гипергликемия, глюкозага турғунликнинг бузилиши - 1,9% (4) қайд этилган. Грейвс касаллиги 2,8% (6) болаларда аутоиммун

полигландулар синдром (АПС) нинг 3-тури шаклидаги 1 тур қандли диабет шаклида коморбид патология билан боғлиқ бўлди; бу болалар ва ўсмирлар, тиреостатик терапиядан ташқари, гликемик назорат остида базал-болус инсулин терапиясини ҳам олдилар. Корреляция таҳлили шуни кўрсатдики, Д витамини гликемик даражалар билан сезиларли салбий корреляцияга эга эди ($r=-0,27$, $p=0,02$).

ТТ бўлган болалар гуруҳида 95% ҳолларда 2 даражали буқоқ ташхиси қўйилган, ўртача тиреотоксикоз устунлик қилган (80%), 20,7% тугунли/кўп тугунли буқоқ, 3,3% ида қалқонсимон безнинг дифференциал саратони (ҚБС) аниқланган.



Қалқонсимон безнинг ультратовуш текширувида буқоқнинг қуйидаги морфологик кўриниши аниқланди: диффуз буқоқ назорат гуруҳида 7,2% (7) болаларда, гипертиреоз гуруҳида - 79,3% (169) болаларда (ОШ=29,3; 95%ДИ 13,1-68,2; $p<0,001$). Тугунли буқоқ фақат гипертиреози бор болаларда ташхис қўйилган (3.16-расм). Аутоиммун тиреоидитга хос бўлган қалқонсимон безнинг ультратовуш суратидаги ўзгаришлар назорат гуруҳидаги болаларнинг 2,1% (2) да аниқланган, гипертиреози бўлган болаларда эса бу кўрсаткич 63,4% (135) (ОШ=82,2; 95%ДИ 19,7-342,8; $p<0,001$) ташкил қилди. Гипертиреози бўлган болаларда қалқонсимон безнинг ҳажми назорат гуруҳига қараганда ўртача 7,5 баравар ортик бўлди (мос равишда $24,6\pm 15,6$ мл ва $3,3\pm 2,9$ мл, $p<0,001$).

Грейвс касаллиги билан оғриган болаларнинг қалқонсимон без ҳолатининг кўрсаткичлари аниқ тиротоксикозни кўрсатди ва барча кўрсаткичлар бўйича назорат гуруҳи билан сезиларли фаркга эга эди (3-жадвал).

3-жадвал

Текширилаётган болалар ва ўсмирларнинг қалқонсимон без ҳолати, $M\pm SD$

Кўрсаткичлар	Гипертиреоз, n=146	Назорат гуруҳи, n=97	p
ТТГ (0,28-4,3 мХБ/мл)	0,03±0,1	2,4±1,0	$p<0,001$
эркТ3 (2,5-4,3 нг/дл)	18,6±11,0	3,1±0,90	$p<0,001$
эркТ4 (1,1-1,8 нг/дл)	6,4±2,3	1,4±0,3	$p<0,001$
АТ-ТПО(34 ХБ/мл гача)	345,9±235,9	12,3±7,6	$p<0,001$
АТ-рТТГ(1,75 ХБ/л гача)	25,5±11,4	0,4±0,34	$p<0,001$

Йод танқислиги бўлган ҳудудда яшовчи гипертиреози бор болаларда эркТ3 нинг ўртача қийматлари қалқонсимон без патологияси бўлмаган болаларникига қараганда 6 баравар юқори ва эркТ4 - 4,6 баравар юқори бўлди.

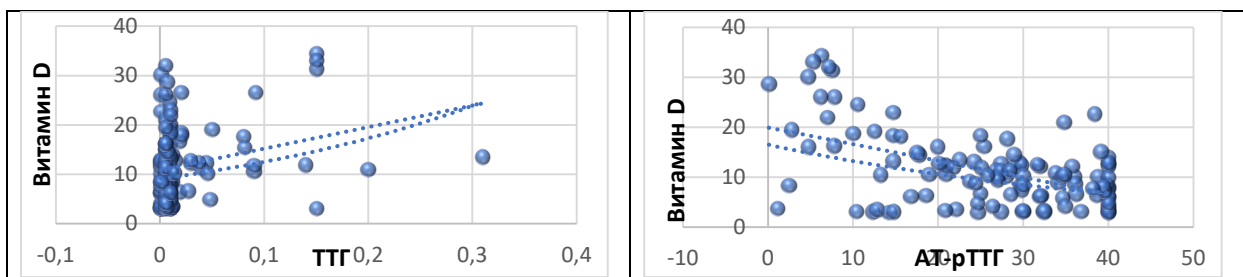
Гипертиреози бор болаларда қалқонсимон без антитаначаларининг ўртача даражаси аниқ аутоиммун жараёни кўрсатди: гипертиреози бўлган болаларда АТ-ТПО нинг ўртача кўрсаткичлари 28,1 баравар, АТ-рТТГ назорат гуруҳидагига қараганда 63,8 баравар юқори. Шу билан бирга, гипертиреоз билан оғриган 80,1% (117) болаларда АТ-ТПО даражаси 100 ХБ / мл дан юқори бўлган, 32,2% (47) да ТТГ рецепторларига антиктаначалар даражасини аниқлаш учун энг юқори чегара (40 ХБ / л) аниқланган, бу эса тиреотоксикознинг яққол иммун агрессиясидан далолат беради.

ТТ билан оғриган болалар ва ўсмирлар гуруҳида ўртача ТТГ 0,006 [0,001-0,15] мХБ / мл, эркТ3 18,6 [1,5-40] нг/дл, эркТ4 6,7 [1,7-24,4] нг/дл, АТ-ТПО – 303,6 [5,7-1600] ХБ/мл. АТ-рТТГ 27,4 [0,12-40] ХБ/мл қийматни ташкил қилди. Қалқонсимон без патологияси бўлмаган болаларда ўртача ТТГ даражаси 2,32 [0,8-4,3] мХБ / мл, эркТ3 - 2,95 [1,2-5,0] нг/дл, эркТ4 - 1,3 [0,9-2,0] нг/дл, АТ-ТПО – 12,0 [1,2-29,1] ХБ/мл, АТ-рТТГ 0,34 [0,02-1,05] ХБ/мл ни ташкил қилди. Ювенил ТТ гуруҳидаги ўсмирлар қон зардобиди эркТ3 (54,8%) ва эркТ4 (86,3%) нинг 3 ёки ундан кўп марта ошиши қайд этилган, бу йодд танқислиги бўлган минтақада яшовчи болаларда тиреотоксикознинг янада оғир кечишини кўрсатади.

ТТ билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг 56,3% (120) да эндокрин офталмопатия ташхиси қўйилган, улардан 1-даражали ЭО 42,5% (51), 2-даражали ЭО - 57,5% (69) аниқланган, бу болаларнинг 75% да ЭО фаол босқичида, 25% - нофаол босқичида бўлган. Эндокрин миопатия болаларнинг 6,1 фоизида (13) топилган.

Тадқиқот вақтида гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирлар учун даволашнинг ўртача давомийлиги $14,2 \pm 20,6$ ойни ташкил этди. Гипертиреознинг давомийлигига кўра 47,4% (101) болаларда 3 ойдан кам, 3-36 ой - 42,7% (91), декомпенсацияланган гипертиреозда 36 ойдан ортиқ 9,9% (21) болалар эди. Гипертиреоз билан оғриган барча болалар қабул қилинди Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтган дори воситалари билан тиреостатик терапия (ТСТ) ни қабул қилдилар, аммо ТТ ривожланиши даврида болаларнинг 8% (17) га дастлаб кунига 100-200 мкг дозада калий йодид билан даволаш буюрилган. 7 та (3,3%) болалар ва ўсмирларда ҚБР нинг дифференциал турлари аниқланган, 3 тасида папилляр ҚБР (ПКҚБР), 4 тасида фолликуляр ҚБР (ФҚҚБР) аниқланди, 4 тасида (1,9%) радиойод терапияси ўтказилган. ТСТ фонида 25,8% (55) болаларда тиреоидектомия амалга оширилди, сўнгра левотироксин натрий буюрилди.

Болаларда гипертиреоз учун Д витамини билан ТТГ ва АТ-рТТГ ўртасида ишончли корреляция аниқланди (мос равишда $r=0,28$, $p=0,001$ ва $r=0,40$, $p<0,001$) (4-расм).



Расм 4. ТТГ ва АТ-рТТГ кўрсаткичларининг Д витамини билан ўзаро боғлиқлиги

Янги туғилган чақалоқларнинг транзитор тиротоксикози (транзитор неонатал тиреотоксикоз, ТНТ) 29,4% ҳолларда муддатидан олдин туғилган, назорат гуруҳидагиларда бундай болалар аниқланмади. ТНТ билан касалланган болалар ҳаётининг 1-дақиқаси ($6,06 \pm 0,29$, $p=0,004$) ва 5-дақиқасидаги ($7,0 \pm 0,29$, $p=0,001$) Апгар кўрсаткичлари назорат гуруҳидагилар билан солиштирганда паст эди (мос равишда $6,91 \pm 0,13$ ва $7,77 \pm 0,16$ балл), 11,6% (2) ТНТ билан касалланган болаларда 2-оғирлик даражасидаги асфиксия ташхиси қўйилган, 82,4% (14) чақалоқларда сурункали ҳомила ичи гипоксияси (СХИГ) рўйхатга олинган (ОШ=5,6; 95%ДИ 1,25-25,17; $p=0,03$). ТНТ билан туғилган чақалоқларда нисбий жиҳатдан тана вазнининг максимал йўқолиши (ТВМЙ) кўрсаткичи ($8,83 \pm 1,92\%$) назоарт гуруҳига нисбатан ($4,35 \pm 0,57\%$), $p=0,02$ ишончли тарзда юқори бўлди.

ТНТ билан янги туғилган чақалоқларнинг 35,29 фоизи неонатал даврда тахикардия кузатилди ва бу гуруҳдаги ўртача юрак уриш тезлиги (ЮУТ) назоратга қараганда сезиларли даражада юқори ($p=0,0001$), физиологик сариқликнинг давомийлиги, иктерик синдромли янги туғилган чақалоқлар сони ва узайган иктерик давр кўпроқ эди. Гипертиреоз билан оғриган янги туғилган чақалоқларнинг 23,5% (4) да киндик қолдиғининг тушиши сезиларли даражада кечроқ кузатилди (4-жадвал).

4-жадвал

ТНТ билан туғилган чақалоқларнинг транзитор кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ТНТ, n=17	p	Назорат, n=22
Юрак уриш тезлиги, сони/мин	$150,24 \pm 4,83$	0,0001	$133,32 \pm 1,15$
Брадикардия, n (%)	-	-	-
Тахикардия, n (%)	6(35,29%)	-	-
Физиологик сариқликнинг давомийлиги, кунлар	$13,07 \pm 2,25$	0,007	$3,17 \pm 0,52$
Сариқлик билан касалланган янги туғилган чақалоқлар сони, n (%)	12 (70,59%)	0,01	6(27,27%)
Узоқ муддатли иктерик даври бўлган болалар сони, n (%)	8(47,06%)	-	-
Киндик қолдиғининг тушиши, кун	$6,06 \pm 0,5$	0,03	$4,91 \pm 0,25$
Киндик қолдиғининг кеч тушиши кузатилган болалар сони, n (%)	4(23,53%)	-	-

ТНТ билан касалланган янги туғилган чақалоқларда ҳаётнинг 7-кунидан бошлаб Журба-Мастюкова усули билан аниқланган психомотор ривожланиш (ПМР) даражасининг ўртача кўрсаткичи соғломларга қараганда 6,3 баллга паст бўлган, 29,4% (5) га психомотор функцияларнинг кечикиши ташхиси қўйилган (5-жадвал). ТНТ гуруҳида нормал ПМР билан туғилган болалар сони

сезиларли даражада камроқ бўлган.

5-жадвал

ТНТ билан туғилган чақалоқларнинг психомотор ривожланиш даражаси

Ўрганилган кўрсаткичлар	ТНТ, n=17	p	Назорат, n=22
ПМР даражаси, балл	20,76±1,29	0,0001	27,05±0,30
Соғлом, n (%)	6(35,29%)	0,04	14 (63,64%)
Шартсиз хавф гуруҳи ,n(%)	6(35,29%)	0,26	8(36,36%)
ПМР кечикиши, n (%)	5(29,41%)	-	-

Туғма тиротоксикозли болаларда қалқонсимон без функциясининг номутаносиблиги кузатилди, гипертиреозга хос бўлган (6-жадвал), 7 та ҳолатда (41,2%) ТНТ нинг субклиник шакли, 6 (35,3%) - енгил, 3 (17,7%) – ўрта оғирликдаги, 1 (5,9%) – ТНТ нинг оғир даражаси аниқланди. ТНТ билан туғилган 3 (17,7%) чақалоқларда АТ-ТПО > 20МЕ/мл даражаси аниқланди.

6-жадвал

ТНТ билан туғилган чақалоқларнинг қалқонсимон ҳолатининг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ТНТ, n=17	p	Назорат, n=22
ТТГ, мХБ/л	0,28±0,09	0,0001	1,39±0,26
Т3, нмол/л	3,06±0,05	0,0001	2,32±0,15
Т4, нмол/л	180,12±6,97	0,0001	126,64±9,2
АТ-ТПО, мХБ/л	11,97±2,71	0,21	6,68±0,41
АТ-ТПО мавжудлиги, n (%)	11(64,71%)	0,01	5(22,73)
Ат-ТПО>20 мХБ/л, n (%)	3(17,65%)	-	-

Гипертиреози бўлган янги туғилган чақалоқларда суяк метаболизмининг бузилиши ташхиси қўйилган, бу суяк минерализациясининг етарли эмаслиги, суяк остеомалация ўчоқлари билан тезлашган остеогенез билан ифодаланган (7-жадвал).

7-жадвал

ТНТ билан туғилган чақалоқлар суяк тизимининг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ТНТ, n=17	p	Назорат, n=22
Кальций, ммоль/л	1,83±0,09	0,0001	2,28±0,04
Гипокальциемия, n (%)	8(47,06%)	-	-
Фосфор, ммоль/л	1,62±0,08	0,004	1,88±0,05
Гипофосфатемия, n (%)	10(58,82%)	0,0001	4(18,18)
ИФ, ХБ/л	393,41±42,6	0,01	270,4±41,7
Гиперфосфатаземия, n (%)	10(58,82%)	0,002	2(9,09)
Эхоостеометрия, м/сек	1637,29±83,7	0,0001	2215,9±36,7
Эхоостеометрия 2000 м/сек дан паст, n (%)	14(82,35%)	-	-

ТНТ бор болалар назорат гуруҳи билан солиштирганда, қон зардобида сезиларли даражада паст кальций ва фосфор қийматлари ва юқори ишқорий фосфатаза (ИФ) даражасига эга эди. Ўртача тиротоксикозли ҳар иккинчи янги туғилган чақалоқ гипокальциемия, гипофосфатемия ва гиперфосфатаземия билан туғилган. ТНТ гуруҳидаги ультратовушли эхоостеометриянинг ўртача қийматлари соғлом янги туғилган чақалоқларга қараганда 578,6 м / сек паст эди. ТНТ билан касалланган болаларнинг 82 фоизи суяк массасининг камайиши билан туғилган, назорат гуруҳида бундай болалар кузатилмади.



Расм 5. Аутоиммун қалқонсимон касалликлари бўлган оналардан янги туғилган чақалоқларни ташхислаш ва олиб бориш алгоритми.

Тиротоксикозли янги туғилган чақалоқлар гуруҳида суяк тўқималарининг етилиш патологиялари кузатилди: туғма сон суяк чиқиши, лаб ва қаттиқ танглайнинг 3 даражали ёриғи, краниостеноз, полисиндактелия биттадан (5,88%), 3 та (17,65%) туғма сон дисплазияси ва 7 та (41,8%) туғма рахит ҳолатлари кузатилган.

Олинган натижалар асосида биз янги туғилган чақалоқларни ТНТ билан ташхислаш ва бошқариш алгоритмини ишлаб чиқдик ва IAP 05686 "Аутоиммун қалқонсимон без касалликлари бўлган оналардан янги туғилган чақалоқларнинг солوماتлигининг коррекция усули" (2018) ихтироси учун патент олдик (5-расм).

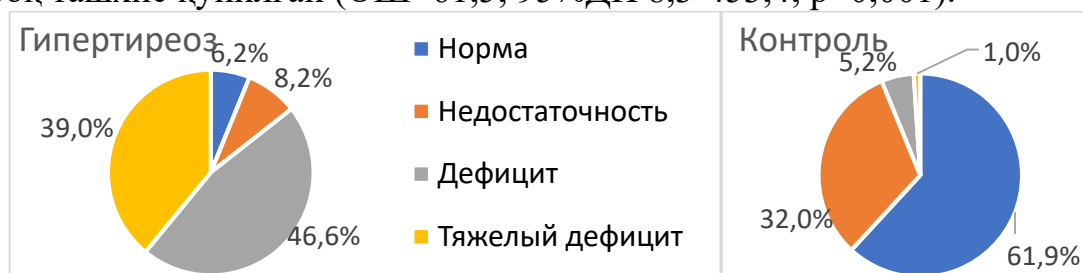
4-боб. "Йод танқислиги шароитида яшовчи болалар ва ўсмирларда тиротоксикознинг суяк метаболизмига таъсири"

Гипертиреози бор гуруҳда кальций (20% га) ва фосфорнинг (27% га) ўртача кўрсаткичлари сезиларли даражада паст эди ва ишқорий фосфатаза даражаси назорат гуруҳига қараганда 4 баравар юқори. Соғлом болаларда гипокальциемия частотаси фақат 1% ҳолларда ташхис қўйилган бўлса, ТТ билан оғриган болаларда - 77,4% ҳолларда (ОШ=328,7; 95%ДИ 44,1-2448,5; $p < 0,001$) кузатилган, назорат гуруҳида гипофосфатемия 19,2 баравар кам учрайди (ОШ=32,2; 95%ДИ 7,6-135,8; $p < 0,001$), гиперфосфатаземия - ТТ болалардаги га нисбатан 32,6 марта кам (ОШ=103,3; 95%ДИ 24,4-437,3; $p < 0,001$) учрайди.

Гипертиреози бор болаларда Д витаминининг ўртача даражаси соғлом болаларга қараганда 3 баравар паст (мос равишда 10,6 [3; 34,4] нг/мл ва 34,0 [7,8; 76,0] нг/мл), остеокальцин даражаси 2,8 баравар юқори (мос равишда 86,9 [11,1; 192,5] нг/мл ва 24,4 [4,4; 121,6] нг/мл), β -CrossLaps - 1,8 баравар юқори (мос равишда 0,9 [0,17; 1,9] нг/мл ва 0,4 [0,12; 1,2] нг/мл) эканлиги аниқланди. Гипертиреози бор болаларда ишқорий фосфатазанинг ўртача кўрсаткичлари назорат гуруҳидагига қараганда 4,1 баравар юқори (мос равишда 725,0 [60,8; 1323,0] U/L ва 124 [2,64; 738] U/L), кальций (мос равишда 2,0 [1,3; 2,6] ммоль/л ва 2,4 [1,6; 2,6] ммоль/л) ва фосфор даражалари (мос равишда 1,4 [0,8; 2,5]

ммоль/л ва 1,9 [1,1; 2,3] ммоль/л) эса паст эди. Шу билан бирга, солиштирма гуруҳларда зардобдаги ПТГ даражасида сезиларли фарқ аниқланмади.

ТТ гуруҳида Д витамини даражаси нормал бўлган болаларнинг частотаси назорат гуруҳига қараганда 10 баравар кам эди: мос равишда 6,2% (9) ва 61,2% (60), (ОШ=24,7; 95%ДИ 11,2-54,3; $p < 0,001$) (6-расм). Шунга қарамай, Ўзбекистон Республикасида етарли даражада инсоляцияни ҳисобга олсак ҳам, қалқонсимон без патологияси бўлмаган болаларда Д витамини етишмовчилиги 32% (31), Д витамининг танқислиги 5,2% (5) (ОШ=16; 95%ДИ 6,2-41,8; $p < 0,001$) кузатилди, ТТ бор болалар гуруҳида Д витамининг танқислиги 9 марта кўпроқ аниқланган. Назорат гуруҳида Д витаминининг оғир танқислиги гипертиреози бўлган болалар гуруҳига қараганда 39 марта камроқ ташхис қўйилган (ОШ=61,5; 95%ДИ 8,3-453,4; $p < 0,001$).



Расм 6. Текширилган болаларда Д витаминининг даражаси

Ушбу ҳисоб-китоблар Д витамини танқислиги ва аутоиммун жараёндан келиб чиққан қалқонсимон без дисфункцияси ўртасидаги боғлиқликни кўрсатади. Д витаминининг паст даражаси касалликнинг патогенезида иштирок этадиган асосий омил бўлиши мумкин.

Суякларнинг қайта шаклланиш кўрсаткичи бўлган остеокальциннинг референс лаборатор ўлчамлари болаларда бўлмаганлиги сабабли биз шартли равишда текширилган болалар ва ўсмирларнинг қон зардобдаги таркибига қараб 5 та даражани аниқладик: 50 нг / мл гача, 50-69 нг / мл, 70-84 нг / мл, 85-99 нг / мл, 100 нг / мл дан ортиқ. Назорат гуруҳида остеокальцин даражаси 50 нг/мл гача бўлган болалар 46,4% (45) устунлик қилган бўлса, гипертиреоз билан касалланган гуруҳда бу даражали болалар 5,7 марта кам, яъни 8,2% (12) ни ташкил қилди (ОШ=9,7; 95%ДИ 4,7-19,7; $p < 0,001$). Тиротоксикозли болалар орасида остеокальцин 85 нг/мл (34% (50; $p < 0,001$)) ва 100 нг/мл дан ортиқ (35,6% (52; $p < 0,001$)) устунлик қилади.

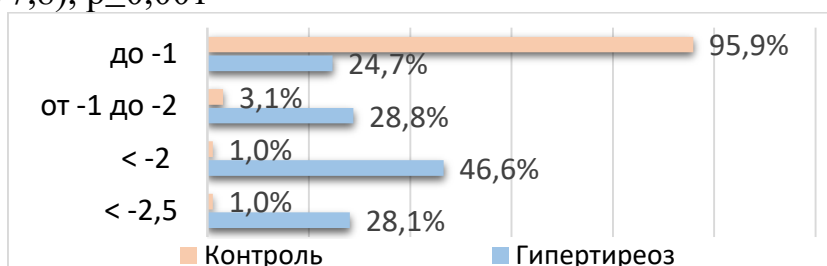
Суяк резорбцияси белгиси бўлган β -CrossLaps ҳам болалар ва ўсмирлар учун мос қийматларга эга эмас ва суяк резорбциясининг оғирлигини баҳолаш учун биз қон зардобдаги β -CrossLaps даражасини шартли равишда қуйидаги даражаларга тақсимладик: $< 0,500$ нг/мл, $0,501 - 0,799$ нг/мл, $0,800 - 0,999$ нг/мл, $> 1,0$ нг/мл. Назорат гуруҳидаги болаларнинг 77,3 фоизида (75) β -CrossLaps қиймати $0,500$ нг/мл дан кам бўлган, гипертиреозда эса бундай кўрсаткичлар атиги 12,3% (18) ҳолатда аниқланган (ОШ= 2,5; 95%ДИ 1,3-4,8; $p < 0,001$). Назорат гуруҳидаги β -CrossLaps $> 1,0$ нг/мл даражаси гипертиреоз гуруҳига қараганда 14,8 марта камроқ (ОШ=26,6; 95%ДИ 8,0-87,8; $p < 0,001$) учрайди.

Биз текширилган болаларда ўртача ПТГ қийматларида сезиларли фарқ йўқ эди, аммо гипертиреози бўлган болалар орасида нормал ПТГ қийматлари

бўлган болалар сони назорат гуруҳига қараганда 1,9 баравар кам эканлиги аниқланди (мос равишда 42,5% ва 81,4%; ОШ=3,3; 95%ДИ 1,9-5,8; $p<0,001$). Соғлом болаларда паст ПТГ кўрсаткичларининг частотаси гипертиреози бўлган болаларга қараганда 2,5 баравар паст (ОШ=6,9; 95%ДИ 3,1-15,4; $p<0,001$), нормадан юқори ПТГ даражаси эса 6,2 баравар кам учради (ОШ=7,4; 95%ДИ 2,2-25,2; $p<0,01$).

Биз кальцитроп гормонлар ва суяк метаболизмининг маркерларини фоизли таҳлил қилдик гипертиреоз билан оғриган болаларда ва Ўзбекистон Республикасида яшовчи назорат гуруҳида. Назорат гуруҳида Д витамини учун медиан ва мос ёзувлар оралиқлари 34,0 [19,1-57,8] нг/мл, остеокальцин 24,4 [7,9-82,8] нг/мл, ПТГ 30,1 [10,9-58,1] пг/мл ва β -CrossLaps 0,43 [0,12-1,14] нг/мл ни ташкил этди. ТТ билан оғриган болаларда Д витамини даражасининг фоизли тақсимланиши назорат гуруҳига нисбатан Д гиповитаминозига аниқ тенденцияни ва остеокальцин ва β -CrossLaps - гипертиреоз бўлган болаларда суяк метаболизмининг кучайишини кўрсатади.

ДХА натижаларига кўра, тиротоксикозли болаларда суяк массаси назорат гуруҳидаги болаларга қараганда ўртача 42,1% га кам (мос равишда $1,9\pm 0,4\%$ ва $2,7\pm 0,3\%$; $p<0,001$; 1,9 [1,5; 2,9] ва 2,8 [2,0; 3,1] эканлиги аниқланди. Суяк минерал тўлақонлиги (СМТ), ўнг ва чапда сон суяк бўйни (ССБ), бел умуртқалари танаси (L₁-L₄) ва бутун тана суяқларининг Z-score бўйича гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқланади (4.3-жадвал), ТТ гуруҳида бу кўрсаткичлари пастроқ эди. Энг паст СМТ тиреотоксикозли болаларда умумий танада - $0,591\pm 0,173$ г/см³ ва бел умуртқа поғонасида (L₁-L₄ умуртқа поғоналарида) - $0,601\pm 0,170$ г/см³ бўлган. Назорат гуруҳида 1 (1%) болада (16 ёш) бутун тананинг Z-мезони бўйича ёш нормасига нисбатан суяк массасининг камайиши ташхиси қўйилган бўлса, тиротоксикозли гуруҳда бу бузилиш 45,2 марта кўпроқ аниқланган (ОШ=83,7; 95%ДИ 11,4-616,5; $p\leq 0,001$) (9-Расм). Бундан ташқари, тиротоксикозли болаларнинг 28,1% суяк массасининг сезиларли пасайишини кўрсатди (Z-total <2,5, ОШ=37,5 (95%ДИ 5,1-277,8), $p\leq 0,001$

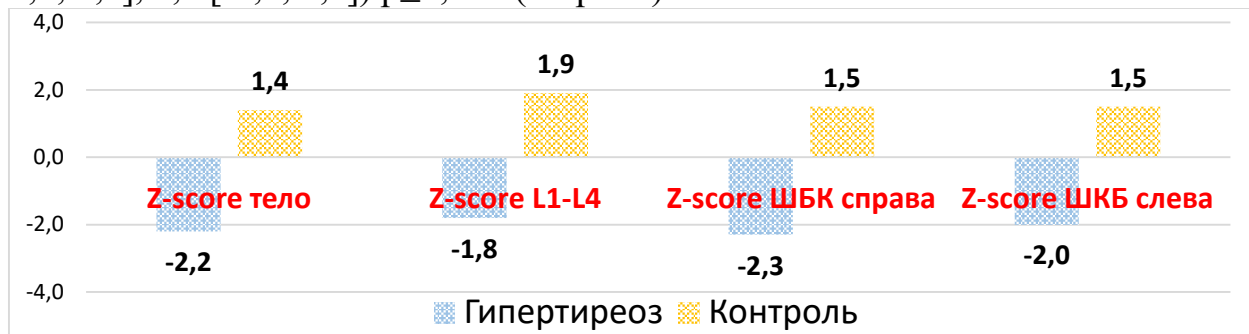


Расм 9. Ўрганилган болаларда Z-score бўйича СМТ пасайиш частотаси

Тиреотоксикоз гуруҳидаги болаларда бел умуртқаларининг СМТ пасайиши 41,1% ҳолларда, ўнг томонлама ССБ - 48,6% да, чап томонлама - 46,6%, назорат гуруҳида эса ҳар бир санаб ўтилган кўрсаткич бўйича 1% болаларда аниқланди. Шу билан бирга, Z-score < -2,5 бўлган болалар фақат тиротоксикоз гуруҳида аниқланди, назорат гуруҳидагилар оасида бундай ҳолат аниқланмади. Тиротоксикоз гуруҳидаги ҳар бешинчи бола (20%) L₁-L₄ ва ўнг сон суяк бошчасида, ҳар тўртинчи болада (25%) чап сон суяк бошчасида Z-score < -2,5 эканлиги аниқланди, бу қалқонсимон безнинг эндоген

гиперфункцияси бўлган болаларда трабекуляр тўқималарнинг шикастланишини кўрсатади.

Ўнг ва чап ССБ Z-score медианлари (мос равишда -2,3 [-3,5; 3] ва -2 [-4,3-3,3]), L₁-L₅ бел умуртқалари (-1,8 [-6,1; 2,0]) ва умумий тана (-2,2 [-5,5; 0,9]) тиреотоксикози бор болалар ва ўсмирлар гуруҳида назорат кўрсаткичларидан сезиларли даражада паст эди (мос равишда 1,5 [-2,3; 3,5], 1,5 [-2,2; 4,3], 1,9 [-2,4; 3,5], 1,4 [-3,0; 4,3]) p≤0,001 (10-расм)



Расм 10. Тадқиқот гуруҳларида DEXA натижаларига асосланган Z-score медиана кўрсаткичлари

Ўзбекистонда болаларда DEXA кўрсаткичларининг фоизли қийматлари ишлаб чиқилмаганлигини ҳисобга олиб, биз эндокрин патологияси бўлмаган ва гипертиреоз билан оғриган болаларда СМТ ва Z-score ининг фоизли қийматларини таҳлил қилдик. DXA маълумотларига кўра назорат гуруҳида СМТ, г/см³ нинг умумий тана учун (0,442–1,677), L₁-L₄ учун (0,521-1,576), ўнг ССБ учун (0,536-1,691) ва чап ССБ учун (0,522-1,598) мос референс қийматларни ташкил қилди.

Корреляция таҳлили шуни кўрсатдики, ТТ бўлган қизларда ҳайз кўриш Д витамини даражаси (r=0,3, p=0,003) билан аҳамиятли тўғри, остеокальцин (r=-0,39, p=0,003) ва β-CrossLaps (r=-0,36, p=0,017) билан сезиларли даражада салбий корреляцияга эга эканлиги аниқланди. Таннер бўйича жинсий ривожланишни баҳолаш даражаси ҳам умумий тана СМТ билан тўғридан-тўғри муҳим корреляцияга эга эканлигини кўрстади (r=0,24, p=0,04). ТТ билан оғриган болаларда ТТГ даражаси қанчалик юқори бўлса, Д витамини (r=0,28, p=0,001), калций (r=0,22, p=0,01), умумий тана СМТ (r=0,25, p=0,04) шунчалик юқори ва ПТГ (r=-0,27, p=0,003) шунчалик паст бўлаи. Худди шу гуруҳдаги болаларда АТ-ТПО даражаси кальций даражасига (r=-0,28, p=0,002), АТ-рТТГ даражаси эса Д витамини билан (r=-0,40, p<0,001) сезиларли даражада тесқари боғлиқликка эга эди. Бундай ҳолда, Д витамини даражаси қанчалик паст бўлса, қалқонсимон безнинг аутоиммун стимуляцияси кўпроқ бўлади деб тахмин қилишимиз мумкин; Бундан ташқари, тажовуз аутоиммун жараён тиротоксикози бор болаларда оғирроқ гипокальциемия ва СМТ нинг пасайишига олиб келади.

Тиротоксикози бор болаларда жигар шикастланиши гипокальциемия, гипофосфатемия ва гиперфосфатаземия билан боғлиқ; юқори холестерин миқдори эса фосфор-кальций алмашинуви кўрсаткичлари билан бевосита боғлиқ эди. Мочевина ва креатинин даражаси қанчалик юқори бўлса, кальций ва фосфорнинг қийматлари шунчалик паст ва ИФ шунчалик юқори бўлади;

гликемия қанчалик юқори бўлса, кальций шунчалик паст бўлади.

Гипертиреоз бўлган болаларда Д витамини кальций ($r=0,20$, $p=0,02$) ва фосфор ($r=0,22$, $p=0,016$) даражаси билан тўғридан-тўғри боғлиқлик кузатилган ва β -CrossLaps ($p = -0,34$, $p = 0,009$), остеокальцин билан тескари муносабат ($r=-0,34$, $p=0,009$), остеокальцин β -CrossLaps ($r=0,74$, $p<0,001$) ва фосфор билан ($r=0,29$, $p=0,02$) билан сезиларли даражада кучли боғлиқлик аниқланди, β -CrossLaps умумий тана СМТ билан салбий боғлиқлик аниқланди ($r=-0,53$, $p=0,05$). Ёғ миқдори Z-score кўрсаткичлари билан бевосита боғлиқ эди: total body ($r=0,38$, $p=0,002$), L1-L4 ($r=0,54$, $p<0,001$), femoral neck ($r=0,37$, $p=0,003$ и $r=0,40$, $p=0,001$). Тиротоксикози бор болаларда ёғ массасининг ортиши болаларнинг ёши ва жинсини ҳисобга олган ҳолда юқори Z-score га тўғри келди.

«SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, AQSH) статистик дастурий пакетларидан фойдаланиш орқали тиротоксикози бор ва назорат гуруҳларидаги болаларда суяк метаболизми ва кальциотроп гормонлар маркерлари ташхис мезонлари учун ROC-таҳлили ўтказилди. Д витамини, ПТГ, кальций ва фосфор даражалари, танланган пасайиш йўналиши бўйича, назорат гуруҳи билан статистик жиҳатдан муҳим салбий корреляция нақшларига эга эди. Тиротоксикози бор болаларда ва назорат гуруҳида Д витамини, кальций, фосфор, шунингдек остеокальцин, β -CrossLaps ва ИФ нинг ROC эгрилиги остидаги майдоннинг кўп ўлчовли таҳлили сезиларли даражада юқори бўлиб чиқди, ҳар бир ҳолатда AUC (Area Under the Curve) 0,8 дан юқори эди (8-жадвал). Шу билан бирга, ПТГ AUC=0,5 ишончсиз қийматига эга эди, бу унинг болалар ва ўсмирларда тиротоксикоздаги аҳамиятини аниқлашнинг иложи йўқлигини кўрсатади.

8-жадвал

Тиротоксикози бор болалар ва назорат гуруҳларидаги Д витамини, кальций ва фосфорнинг ROC эгрилиги остидаги AUC

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Д витамини	0,956	0,013	0.000	0,930	0,983
Кальций	0,960	0,017	0.000	0,927	0,993
Фосфор	0,874	0,026	0.000	0,823	0,926
ПТГ	0,534	0,045	0,449	0,446	0,622
Остеокальцин	0,867	0,041	0.000	0,786	0,948
β-CrossLaps	0,807	0,048	0.000	0,714	0,901

Суяк метаболизмига тиреотоксикознинг таъсирининг тавсия этилган моделининг кесишма қийматларини, сезувчанлигини ва ўзига хослигини ҳисоблаш шуни кўрсатдики (9-жадвал), ПТГ, қалқонсимон без гормонлаир ва антитаначаларнинг даражалари, аутоиммун эндоген гипертиреозни кўрсатадиган, шунингдек, витамин Д, остеокальцин ва β -CrossLaps учун муҳим ўзига хос кўрсаткичга эга эканлигини кўрсатди ($<0,0001$ ҳар бир кўрсаткич учун).

9-жадвал

Болаларда тиротоксикозда қалқонсимон без ҳолати, кальциотроп гормонлар

ва суяк метаболизми белгилари учун башоратли кесишиш нукталари

Башорат қилувчи омиллар	Кесишиш нуктаси	Сезувчанлик	Ўзига хослик	p
ТТГ, мХБ/мл	≤0,31	0,993	1	<0,0001
эрТ3, пг/мл	>5.04	0,911	0,987	<0,0001
эрТ4, пг/мл	>2.03	0,986	0,99	<0,0001
Ат-ТПО, ИУ/мл	>29.2	0,977	0,989	<0,0001
АТ-рТТГ	>1,49	0,983	1	<0,0001
Д витамини, нг/мл	≤19.2	0,871	0,959	<0,0001
Остеокальцин, нг/мл	>46.6	0,867	0,833	<0,0001
ПТГ, нг/мл	≤21,5	0,521	0,775	0,15
β-CrossLaps, нг/мл	0,47	0,56	0,807	<0,0001

Паратироид гормони истисно бўлиб, унинг аҳамияти паст бўлиб (p = 0,15), ROC эгрилиги остидаги майдон ҳам 0,5 га яқин эди, бу болалар ва ўсмирларда тиротоксикозда ПТГ нинг суяк метаболизмида башорат қилувчи роли йўқлигини кўрсатади.

Шунингдек, биз тиротоксикози бор болаларда ва назорат гуруҳида тананинг, бел умуртқалари ва ўнг ва чап томонидаги сон суяги бўйинининг СМТ нисбати ROC эгрилигини ҳисоблаб чиқдик. Тиротоксикознинг СМТ га таъсири моделининг башоратли қиймати юқори самарали ҳисобланади, эгрилик остидаги барча олинган майдонлар > 0,8 ни ташкил қилди(10-жадвал).

10-жадвал

Тиротоксикози бор ва назорат гуруҳидаги болаларда умумий тана, L₁-L₄ ва ўнг ва чапдаги сон суяги бўйни СМТ ROC эгрилиги остидаги AUC

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Умумий тана СМТ	0,809	0,039	0.000	0,732	0,885
Бел СМТ	0,825	0,037	0.000	0,752	0,897
Ўнг ССБ СМТ	0,830	0,038	0.000	0,755	0,904
Чап ССБ СМТ	0,840	0,036	0.000	0,770	0,910

5-боб. Болаларда тиротоксикознинг психо-эмоционал ва интеллектуал ҳолатга таъсири. ТТ билан оғриган болалар ва ўсмирлар орасида эмоционал бузилишларнинг энг кўп кўриниши асабийлашиш (95,2%), чарқокнинг кучайиши (98,4%), уйку бузилиши (84,1%), ёмон ўқув самарадорлиги (81%), ташвиш ва кўрқув ҳиси (77,8%) эди. Кўрқув ҳиси кўпроқ ёш гуруҳга хос эди (73,1% (19) ва 32,5% (39)). Бироқ, ҳиссий лабиллик, безовталиқ, ортиб бораётган ташвиш ва тажовузкорлик ўсмирларда кўпроқ кузатилган (85% (102) ва 57,7% (15)). Интеллектуал нуқсонлар ҳам ўсмирлар орасида тез-тез учрайди, улар хотиранинг пасайиши, диққатни жамлаш ва эътиборнинг бузилиши, ёмон академик кўрсаткичлари ҳисобланади - 95% (114).

Невролог ва психотерапевт/психиатрлар томонидан назорат гуруҳидаги 2,1% (2) болаларда неврастения аниқланган бўлса, тиротоксикоз гуруҳида бу кўрсаткич 39,8 марта кўпроқ аниқланган, яъни. 83,6% (122) (ОШ=241,5:

95%ДИ 55,7-1047,3; $p < 0,001$). Фақат тиротоксикозли болалар гуруҳида эндокрин энцефалопатия - 45,89% (67), умумий безовталик бузилиши - 5,07% (22), фобик киритмалар - 4,79% (7), депрессив синдром - 2,74% (4), тунги энурез 2,05% (3), руҳий тушкунлик бузилиши 0,68% (1), олигофрения - 0,68% (1), конвулсив синдром, эпилепсия - 1,37% (2), мия дисфункцияси, болалар церебрал фалажи (БЦФ) - 0,68% (1) кузатилган.

Ч.Д.Спилберга (Ch.D.Spielberger) томонидан А.Д.Андреевнинг модификациясида (STPI - State Trait Personal Inventory) тест натижаларига кўра, ТТ гуруҳида ташвиш шкаласи бўйича ўртача балл 2,1 баравар, салбий ҳиссий тажрибалар - 1,7 баравар юқори ва ақлий фаоллик - 1,6 баравар паст бўлганлиги аниқланди (12-жадвал).

12-жадвал

Ўрганилган гуруҳлар ўртасида ташвишнинг ўртача кўрсаткичлари, балларда, $M \pm SD$

Индекс	Тиротоксикоз	Бошқарув	P
Хавотирлик	31,7±4,6	15,6±3,4	<0,001
Ақлий фаолият	19,8±4,4	32,5±4,3	<0,001
Салбий ҳиссий тажрибалар	32,5±4,3	19,4±5,8	<0,001

Тиреотоксикози бор болалар гуруҳида юқори даражадаги ташвишли болалар устунлик қилди ва уларнинг сони қалқонсимон без патологияси бўлмаган болаларга нисбатан 11,3 баравар кўп эди. Болалар ва ўсмирларда тиротоксикознинг мавжудлиги юқори даражадаги ташвишлини хавфини 26,7 мартага (95%ДИ 10,2-69,5; $p < 0,001$), салбий ҳиссий тажриба ва ғазабнинг юқори даражасини 9,5 бараварга оширди (ОШ=17,9; 95%ДИ 6,9-46,6; $p < 0,001$) ва ақлий фаолиятни 4 марта камайтирди (ОШ=0,04; 95%ДИ 0,02-2,09; $p < 0,001$).

«Равеннинг прогрессив матрицаси» (Raven Progressive Matrices) новербал тестидан фойдаланиб, гипертиреоз билан оғриган болаларнинг IQ даражаси ўртача интеллект даражасига тўғри келиши (3-даража), назорат гуруҳида эса у 2-даражага мос келади ва назоратдан 24,8 баллга паст эканлиги аниқланди ($p < 0,001$), медиана мос равишда 82 балл [35; 104] ва 106 [82; 124]. Тиротоксикози бор болаларда ақлий қобилиятлар турлича кўринишда, яъни ўртача ақли заифликдан ўртача ақл даражасигача, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич ўртача ақл даражасидан юқори ақлий даражагача эканлиги аниқланди (13-жадвал).

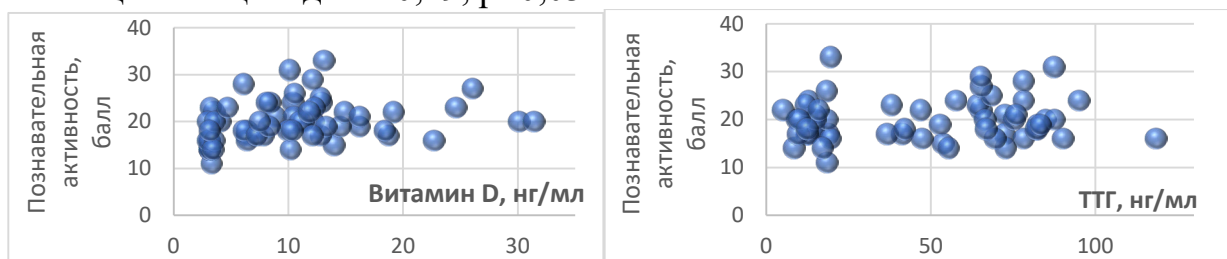
13-жадвал

Ақлий фаолиятнинг ўртача кўрсаткичлари, балларда, $M \pm SD$

Кўрсаткич	Тиротоксикоз	Назорат	p
Тўғри жавоблар, н	28,6±9,3	45,9±5,9	<0,001
Тўғри жавоблар, %	48,0±15,7	76,4±9,8	<0,001
IQ, балл	80,2±13,2	105,0±10,0	<0,001

Хавотирлик даражаси ва ақлий фаоллик даражасининг Т4 (мос равишда $r = -0,27$, $p = 0,01$ и $r = 0,45$, $p = 0,02$) ва АТ-рТТГ ($r = -0,23$, $p = 0,04$ и $r = 0,22$, $p = 0,01$) даражаси ўртасида энг муҳим корреляция аниқланди. Д витамини даражаси ва ақлий фаоллик ($r = 0,37$, $p = 0,004$) ўртасида ўртача кучдаги сезиларли ижобий корреляцияси аниқланди (11-расм), тиротоксикози бор болаларда Д витамини

даражаси қанчалик юқори бўлса, қизиқувчанлик ва билим олишга интилиш шунчалик тез намоён бўлади. Худди шундай муҳим корреляция ТТГ даражаси билан ҳам аниқланди: $r=0,29$, $p=0,03$.



Расм 11. Д витамини ва ТТГ даражасининг ақлий фаоллик билан боғлиқлиги

Бундан ташқари, барча Z-score бўйича DXA сканерлаш нукталарининг ақлий даража билан ўртача кучдаги сезиларли ижобий корреляциясига эга эди, бу % ва IQ балларида ифодаланган (r 0,27 дан 0,51 гача, $p<0,05$ ва $<0,01$). Тиротоксикози бор болаларда СМТ нинг Z-мезонлари қанчалик юқори бўлса, ақлий ҳолатни, шу жумладан IQ ни баҳолаш учун тест баллари шунчалик юқори бўлди, бу ҳам ҳиссий фаолият ва ижтимоий мослашув билан сезиларли салбий корреляцияга эга: мос равишда $r=-0,25$, $p=0,05$ ва $r=-0,27$, $p=0,03$. Тиротоксикози бор болаларнинг ҳиссий ва ижтимоий фаолияти қанчалик юқори бўлса, IQ шунчалик юқори бўлади.

6-боб. Тиротоксикози бор болаларда суяк алмашинуви ва интеллектнинг бузилишини башорат қилувчи омиллар. Ҳисобланган кўрсаткичларнинг умумий диагностик қийматини баҳолаш ва ТТ билан оғриган болаларда СМТни пасайтириш учун хавф омилларининг оптимал чегара қийматини танлаш учун ROC таҳлили ўтказилди. Остеокальцин (AUC=0,72; 95%ДИ 0,52-0,91; $p=0,05$), АТ-рТТГ (AUC=0,71; 95%ДИ 0,51-0,91; $p=0,05$), АТ-ТПО (AUC=0,70; 95%ДИ 0,51-0,90; $p=0,05$), b-CrossLaps (AUC=0,70; 95%ДИ 0,50-0,90; $p=0,05$) ва Д витамини (AUC=0,63; 95%ДИ 0,53-0,74; $p=0,01$). Ушбу моделларнинг барчаси СМТ камайтириш хавф омиллари нуктаи назаридан "яхши алгоритм" деб ҳисобланган (Z-score body total $<-2,0$).

Бел умуртқалари (Z-score L1-L4 $<-2,0$) нинг СМТ пасайишига нисбатан "яхши даража" нинг энг муҳим башоратли қиймати остеокальцин (AUC = 0,65), витамин Д (AUC = 0,67), АТ-рТТГ (AUC = 0,67), эркт3 (AUC = 0,67) ва ТТГ (AUC=6); ўнг ва чапда сон суяги бўйинининг СМТ пасайишига - АТ-рТТГ (мос равишда AUC = 0,67 ва AUC = 0,66), ТТГ (ҳар икки томонда AUC = 0,6), витамин Д (мос равишда AUC = 0,67 ва AUC = 0,59) ва остеокальцин (AUC = 0,61 ва AUC = 0,62) ҳисобланади.

Тиротоксикози бор болаларда турли DXA тест нукталарида Д витамини ва остеокальциннинг СМТ пасайиши билан боғлиқ даражали ROC таҳлили шуни кўрсатдики, остеокальцин > 100 нг/мл (AUC=0,60-0,65) ва Д витамини <20 нг/мл (AUC=0,64-0,70) СМТ хавфини қайта баҳолашнинг ишончли моделидир. Қалқонсимон без ҳолати ва Д витамини етишмовчилиги натижалари ўртасидаги боғлиқликнинг эмпирик таҳлили шуни кўрсатдики,) Тиреотоксикози бор болалар ва ўсмирларда АТ-рТТГ даражаси (AUC = 0,836; 95% СИ 0,68–0,99); остеокальциннинг >50 нг/мл ортиши билан - эркт4 даражаси (AUC=0,94; 95% СИ 0,88-0,99) "юқори куч" нинг энг юқори

диагностик қийматига эга.

Бунга параллел равишда Байеснинг мавҳум усулидан фойдаланган ҳолда Е.Н. Шиган интенсив кўрсаткичларини аниқлаш, яъни тиреотоксикози бор болалар ва ўсмирларда СМТ нинг пасайишида 56 та асосий ва этиологик хавф омилларидан қуйидагилар аниқланди: қалқонсимон без ҳолати (степень тиреотоксикоз кечиш оғирлиги (RR=5,75; EF=82,6%), АТ-рТТГ даражаси (RR=3,13; EF=68%)), витамин D даражаси (RR=3,71; EF=73,1%) ва суяк метаболизми маркёрлари (b-CrossLaps (RR=2,51; EF=60,1%), остеокальцин (RR=2,26; EF=52,7%)), шунингдек психо-ақлий ҳолат (хавотирлик (RR=3,26; EF=69,3%), манфий эмоционал кечирмалар (RR=2,9; EF=65,6%), кизиқувчанлик даражаси (RR=2,25; EF=55,5%) и IQ (RR=2,0; EF=50%)).

Барча омиллар учун хавфнинг мумкин бўлган диапазони аниқланди ва прогностик матрица тузилди, унинг ёрдамида тиротоксикози бор болаларда СМТ пасайиши учун хавф қийматларининг мумкин бўлган диапазони қабул қилинган омиллар мажмуаси аниқланди: паст хавф (64,91-86,90 - қулай прогноз, хавф қийматлари 30% гача); ўртача хавф (86,9-108,89 - эҳтиёткорлик билан кузатув талаб этилади, хавф қийматлари 30-59% оралиғида); юқори хавф (108,89-130,88 - ноқулай прогноз, СМТ нинг 60% дан 100% гача пасайиши хавфи).

Шунингдек ушбу бобда тиротоксикози бор болалар ва ўсмирларда ақлий пасайиш прогнозларини ROC-таҳлил қилинганда ва интеграл баҳолаш шуни кўрсатдики, эндокрин энцефалопатия (RR=7,7; EF=87%), бел умуртқаларининг (RR=6,5; EF=84,6%), ўнг ССБ (RR=5,6; EF=82,2%) ва бутун тана (RR=2,6; EF=62,2%) Z-мезони, эндокрин офталмопатия (RR=6,2; EF=83,8%), бўй ўсиши (RR=6,0; EF=83,3%), АТ-рТТГ (RR=6,0; EF=83,2%) ва қалқонсимон без саратони (RR=4,3; EF=77%), шунингдек, қалқонсимон без ҳолати кўрсаткичлари (эркТ3, тиротоксикознинг давомийлиги ва оғирлиги, тугунли буқоқ), суяк метаболизмининг маркерлари (витамин Д, β-CrossLaps, остеокальцин, ПТГ, чап ССБ Z-score), ТМИ, яшаш манзили, руҳий-эмоционал ҳолат (ташвишлилик, манфий руҳий кечирмалар) юқори прогностик коэффициентга эга эканлигини аниқлади.

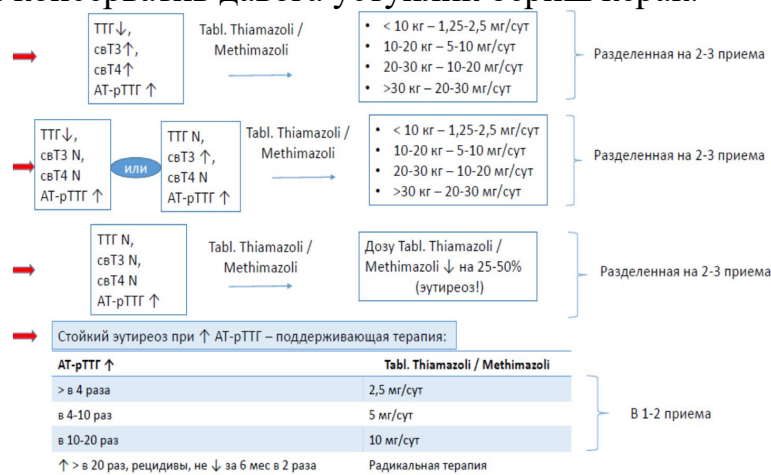
ТТ бўлган болаларда ақлий фаолият пасайиш хавфи диапазони ҳисоблаб чиқилган ва қуйидаги қийматлар - паст эҳтимоллик (68.40–125.04); ўртача эҳтимоллик (125.04–181.68); юқори эҳтимоллик (181,68–238,32) ҳисобланди.

Тиротоксикози бор болаларда IQ пасайишининг ROC таҳлили эркТ3 (AUC=0,7; 95%ДИ 0,54-0,79; p=0,05) ва Д витамини (AUC=0,8; 95%ДИ 0,55-0,99; p=0,05) қийматлари, шунингдек Д витамини етишмовчилиги (AUC=0,6; 95%ДИ 0,34-0,80; p=0,05) ва АТ-рТТГ нинг юқори даражаси (AUC=0,6; 95%ДИ 0,45-0,74; p=0,02) нинг муҳим прогнозли моделини аниқлади.

7-бобда "Болалар ва ўсмирларда гипертиреоз ва унинг асоратларини даволаш самарадорлиги" ROC-таҳлил ва интеграл баҳолашдан фойдаланган ҳолда, жарроҳлик даволаш омиллари таҳлил қилинди ва улар асосида тиротоксикознинг асоратлари ривожланиш хавфини ўз вақтида минималлаштириш, профилактика чораларини етарли даражада ўтказиш ва молиявий харажатларни камайтириш имконини берадиган

прогностик шахсийлаштирилган мезонлари яратилди. Тироидектомияни танлашнинг энг юқори прогностик омили бўлиб IQ нинг ўртача қийматдан паст эканлиги (RR=3,8; EF=73,3%), тиротоксикознинг 36 ойдан ортиқ давом этиши (RR=3,1; EF=67,9), тиреотоксикоз намоён бўлишида калий йодид препаратларини қабул қилиш (RR=3,0; EF=66,4%), АТ-рТТГ>30 ХБ даражаси (RR=2,1; EF=53,4%), қалқонсимон без саратони (RR=1,9; EF=46,2%), оғир тиротоксикоз (RR=1,7; EF=41,7%), БМИ ёш меъеридан юқори ва паст бўлиши (RR=1,7; EF=41,5%), кўп тугунли буқоқ RR=1,5; EF=34,5%), гипофосфатемия (RR=1,8; EF=45,8%), витамин D етишмаслиги (RR=1,5; EF=33,3%), остеокальцин>100нг/мл (RR=1,7; EF=40,6%), ПТГ (RR=1,5; EF=35%), ССБ Z-score<2,0 (RR=1,5; EF=33%), рухий-эмоционал ҳолат бузилиши (RR=1,6; EF=36,8%), углевод алмашинувининг бузилиши (RR=1,6; EF=37,5%) ва ҳамроҳ аутоиммун касалликлар (RR=1,5; EF=32,8%) ҳисобланади.

ROC-таҳлил натижаларига кўра, тиротоксикози бор болаларда радикал терапия усулини танлаш IQ нинг ўртача қийматдан пастлиги (AUC=0,8; p=0,000), тугунли (AUC=0,64; p=0,03) ва кўп тугунли буқоқ (AUC=0,64; p=0,004) тиротоксикознинг намоён бўлиши пайтида калий йодид қабул қилиш (AUC=0,6; 95%ДИ 0,41–0,79; p=0,01) "яхши" кучи билан башорат қилинган. Шунга кўра, гипертиреози бор болаларда юқорида кўрсатилган омиллар мавжуд бўлганда, дори-дармонли эутироидизмга эришилгандан сўнг, тотал / субтотал тироидектомия шаклида радикал даволаш усулини танлаш масаласи кўтарилиши керак. Юқорида санаб ўтилган омиллар бўлмаса, гипертиреози бор болаларда консерватив давога устунлик бериш керак.



12-расм Болалар ва ўсмирларда гипертиреозни олиб бориш алгоритми

Гипертиреоз билан оғирган болаларни консерватив даволаш алгоритми минимал ножўя таъсирлар билан барқарор эутироид ҳолатига ва узок муддатли ремиссияга имкон қадар тезроқ эришиш, шунингдек, юзага келган асоратларни олдини олиш/даволаш мақсадида ишлаб чиқилган (12-расм). Консерватив даво ҳажми, тиреостатик дориларнинг дозаси боланинг ёши ва вазни, тиротоксикознинг оғирлиги ва АТ-рТТГ даражасини ҳисобга олган ҳолда индивидуал равишда аниқланди. Антитиреод терапиясининг миқдори аниқланди.

Тиротоксикози бор болаларда D витамини, остеокальцин, рентген денситометрия Z-мезонлари қийматига қараб СМТ пасайиши билан

тиротоксикози бор болаларни даволаш тактикаси ишлаб чиқилган бўлиб, уни Д витамини миқдори <20 нг/мл ва остеокальцин> 100 нг/мл даражасида ўтказиш тавсия этилади (13-расм).



13-расм. ТТ бор болаларда суяк алмашинуви бузилишларини ташхислаш ва олиб бориш алгоритми

Бундан ташқари, ҳиссий бузилишлар мавжудлигида гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирларни олиб боришда номедикаментоз психотерапия, психологик ёрдам, ижтимоий (биринчи навбатда оила) ёрдамни ўз ичига олган комплекс ёндашувни таклиф қилади, бу болаларнинг ижтимоий мослашуви ва мактаб фаолиятини яхшилашга қаратилган. Агар керак бўлса, дори-дармонларни тайинлашни тавсия этади.

14-расм. Тиротоксикози бор болаларда суяк минерал тўлақонлигининг пасайиш хавфини ҳисоблаш учун ишлаб чиқилган прогностик матрицанинг скриншоти

15-расм. Тиротоксикози бор болаларда суякнинг минерал тўлақонлиги ва ақл-идрок даражасини пасайтириш хавфини бир марталик ҳисоблаш учун ишлаб чиқилган прогностик матрицанинг скриншоти.

Статистик таҳлил ва СМТ ва IQ коэффицентини пасайтириш хавфининг математик прогнозини интеграл баҳолаш асосида компьютер дастури кўринишида прогностик матрица ишлаб чиқилди (14-15-расм), унинг ёрдамида болаларда ТТ учун даволаш ва профилактика чораларини оптималлаштириш мумкин. Илмий ишларни кўриб чиқиш биз томонидан ишлаб чиқилган дастурнинг ўхшашларини аниқламади.

7.3-7.7-кичик бўлимлар барқарор ремиссияга эришиш учун болаларда ТТ ни даволашда тавсия этилган комплекс ёндашувнинг самарадорлигини

исботлайди, бунда болаларнинг вазни, ТМИ, умумий клиник ҳолат, гемограмма, умумий холестерин, гликемия, жигар трансминазалари, қалқонсимон без гормонлари, ТТГ ва АТ-рТТГ, суяк метаболитлари (Д витамини, ПТГ, остеокальцин, β -CrossLaps, кальций, фосфор, ишқорий фосфатаза), барча DXA параметрлари назорат гуруҳи билан фарқ қилмади.

Гипертиреоз билан оғриган болаларда барқарор ремиссияга эришгандан сўнг, ҳаёт сифати, психо-эмоционал ҳолат ва ақлий функцияларда сезиларли яхшиланиш кузатилди. Манифест гипертиреоз даври билан солиштирганда IQ нинг ўртача кўрсаткичларининг 14,9 баллга ўсиши аниқланди, тўғри жавоблар сони 18% га (1,4 марта) ошди.

ХУЛОСА

1. Онанинг касаллик тарихи (ёшлик даври ва каттароқ паритет ва гравидлик, коморбид аутоиммун қалқонсимон касалликлари, семизлик, 2-тур диабет ва бошқалар), перинатал даврнинг хусусиятлари (туғилишдаги болаларнинг асфиксияси, туғма нуқсонлар, киндик қолдиғининг тушиш муддати, ТВМЙ) йодтанқислиги шароитида яшовчи болаларда гипертиреоз ривожланиш ҳавфи кучайтирувчи факторлар бўлиб ҳисобланади.

2. Ювенил гипертиреоз чизиқли ўсишнинг тезлашишига ва тана вазнининг пасайишига олиб келади, балоғат ёшининг нисбатан кеч ривожланишга олиб келади (2 йил кечроқ), жинсий ривожланишнинг кечикиши (14,6%), ҳайз даврнинг бузилиши (8%); камқонлик (49,8%), реактив гепатит (3,8%), углевод алмашинувининг бузилиши (28,2%) га олиб келади ва 6,1% болаларда аутоиммун полигландулар синдромнинг 3-тури шаклида намоён бўлади. 3,3% ҳолларда болалар ва ўсмирларда ГК дифференциал қалқонсимон саратони, 20,7% да - тугунли / кўп тугунли бўқоқ, 56,3% - эндокрин офтальмопатия билан бирга келади.

3. Тиротоксикози бор янги туғилган чақалоқлар 29,4% ҳолларда муддатидан олдин туғилади, 2-даражали асфиксияд 11,6% ҳолларда кузатилади, 57,9% болаларда иктерик давр узокроқ бўлади, 31,6% - киндик қолдиғи кечроқ тушади, психомотор ривожланиш даражаси соғлом туғилган болаларга нисбатан 6,3 баллга пастроқ бўлади, 29,4% ҳолларда эса психомотор ривожланишнинг ортда қолиши кузатилади. Ҳомила ичи ва неонатал тиротоксикоз 82,4% ҳолларда суяк шаклланишининг бузилиши, яъни лиқилдоқ ёпилишининг тезлашиши, паст кўрсаткичли остеометрия, остеомаляция (41,18%), стигмалар билан мураккаблашади.

4. Тиротоксикози бор болаларда соғлом болаларга нисбатан гипокальциемия, гипофосфатемия ва гиперфосфатаземияга мойиллик мавжуд; Д витаминининг ўртача даражаси 3 баравар паст (мос равишда $11,9 \pm 7,3$ нг/мл ва $35,8 \pm 12,4$ нг/мл; $p < 0,001$), остеокальцин (мос равишда $88,7 \pm 42,1$ нг/мл против $32,1 \pm 23,1$ нг/мл; $p < 0,001$) ва β -CrossLaps (мос равишда $938 \pm 0,4$ нг/мл против $0,518 \pm 0,3$ нг/мл; $p < 0,001$) даражаси эса юқорироқ бўлади. ГК билан оғриган болаларда Д витаминининг ТТГ ($r = 0,28$, $p = 0,001$) билан тўғридан-тўғри сезиларли боғлиқлиги ва АТ-рТТГ билан салбий ($r = 0,40$, $p < 0,001$) мавжуд бўлиб, бу Д витаминининг аутоиммун тажовузига нисбатан ҳимоя

ролини ва тиротоксикози бор болаларда тиротоксикознинг оғирлигик даражасини кўрсатади. Эҳтимол, Д витамини етишмовчилиги токсик буқок ривожланишининг кўзгатувчи омилдир.

5. Тиротоксикози бор болаларда скелет массаси назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан ўртача 42,1% га кам (мос равишда $1,9 \pm 0,4\%$ ва $2,7 \pm 0,3\%$; $p < 0,001$), барча сканерланган DXA параметрларида сезиларли даражада паст СМТ қийматлари аниқланди: энг пастни бутун танада (мос равишда $0,591 \pm 0,173$ г/см³ ва $0,882 \pm 0,474$ г/см³; $p < 0,001$) ва бел умуртқа поғонасида (мос равишда $0,601 \pm 0,170$ г/см³ ва $0,866 \pm 0,265$; $p < 0,001$) аниқланган. Тиротоксикози бор болаларнинг 46,6% да суяк массаси ёш нормасига нисбатан камаяди.

6. Тиротоксикози бор болаларда асабийлашиш (95,2%), чарчоқнинг кучайиши (98,4%), уйқунинг бузилиши (84,1%), ўқишнинг ёмонлиги (мактаб ёшидаги болаларда - 81%), ташвиш ва кўрқув ҳисси (77,8%), эндокрин энцефалопатия (45,9%), умумий ташвиш бузилиши (15,1%) аниқланди. Шу билан бирга, умумий якуний балл ва психо-эмоционал фаолият даражаси бўйича ҳаёт сифати соғлом болалар учун шунга ўхшаш кўрсаткичлардан 4,7 ва 4,5 барабар кам. Болалар ва ўсмирлардаги тиротоксикоз юқори даражадаги ташвишланиш хавфини 26,7 марта (95%ДИ 10,2-69,5; $p < 0,001$); салбий ҳиссий тажрибаларнинг юқори даражасини (ОШ=17,9; 95%ДИ 6,9-46,6; $p < 0,001$) ва пасайган ақлий фаолликни (ОШ=0,04; 95%ДИ 0,02-2,09; $p < 0,001$) оширади, бу интеллект даражасининг назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан 25 баллга пасайишига олиб келди (мос равишда $80,2 \pm 13,2$ балла ва 105 ± 10 , $p < 0,001$). Тиротоксикози бор болаларда Д витамини ва ақлий фаоллик ўртасида сезиларли ижобий боғлиқлик мавжудлиги аниқланди ($r=0,37$, $p=0,004$).

7. Гипертиреози бор болаларда ROC-таҳлили остеокальцин (AUC=0,72), АТ-рТТГ (AUC=0,71), АТ-ТПО (AUC=0,70), β -CrossLaps (AUC=0,70) ва витамин D (AUC=0,63) нинг бутун танадаги СМТ камайишининг прогностик мезони сифатида энг муҳим диагностик қийматни кўрсатди. Тиротоксикози бор болаларда DXA тестининг турли нуқталарида СМТ пасайиши билан боғлиқ ҳолда Д витамини ва остеокальцин даражаларининг ROC-таҳлили шуни кўрсатдики, остеокальцин >100 нг/мл (AUC=0,60-0,65) ва Д витамини <20 нг/мл (AUC=0,64-0) СМТ пасайишининг хавфи учун ишончли модел ҳисобланади.

8. Байеснинг мавҳум усулидан фойдаланган ҳолда Е.Н. Шиган усулига асосланган интеграл баҳолаш усули СМТ пасайишининг қуйидаги муҳим хатар омилларини аниқлади: қалқонсимон без ҳолати (ступень тиреотоксикоз кечиш оғирлиги (RR=5,75; EF=82,6%), АТ-рТТГ даражаси (RR=3,13; EF=68%)), витамин D даражаси (RR=3,71; EF=73,1%) ва суяк метаболизми маркёрлари (β -CrossLaps (RR=2,51; EF=60,1%), остеокальцин (RR=2,26; EF=52,7%)), шунингдек психо-ақлий ҳолат (хавотирлик (RR=3,26; EF=69,3%), манфий эмоционал кечирмалар (RR=2,9; EF=65,6%), қизиқувчанлик даражаси (RR=2,25; EF=55,5%) и IQ (RR=2,0; EF=50%)).

9. Тиреотоксикози бор болаларда IQ пасайишининг прогноз қилувчи омиллар- эндокрин энцефалопатия (RR=7,7; EF=87%), бел умуртқаларининг

(RR=6,5; EF=84,6%), ўнг ССБ (RR=5,6; EF=82,2%) ва бутун тана (RR=2,6; EF=62,2%) Z-мезони, эндокрин офталмопатия (RR=6,2; EF=83,8%), бўй ўсиши (RR=6,0; EF=83,3%), АТ-рТТГ (RR=6,0; EF=83,2%) ва қалқонсимон без саратони (RR=4,3; EF=77%), шунингдек, қалқонсимон без ҳолати кўрсаткичлари (эркТ3, тиротоксикознинг давомийлиги ва оғирлиги, тугунли буқоқ), суяк метаболизмининг маркерлари (витамин Д, β -CrossLaps, остеокальцин, ПТГ, чап ССБ Z-score), ТМИ, яшаш манзили, руҳий-эмоционал ҳолат (ташвишлилик, манфий руҳий кечирмалар) юқори прогностик коэффициентга эга эканлигини аниқлади.

10. Тиротоксикози бор болаларда IQ пасайишининг ROC таҳлили эркТ3 (AUC=0,7; 95%ДИ 0,54-0,79; p=0,05) ва Д витамини (AUC=0,8; 95%ДИ 0,55-0,99; p=0,05) қийматлари, шунингдек Д витамини етишмовчилиги (AUC=0,6; 95%ДИ 0,34-0,80; p=0,05) ва АТ-рТТГ нинг юқори даражаси (AUC=0,6; 95%ДИ 0,45-0,74; p=0,02) нинг муҳим прогнозли моделини аниқлади.

11. Биринчи марта Ўзбекистон Республикасида йод танқислиги шароитида яшовчи қалқонсимон без патологияси бўлмаган болаларнинг қалқонсимон без ҳолати кўрсаткичларининг перцентил қийматлари аниқланди, бу ерда медиана ва референс интерваллар қуйидагиларни ташкил қилди: ТТГ – 2,32 [1,12-4,07] мХБ/мл, эркТ3 – 3,0 [1,8-4,7] нг/дл, эркТ4 – 1,3 [0,9-1,9] нг/дл, АТ-ТПО – 12,0 [1,4-27,5] ХБ/мл, АТ-рТТГ 0,34 [0,02-0,90] ХБ/мл. ГК билан оғриган болаларда қалқонсимон без ҳолатининг медиана, минимал ва максимал кўрсаткичлари аниқланди: ТТГ – 0,006 [0,001-0,15] мХБ/мл, эркТ3 – 18,6 [1,5-40] нг/дл, эркТ4 – 6,7 [1,7-24,4] нг/дл, АТ-ТПО – 303,6 [5,7-1600] ХБ/мл, АТ-рТТГ – 27,4 [0,12-40] ХБ/мл. Гипертиреоз бор ва назорат гуруҳида болаларда кальцитроп гормонлар ва суяк метаболизми маркерларининг перцентил қийматлари ҳам ҳисоблаб чиқилган.

12. Болалик давридаги тиреотоксикозда тироидектомияни танлашнинг энг юқори прогностик омили бўлиб IQ нинг ўртача қийматдан паст эканлиги (RR=3,8; EF=73,3%), тиротоксикознинг 36 ойдан ортиқ давом этиши (RR=3,1; EF=67,9), тиреотоксикоз намоён бўлишида калий йодид препаратларини қабул қилиш (RR=3,0; EF=66,4%), АТ-рТТГ>30 ХБ даражаси (RR=2,1; EF=53,4%), қалқонсимон без саратони (RR=1,9; EF=46,2%), оғир тиротоксикоз (RR=1,7; EF=41,7%), БМИ ёш меъеридан юқори ва паст бўлиши (RR=1,7; EF=41,5%), кўп тугунли буқоқ (RR=1,5; EF=34,5%), гипофосфатемия (RR=1,8; EF=45,8%), витамин Д етишмаслиги (RR=1,5; EF=33,3%), остеокальцин>100нг/мл (RR=1,7; EF=40,6%), ПТГ (RR=1,5; EF=35%), ССБ Z-score<2,0 (RR=1,5; EF=33%), руҳий-эмоционал ҳолат бузилиши (RR=1,6; EF=36,8%), углевод алмашинувининг бузилиши (RR=1,6; EF=37,5%) ва ҳамроҳ аутоиммун касалликлар (RR=1,5; EF=32,8%) ҳисобланади.

13. Иложи борича тезроқ турғун эутиреозид ҳолатга эришиш учун гипертиреоз билан оғриган болаларни минимал ножўя таъсирларсиз узок муддатли ремиссияли консерватив даволашнинг, шунингдек ривожланган асоратларни олдини олиш /даволаш бўйича батафсил алгоритми ишлаб чиқилди.

14. Болаларда тиротоксикозни даволашда психотерапия ва метаболик

касаликларни даволашни ўз ичига олган комплекс даволашнинг самарадорлиги исботланган. Барқарор ремиссияга эришгандан сўнг антропометрик, клиник ва биокимёвий мезонлар, тиреоид ҳолат ва суяк метаболизмининг параметрларига кўра назорат гуруҳи билан сезиларли фарк аниқланмади. Ҳаёт сифати, психо-эмоционал ҳолат ва ақлий фаолиятда сезиларли яхшиланиш кузатилди. Манифест гипертиреоз даври билан солиштирганда IQ нинг 14,9 баллга ўсиши аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМ. АКАДЕМИКА Ё.Х.ТУРАКУЛОВА**

МУРАТОВА ШАХЛО ТАХИРЖАНОВНА

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С
ТИРЕОТОКСИКОЗОМ: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.03 – Эндокринология, 14.00.09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2023

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2020.2.DSC/TIB406.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени акад.Ё.Х.Туракулова.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:

Алимов Анвар Валиевич

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 при РСНПМЦ Эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мизо Улугбекский район, ул.Мирзо Улугбека, 56. Тел.: (+99871) 262-27-02; факс: (+99871) 262-25-53; e-mail: info@endomarkaz.uz, РСНПМЦ Эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова).

С диссертацией можно ознакомиться в **Информационно-ресурсном центре** РСНПМЦ Эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (зарегистрирована за №112). Адрес: 100125, г.Ташкент, ул.Мирзо Улугбека, 56. Тел.: (99871) 262-27-02; факс: (99871) 262-25-53.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2023 года.
(реестр протокола рассылки №__ от _____ 2023 года).

Ф.Ф.Тураев

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, д.м.н.

У.А.Мирсаидова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, к.м.н.

З.Ю. Халимова

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Тиреоидные заболевания у детей представляют собой важнейшую проблему эндокринологии¹. С 1998 по настоящее время в Республике Узбекистан в структуре общей эндокринной заболеваемости у детей и подростков болезни щитовидной железы (ЩЖ) с большим отрывом занимают первое место². В условиях некомпенсированного йоддефицита, по данным UNICEF сохраняющегося в Узбекистане³, отмечен рост аутоиммунных заболеваний ЩЖ, в том числе болезни Грейвса (БГ)⁴ и за последние 20 лет демонстрируется рост тиреотоксикоза среди детей и подростков, хотя причины этого не ясны^{5,6}. БГ у детей протекает более агрессивнее, поздно диагностируется в виду нехарактерной для взрослых клиники, чаще осложняется патологией многих систем организма: сердечно-сосудистые нарушения, выраженные желудочно-кишечные, репродуктивные, метальные расстройства вплоть до инвалидизации, изменения в поведении, социализации, отклонения в развитии и затруднения обучаемости и освоении профессий⁷. В связи с изложенным, для сохранения интеллектуального и трудового потенциала нации с целью своевременного выявления, достижения лучших результатов лечения, снижения осложнений тиреотоксикоза у детей и подростков должны модернизироваться диагностические методы, выявляться предикторы выбора тактики лечения и совершенствоваться терапевтическая стратегия.

В нашей стране приоритетным направлением в системе здравоохранения является «повышение качества и адресности медицинских услуг; ... повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, ...внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, выявление на ранней стадии... и профилактике болезней; ... развитие медицинской помощи, оказываемой ... детям»⁸. С этой целью планомерно и методично происходят «...расширения предоставления качественных медицинских услуг путем

¹ Al-Qahtani M.H., ElYahia S.A., AlQahtani A.S., et.al. Thyroid Disorders Spectrum in Pediatric Endocrine Clinic; Seven-Year Experience of a Teaching Hospital in Saudi Arabia// Children. -2023. – Vol.10(2):390.

² Исмаилов С.И., Рашитов М.М. Результаты эпидемиологических исследований распространенности йододефицитных заболеваний в Республике Узбекистан // Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. - 2017. – Vol.13. – P.197-201.

³ UNICEF. Исследование по питанию в Узбекистане. Основные положения. – Ташкент., 2019. – 36с.

⁴ Troshina EA. [Elimination of iodine deficiency is a concern for the health of the nation. An excursion into the history, scientific aspects and the current state of the legal regulation of the problem in Russia]// Probl Endokrinol (Mosk). – 2022. – Vol. 27;68(4). – P.4-12.

⁵ Cheetham T. How to use thionamide anti-thyroid drug in the young- what's new? // Thyroid Res. – 2021. – Vol.14(1):18.

⁶ Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Кузнецова В.П. Динамика заболеваемости щитовидной железой среди детей в возрасте 0 - 17 лет в Российской Федерации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – №3. – С.341-356.

⁷ Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children// Ann Endocrinol (Paris). - 2018. – Vol.79(6) – P.647-655.

⁸ Постановление Президента Республики Узбекистан: № ПП-197 от 20.06.2023 г. «О мерах по эффективной организации государственного управления в сфере здравоохранения в рамках административных реформ».

последовательного продолжения реформ в сфере здравоохранения, включая ...определение дальнейших перспектив развития сферы»⁹, а также «расширения доступа населения к гарантированной и качественной медицинской помощи»¹⁰. «Социальная политика, осуществляемая на протяжении последних пяти лет, создала возможность охраны ...детства на системной основе... Наряду с этим ...требуется организация ... медицинской помощи на высоком уровне, повышение эффективности медицинских услуг, оказываемых ...ребенку... В целях укрепления здоровья ...ребенка, ...а также реализации задач, определенных в рамках проведенного 18 марта 2022 года открытого диалога Президента Республики Узбекистан с представителями сферы здравоохранения на тему «Реформы в медицине — во имя чести и достоинства человека» первостепенным представляется «... в 2022 - 2026 годах внедрение высокотехнологичных и инновационных методов диагностики и лечения»¹¹.

Данная диссертационная работа направлена в том числе и на решение задач, внесенных в Постановлении Президента Республики Узбекистан, № ПП-102 от 26.01.2022г. «О мерах по совершенствованию и расширению сферы эндокринологической службы», где указывается на требование «...пересмотра эффективности медико-социальных мероприятий, связанных с формированием эндокринологической службы ..., профилактикой заболеваний, связанных с йододефицитом...»¹².

Соответствие темы исследования приоритетным направлениям исследования в Республике. Тема диссертационной работы находится в одном контексте с основными научными направлениями ведущих медицинских ВУЗов Республики Узбекистан. Работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий – VI «Медицина и фармакология». В процессе планирования настоящей темы были учтены существующие положения перспективного научного плана и научных разработок Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии.

Степень изученности проблемы. БГ является результатом сложных взаимодействий между генетической предрасположенностью, факторами окружающей среды и функцией иммунной системы¹³. Большинство случаев

⁹ Указ Президента Республики Узбекистан: № УП-156 от 06.09.2023 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности министерства здравоохранения».

¹⁰ Постановление Президента Республики Узбекистан: № ПП-252 от 31.07.2023 г. «О мерах по реализации проекта «Оснащение медицинским оборудованием территориальных медицинских учреждений» в сотрудничестве с Экспортно-импортным банком Кореи».

¹¹ Постановление Президента Республики Узбекистан: № ПП-216 от 25.04.2022 г. «Об усилении охраны материнства и детства в 2022 — 2026 годах».

¹² Постановлении Президента Республики Узбекистан: № ПП-102 от 26.01.2022г. «О мерах по совершенствованию и расширению сферы эндокринологической службы».

¹³ Wong TWC, Wong MYS. Remission in pediatric Graves' disease treated with antithyroid drug and the risk factors associated with relapse// Ann Pediatr Endocrinol Metab. - 2022. – Vol.27(4) – P.308-314.

детского тиреотоксикоза обусловлено болезнью Грейвса¹⁴. Из-за редкой распространенности тиреотоксикоза среди педиатрической когорты (в среднем 0,02%), на сегодняшний день очень мало научных работ и крупных рандомизированных популяционных клинических исследований; имеющиеся рекомендации о диагностике и ведении тиреотоксикоза у детей содержат очень мало информации, хотя доказано, частота ремиссий гипертиреоза у детей ниже, чем у взрослых; тиреостатическая терапия у детей не всегда проста, варианты лечения ограничены, до сих пор сохраняются разногласия относительно тактики ведения данных пациентов¹⁵.

Пристальное внимание к проблеме гипертиреоза у детей объясняется необходимостью дальнейшего изучения этиологии и патогенеза; отличием клинических проявлений от взрослых, отсутствием популяционных референсных возрастных критериев тиреоидного статуса, наличием тяжелых осложнений гипертиреоза у детей, выраженными побочными эффектами антитиреоидных препаратов, разногласиями в диагностике и лечении; нет единого мнения касательно прогностических факторов рецидива гипертиреоза и критериев выбора радикального метода лечения. Немногочисленные работы по изучению влияния гипертиреоза на костный метаболизм имеют противоречивую информацию. Практически отсутствуют работы по изучению влияния тиреотоксикоза на качество жизни, когнитивные функции и эмоциональное состояние детей с гиперфункцией ЩЖ.

В Узбекистане исследования, посвященные гипертиреозу у детей, не проводились.

Таким образом, изучение клинико-метаболических и психологических особенностей у детей и подростков с тиреотоксикозом с разработкой усовершенствованных методов диагностики и лечения является актуальной проблемой детской эндокринологии, многие вопросы которой являются нерешенными и дискуссионными.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова, а также в рамках прикладных грантов АДСС 15. 12.1 «Разработка нового метода мониторинга распространенности и оценка эффективности мероприятий по профилактике и лечению заболеваний щитовидной железы» (2015-2017) и ПЗ-2017091941 «Разработка математических моделей прогнозирования и профилактики остеопороза и остеопоротических переломов, ориентированных на региональные и индивидуальные особенности факторов риска у женщин перименопаузального возраста» (2018-2020).

¹⁴ Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Committee on Pharmaceutical Affairs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and the Pediatric Thyroid Disease Committee, Japan Thyroid Association Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan // Clin Pediatr Endocrinol. - 2017– Vol.26(2) – P.29-62.

¹⁵ Bayramoğlu E., Elmaogulları S., Sagsak E., Aycan Z.. Evaluation of long-term follow-up and methimazole therapy outcomes of pediatric Graves' disease: a single-center experience // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2019. -- Vol.32(4). – P.341-346.

Целью исследования является определение прогностических клинико-антропометрических, гормонально-метаболических и психо-когнитивных критериев формирования осложнений, ранней диагностики и ведения гипертиреоза у детей и подростков, разработка персонифицированных подходов к выбору тактики лечения и коррекции осложнений.

Задачи исследования:

провести комплексное клинико-антропометрическое исследование детей с гипертиреозом, включая изучение особенностей течения беременности, антропометрических показателей при рождении, анамнеза жизни пациентов, биохимических и гормональных показателей детей и подростков с гипертиреозом и новорожденных с транзиторным неонатальным тиреотоксикозом;

оценить состояние костного метаболизма, включая показатели кальций-регулирующей системы при тиреотоксикозе у детей;

изучить когнитивные и психоэмоциональные особенности детей и подростков с гипертиреозом, в том числе качество жизни;

разработать диагностические критерии и прогностические маркеры развития нарушений костного ремоделирования, когнитивных нарушений у детей и подростков с гипертиреозом;

определить референсные значения тиреоидного статуса и костного метаболизма (витамина D, паратиреоидного гормона, остеокальцина, b-crossLaps, минеральной плотности костной массы) у здоровых детей и подростков, проживающих в Республике Узбекистан;

выявить предикторы выбора тиреоидэктомии в качестве радикальной терапии гипертиреоза у детей;

разработать алгоритм комплексных персонифицированных методов диагностики и коррекции нарушений при гипертиреозе у детей и подростков с учетом тиреоидного статуса, уровней кальций-регулирующих гормонов, показателей психо-интеллектуальной сферы;

изучить эффективность комплексной терапии тиреотоксикоза у детей с включением психотерапии и коррекции метаболических нарушений.

Объектом исследования явились 213 детей и подростков с гипертиреозом и 17 новорожденных с транзиторным неонатальным тиреотоксикозом, группу сравнения им составили 97 относительно здоровых пациентов детского возраста и 22 новорожденных от матерей без патологии ЩЖ.

Предмет исследования сыворотка венозной крови для определения биохимических и гормональных показателей, ткань карциномы щитовидной железы для морфологического исследования.

Методы исследования. Общеклинические, биохимические, иммунологические, инструментальные, и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

представленная работа является первым в Узбекистане комплексным, выполненным на большой выборке пациентов, исследованием различных

аспектов здоровья детей и подростков с гипертиреозом, а также новорожденных с транзиторным тиреотоксикозом (анамнестических, антропометрических, клинических, биохимических, тиреоидных и др.)

изучены особенности костного метаболизма, показателей кальций-регулирующих гормонов детей и подростков с гипертиреозом, определена частота встречаемости снижения минеральной плотности кости;

исследована взаимосвязь между гипертиреозом и нарушениями психо-интеллектуальной сферы;

рассчитаны перцентильные значения тиреоидного статуса и костного метаболизма (витамина D, паратиреоидного гормона, остеокальцина, В-cross Laps, минеральной плотности костной массы) у здоровых детей и подростков, проживающих в Республике Узбекистан;

разработаны диагностические критерии и предикторы развития нарушений костного ремоделирования и ментальной функции при ювенильном гипертиреозе;

определены прогностические факторы выбора тиреоидэктомии в качестве радикальной терапии гипертиреоза у детей;

впервые в отечественной практике разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения БГ у детей и подростков;

оценен комплексный эффект тиреостатических препаратов, психотерапии и коррекции минеральных нарушений, доказана целесообразность моделирования терапии гипертиреоза в педиатрической группе.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

создана база данных детей и подростков с гипертиреозом различной этиологии (болезнь Грейвса, узловой/многоузловой зоб, рак щитовидной железы) в Республике Узбекистан в виде программы для ЭВМ, получено свидетельство в АИС ВГУ20210001;

получен патент на полезную модель FAP 01613 «Способ диагностики болезни Грейвса у детей и подростков»;

получен патент на изобретение IAP 05686 «Способ коррекции здоровья новорожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы»;

значительно расширены представления о клинико-антропометрических, гормонально-метаболических и психо-интеллектуальных особенностях гипертиреоза детей и подростков;

разработана математическая модель прогнозирования и ведения нарушений костного ремоделирования и ментальной функции при ювенильном тиреотоксикозе;

предложена тактика выбора методов консервативного или хирургического лечения на основе предикторов тиреоидэктомии при гипертиреозе у детей и подростков;

впервые в отечественной практике разработан лечебно-диагностический алгоритм антитиреоидной терапии детей и подростков с болезнью Грейвса;

разработанный лечебно-диагностический персонализированный алгоритм комплексного подхода к терапии гипертиреоза и его осложнений у

детей, является оптимальным, эффективным и безопасным, позволяет рекомендовать его данной категории пациентов.

Достоверность результатов исследования. подтверждена соответствием теоретических данных использованными современными методами диагностики и статистической обработки, включая иммунохемилюминисцентный анализ, современные инструментальные исследования (двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометри с использованием результатов Z-индекса), методологической чувствительностью и специфичностью выбранных моделей исследования, адекватностью количества пациентов, проспективным подтверждением результатов с использованием программы «SPSS 23 for Windows» (IBM Corp. Armonk, NY, США) и получением достоверных значений исследования, а также сравнением результатов исследования с международными данными, утверждением полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, что впервые в Республике Узбекистан проведен анализ анамнестических, общеклинических, био-химических, гормональных исследований, определены статус костного метаболизма, включая уровни кальцитропных гормонов, маркеров костного метаболизма и минеральную плотность кости, а также уровень интеллекта, психоэмоционального состояния, качества жизни детей с тиреотоксикозом, начиная с неонатального периода; определены критерии и предикторы развития осложнений гипертиреоза и комплекс лечебно-диагностических мероприятий с учетом персонифицированного подхода, что представляет значительный вклад в совершенствование научных исследований в педиатрии и эндокринологии.

Практическая значимость полученных результатов работы заключается в раннем выявлении детей с высоким риском формирования нарушений костного моделирования, когнитивных и других осложнений тиреотоксикоза, предупреждении формирования его осложнений благодаря своевременной комплексной персонализированной тактике, с учетом разработанных прогностических шкал, коррекции выявленных нарушений и достижении эффективных результатов лечения тиреотоксикоза у детей, что способствует суще-ственному улучшению прогноза болезни, достижению стойкой ремиссии, уменьшению инвалидизации, сохранению физического и интеллектуального потенциала, повышению качества жизни, а также уменьшению экономических затрат при ведении данного контингента детей. Рассчитаны референсные интервалы показателей тиреоидного статуса детей без патологии ЩЖ, что позволит практическим врачам выявлять нарушения функции ЩЖ у детей, проживающих в Республике. Узбекистан.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по оценке клинико-метаболических и психологических аспектов и разработке совершенствованных персонифицированных методов диагностических и терапевтических тактик ведения тиреотоксикоза у детей:

утверждены методические рекомендации: «Способ диагностики снижения минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с тиреотоксикозом» (заключение МЗ РУз № 8 н-р/1420 от 02.12.2022г.), позволяющие своевременно выявлять среди детей с тиреотоксикозом группы риска по снижению минеральной плотности кости и остеопороза, предотвращая, таким образом, развитие низкоэнергетических переломов и инвалидизацию детей при гиперфункции ЩЖ;

утверждены методические рекомендации: «Способ диагностики психоэмоционального и интеллектуального состояния детей с тиреотоксикозом» (заклучение МЗ РУз № 8 н-р/1208 от 31.10.2022г.), которые нацелены на раннюю диагностику психологических и ментальных нарушений у детей с тиреотоксикозом, проживающих в условиях йоддефицита Республики Узбекистан, благовременной их коррекцией, позволяющей улучшить приверженность лечению, снизить потерю когнитивных способностей и сохранить ин-теллектуальный потенциал нации;

получен патент на изобретение IAP 05686 «Способ коррекции здоровья новорожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы» (опубликован в Расмий ахборотнома.- 2018. - № 11 (211). - С.39), включающий алгоритм действий детского эндокринолога и неонатолога при выявлении новорожденных с транзиторными нарушениями функции ЩЖ и коррекции сопутствующих осложнений;

получен Патент на полезную модель FAP 01613 «Способ диагностики болезни Грейвса у детей и подростков» (опубликован в Расмий ахборотнома.- 2021. - № 5. - С.70), совершенствующие диагностические критерии болезни Грейвса у детей, проживающих в условиях йоддефицита, предоставляющий возможности современному совершенствованному подходу к лечебнодиагностическим мероприятиям, способствуя раннему выявлению и адекватному ведению данных детей.

Научно-практические результаты работы, направленные на улучшение диагностических и лечебных протоколов ведения детей с тиреотоксикозом, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практическую деятельность Хорезмского, Андижанского и Самаркандского областных эндокринологических диспансеров ОЭД, Кашкадарьинского филиала РСНПМЦЭ им.акад.Ё.Х.Туракулова (заклучение экспертного совета РСНПМЦЭ им.акад.Ё.Х.Туракулова 11.05.2023г.). Результаты внедрения обусловили повышение эффективности диагностики, прогнозирования и лечения детей с тиреотоксикозом начиная с неонатального периода, а также предупреждение развития его различных осложнений, позволяя минимизировать неблагоприятные исходы заболевания, повышая эффективность терапии, снижая экономические затраты государства, сохранив трудовой и интеллектуальный потенциал Республики.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 19 научно-практических конференциях, в том числе, 16 международных и 3 республиканских.

Публикации результатов исследования. 59 научных работ, из них: 32 журнальных статей, в том числе 22 - в республиканских и 10 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет ... страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, приводится научная новизна и научно-практическая значимость результатов, представлены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

В первой главе «Обзор литературы», состоящей из 10 подглав, приводятся сведения об истории, этиопатогенезе, клинике, современных подходах к лечению тиреотоксикоза (ТТ) у детей, мета-анализ исследований за последние 20 лет научных работ о прогностических факторах ремиссии и рецидива БГ у детей. Подробно изложены процессы нарушения минерализации костной ткани, способы диагностики нарушений костного метаболизма при ювенильном гипертиреозе, лечение вторичного остеопороза у детей, представления о ментально-психологических расстройствах при гипертиреозе у детей.

Во 2-ой главе «Клиническая характеристика материала и использованных методов исследования» приведена характеристика материала, методов и результатов исследования. Обследовано 310 детей в возрасте от 2 лет 11 месяцев до 18 лет, из них 213 детей с аутоиммунным эндогенным гипертиреозом с различной морфологической структурой ЩЖ; группа контроля – 97 относительно здоровых пациентов детского возраста. Также обследованы 17 новорожденных с транзиторным неонатальным тиреотоксикозом от матерей с ДТЗ, группу контроля им составили 22 здоровых новорожденных от матерей без эндокринной патологии.

Критериями включения в группы с тиреотоксикозом были:

- наличие у ребенка аутоиммунного гипертиреоза / тиреотоксикоза;
- возраст ребенка до 18 лет (1 группа)/ до 28 дня жизни (3 группа);
- информированное согласие родителей/законных представителей ребенка до 18 лет на участие в исследовании.

Методы исследования: современные клинические, биохимические, иммуно-хемилюминисцентные и инструментальные, включая использование опросников качества жизни, оценку уровня тревоги и IQ. Статистический анализ выполнен с применением программы «SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, США).

3 глава диссертации «Клинико-лабораторная характеристика детей и подростков с гипертиреозом, проживающих в условиях йоддефицита» состоит из 5 подглав. Ретроспективный анализ здоровья матерей показал, что средний возраст женщин в период беременности ребенком с гипертиреозом оказался значимо ниже ($24,2 \pm 4,1$), чем возраст женщин группы контроля ($30,1 \pm 5,7$, $p=0,000$), но при этом в группе гипертиреоза паритет матерей был значимо выше ($2,5 \pm 1,4$ против $2,1 \pm 1,2$, $p=0,01$), они чаще имели ожирение (11% против 3,1%, ОШ=3,9; 95%ДИ 1,1-13,6; $p=0,03$) и анемию разной степени тяжести (24% против 5,2%, ОШ=5,8; 95%ДИ 2,2-15,4; $p<0,001$). Витилиго (0,7%), сахарный диабет 2 типа (2,1%), синдром поликистозных яичников (0,7%) диагностировались только у матерей группы гипертиреоза. Наличие

аутоиммунного поражения ЩЖ у матери повышает риск развития гипертиреоза у ребенка в 7,5-8,2 раз (ОШ=8,2; 95%ДИ 3,1-21,5; $p<0,001$), тогда как эндемический зоб матери в период беременности и системные аутоиммунные заболевания (ОШ=2,6; 95%ДИ 0,7-9,4; $p=0,69$) не являются достоверными провоцирующими факторами (ОШ=1,4; 95%ДИ 0,5-3,8; $p=0,36$).

Дети с гипертиреозом значимо чаще рождались с весом менее 2500г (7,5%; ОШ=0,1; 95%ДИ 0,02-1,01; $p=0,02$), и более 3500 г (12,3%; ОШ=2; 95%ДИ 0,98-3,92; $p=0,05$), в состоянии асфиксии (15,8%), с энцефалопатией (37,7%), чаще находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии по сравнению с группой контроля. Выявлены достоверные прямая умеренной силы корреляционная связь между паритетом матери и сроком развития гипертиреоза у детей ($r=0,3$, $p=0,001$), обратная корреляция между АТ-ТПО у детей с гипертиреозом и оценками по шкале Апгар у детей на 1-ой ($r=-0,3$, $p=0,01$) и 5-ой ($r=-0,2$, $p=0,03$) минутах жизни, отрицательная корреляция уровня витамина D у детей с гипертиреозом и возрастом матери на момент рождения данного ребенка ($r=-0,3$, $p=0,01$) и сроком отпадения пуповинного остатка ($r=-0,3$, $p=0,005$), а также максимальной убылью массы тела в период новорожденности и уровнем остеокальцина ($r=-0,6$, $p=0,002$).



Рис.1. Корреляционная связь уровня витамина D и возраста матери на момент родов (а) и времени отпадения пуповинного остатка (б), остеокальцина и МУМТ (с)

Показатели Z-score роста (HAZ) у 65,8% (96) детей и подростков с гипертиреозом соответствовали норме (SDS роста от -1 до +1), тогда как в группе контроля таких детей было на 28% больше (93,8% (91)), ОШ=7,9; 95%ДИ 3,2-19,3; $p<0,001$. Средние показатели роста, перцентилей роста и Z-критерия детей и подростков с гипертиреозом имели значимые различия при сравнении с контрольной группой, свидетельствующие о тенденции к быстрому линейному росту и дефициту веса (Таблица 1).

Таблица 1

Средние антропометрические данные детей с ювенильным гипертиреозом и группы контроля

	Гипертиреоз, М±SD, n=213	Контроль, М±SD, n=97	p
Рост, см	154,7±16,9	149,4±18,2	0,003
Перцентиль роста	57,1±28,8	45,0±22,1	0,000
Z-score роста	0,2±1,1	-0,1±0,6	0,000
Вес, кг	41,4±12,7	44,3±14,2	0,024
Перцентиль веса	26,4±27,1	52,3±21,3	0,000
Z-score веса	-1,1±1,3	2,0±9,8	0,000
ИМТ	16,8±3,0	19,1±2,8	0,000
Перцентиль ИМТ	19,5±22,9	55,1±23,0	0,000
Z-score ИМТ	-1,2±1,2	0,2±0,7	0,000

По ВAZ-критерию (SDS ИМТ от -1 до +1) в группе с гипертиреозом норме соответствовали 28,8% (42) детей, в группе контроля – в 3,1 раз больше (89,7%

(87)), ОШ=21,5; 95%ДИ 10,2-45,4; $p<0,001$. При этом у 23,3% (34) детей в группе с гипертиреозом выявлено истощение, у 44,5% (65) - легкая недостаточность питания, против 1% (1) и 3,1% (3) в группе контроля соответственно (ОШ=0,03; 95%ДИ 0-0,26; $p<0,001$ и ОШ=0,04; 95%ДИ 0,01-0,13; $p<0,001$, соответственно). ИМТ детей с ТТ как в абсолютных значениях, так и в перцентилях и z-критерии имел прямую достоверную умеренную связь с максимальной убылью массы тела в неонатальный период: $r=0,3$, $p<0,05$; $r=0,3$, $p<0,05$ и $r=0,4$, $p<0,01$ соответственно. У детей с ТТ выявлена прямая значимая корреляция слабой силы была между ВAZ и уровнем кальция ($r=0,2$, $p<0,05$); средней силы между WAZ и витамином D ($r=0,3$, $p<0,05$), а также уровнем фосфора в сыворотке крови ($r=0,4$, $p<0,05$), уровнем остеокальцина и HAZ ($r=0,3$, $p<0,05$), перцентилями веса и уровнем b-CrossLaps ($r=0,5$, $p<0,05$). Достоверная обратная корреляционная связь выявлена между ИМТ и уровнем остеокальцина ($r=-0,2$, $p<0,05$) и между длительностью протекания гипертиреоза и HAZ ($r=-0,174$, $p=0,04$), а также прямая связь слабой и средней силы между показателями роста, веса и ИМТ с МПК тела и его Z-score, МПК поясничных позвонков L1-L4 и Z-score L1-L4, а также с площадью поверхности тела (ППТ) (r от 0,3 до 0,57, $p<0,01$).

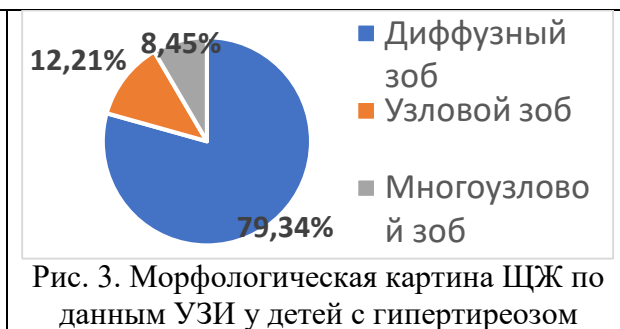
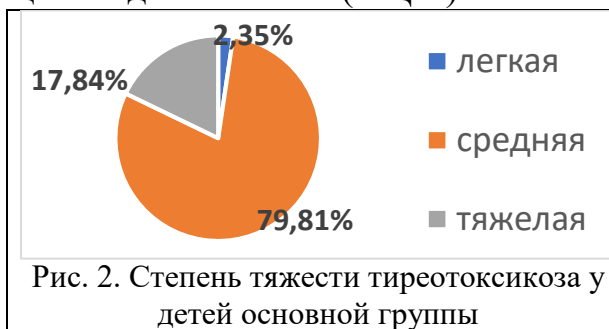
Тахикардия выявлена у 92,5% (197) (ОШ=584,8; 95%ДИ 131,8-2595,7; $p<0,001$), симптоматическая артериальная гипертензия – у 44,6% (95), детей с ТТ при отсутствии таковых в группе контроля. Метаболические изменения в миокарде левого желудочка диагностированы у 92% детей с гипертиреозом против 5,2% детей контрольной группы (ОШ=0,01; 95%ДИ 0,002-0,01; $p<0,001$), нарушения проводимости сердца в виде атриовентрикулярных блокад и блокады ножек пучка Гиса в основной группе выявлено у 8% детей (ОШ=0,12; 95%ДИ 0,02-0,9; $p=0,02$).

У девочек с гипертиреозом менархе в среднем наступало на 2 года позже, чем у девочек без эндокринной патологии ($13,4\pm 1,2$ против $11,9\pm 0,7$ лет, $p<0,001$). Оценка полового развития по шкале Таннера была ниже в группе детей с гипертиреозом ($1,9\pm 1,0$ против $2,2\pm 1,0$ $p<0,001$). Задержка полового развития (ЗПР) диагностирована у 14,6% (31) детей с ТТ, у 8% девочек с гипертиреозом отмечались нарушения менструального цикла и у 4,2% гипоплазия матки.

В группе с ювенильным гипертиреозом отмечалась вторичная тиреогенная гипергликемия натошак в 28,2% (60) случаях, нарушение толерантности к глюкозе – 1,9% (4). Болезнь Грейвса была ассоциирована с коморбидной патологией в виде сахарного диабета 1 типа у 2,8% (6) детей в виде аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 3-го типа; эти дети и подростки, помимо тиреостатической терапии, также получали базис-болюсную инсулинотерапию под контролем гликемии. Корреляционный анализ показал, что витамин D имел значимую отрицательную корреляционную связь с уровнем гликемии ($r=-0,27$, $p=0,02$).

В группе детей с ТТ в 95% случаях диагностировался зоб II степени, преобладал тиреотоксикоз средней степени (80%), у 20,7% отмечался

узловой/многоузловой зоб, и у 3,3% из них выявлен дифференцированный рак щитовидной железы (РЩЖ).



По данным УЗИ ЩЖ выявлена следующая морфологическая картина зоба: диффузный зоб в группе контроля был у 7,2% (7) детей, в группе гипертиреоза – у 79,3% (169) детей (ОШ=29,3; 95%ДИ 13,1-68,2; $p<0,001$). Узловые виды зоба диагностированы только среди детей с гипертиреозом (Рис. 3.16). Ультразвуковая картина измененной структуры ЩЖ, характерная для аутоиммунного тиреоидита, выявлена у 2,1% (2) детей в группе контроля, тогда как среди детей с гипертиреозом данный показатель составил 63,4% (135) (ОШ=82,2; 95%ДИ 19,7-342,8; $p<0,001$). Объем ЩЖ у детей с гипертиреозом в среднем был в 7,5 раз больше, чем в группе контроля ($24,6\pm 15,6$ мл против $3,3\pm 2,9$ мл, $p<0,001$).

Показатели тиреоидного статуса детей с болезнью Грейвса свидетельствовали о явном тиреотоксикозе и имели достоверную разницу с группой контроля по всем показателям (Таблица 3).

Таблица 3

Тиреоидный статус обследованных детей и подростков, $M\pm SD$

Показатели	Гипертиреоз, n=146	Контрольная группа, n=97	p
ТТГ (0,28-4,3 мМЕ/мл)	0,03±0,1	2,4±1,0	$p<0,001$
свТ3 (2,5-4,3 нг/дл)	18,6±11,0	3,1±0,90	$p<0,001$
свТ4 (1,1-1,8 нг/дл)	6,4±2,3	1,4±0,3	$p<0,001$
АТ-ТПО (до 34 МЕ/мл)	345,9±235,9	12,3±7,6	$p<0,001$
АТ-рТТГ (до 1,75 МЕ/л)	25,5±11,4	0,4±0,34	$p<0,001$

Средние значения свТ3 у детей с гипертиреозом, проживающих в йоддефицитном регионе, были в 6 раз выше, а свТ4 – в 4,6 раз выше аналогичных показателей детей без патологии ЩЖ. Средние уровни тиреоидных антител у детей с гипертиреозом свидетельствовали о выраженном аутоиммунном процессе: средние значения АТ-ТПО у детей с гипертиреозом были в 28,1 раз, АТ-рТТГ – в 63,8 раз выше аналогичных показателей группы контроля. При этом у 80,1% (117) детей с гипертиреозом уровень АТ-ТПО был более 100 МЕ/мл, у 32,2% (47) выявлен наивысший порог определения уровня антител к рецепторам ТТГ (40 МЕ/л), свидетельствующий о выраженной иммунной агрессии тиреотоксикоза.

В группе детей и подростков с ТТ медиана ТТГ составила 0,006 [0,001-0,15] мМЕ/мл, свТ3 – 18,6 [1,5-40] нг/дл, свТ4 6,7 [1,7-24,4] нг/дл, АТ-ТПО – 303,6 [5,7-1600] МЕ/мл, АТ-рТТГ 27,4 [0,12-40] МЕ/мл. Медиана ТТГ у детей без патологии ЩЖ составила 2,32 [0,8-4,3] мМЕ/мл, свТ3 – 2,95 [1,2-5,0] нг/дл, свТ4 – 1,3 [0,9-2,0] нг/дл, АТ-ТПО – 12,0 [1,2-29,1] МЕ/мл, АТ-рТТГ 0,34 [0,02-

1,05] МЕ/мл. В группе с ювенильным ТТ наиболее чаще отмечалось повышение значений свТ3 (54,8%) и свТ4 (86,3%) в сыворотке крови в 3 и более раз, что предполагает более тяжелое течение тиреотоксикоза у детей, проживающих в йоддефицитном регионе.

Эндокринная офтальмопатия диагностирована у 56,3% (120) детей и подростков с ТТ, из них ЭО 1 степени составила 42,5% (51), 2 степени – 57,5% (69), у 75% этих детей ЭО была в активной фазе, у 25% - в неактивной. Эндокринная миопатия выявлена у 6,1% (13) детей.

Средняя длительность лечения детей и подростков с гипертиреозом на момент исследования составила $14,2 \pm 20,6$ месяцев. Длительность гипертиреоза менее 3 месяцев была у 47,4% (101) детей, 3-36 месяцев – 42,7% (91), более 36 месяцев в декомпенсированном гипертиреозе находились 9,9% (21) детей. Все дети с гипертиреозом получали тиреостатическую терапию препаратами (ТСП), зарегистрированными в РУз, однако, 8% (17) детей на момент развития ТТ первично была назначена терапия Табл. Калия йодида в дозах 100-200 мкг/день. У 7 (3,3%) детей и подростков диагностированы дифференцированные виды РЩЖ, у троих – папиллярный РЩЖ (ПРЩЖ), у четверых – фолликулярный (ФРЩЖ), из них 4(1,9%) проведена радиоiodтерапия. 25,8% (55) детям на фоне проводимой ТСП проведена тиреоидэктомия и с дальнейшим назначением Левотироксина натрия.

При гипертиреозе у детей выявлена достоверная корреляционная связь показателей ТТГ и АТ-рТТГ с витамином D ($r=0,28$, $p=0,001$ и $r=0,40$, $p<0,001$, соответственно) (Рисунок 4).

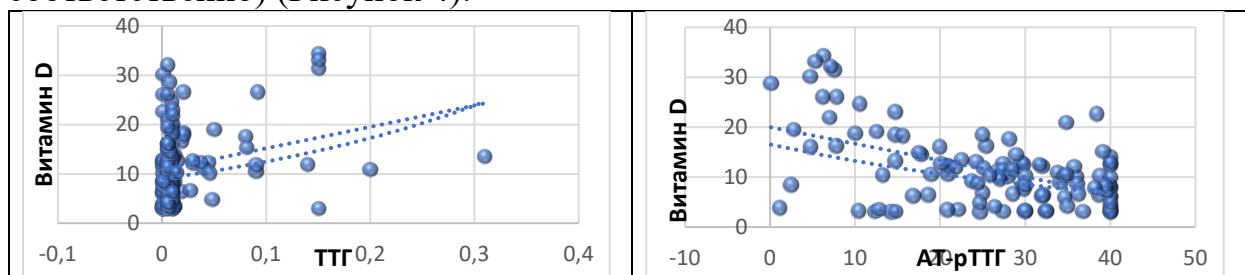


Рисунок 4. Корреляционная связь показателей ТТГ и АТ-рТТГ с витамином D

Новорожденные с неонатальным транзиторным тиреотоксикозом (ТНТ) в 29,4% случаях родились недоношенными при отсутствии таковых в контрольной группе. Дети с ТНТ имели низкие оценки по шкале Апгар на 1-ой ($6,06 \pm 0,29$, $p=0,004$) и на 5-ой ($7,0 \pm 0,29$, $p=0,001$) минутах жизни по сравнению с контролем ($6,91 \pm 0,13$ и $7,77 \pm 0,16$ балл соответственно), и у 11,6% (2) детей с ТНТ диагностировалась асфиксия 2-ой степени тяжести, у 82,4% (14) регистрировалась хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) (ОШ=5,6; 95%ДИ 1,25-25,17; $p=0,03$). При ТНТ максимальная убыль массы тела (МУМТ) в относительных значениях была достоверно выше ($8,83 \pm 1,92\%$), по сравнению с контролем ($4,35 \pm 0,57\%$), $p=0,02$.

35,29% новорожденных с ТНТ имели тахикардию в неонатальный период, а средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в этой группе оказалась достоверно выше, чем в контроле ($p=0,0001$), длительность физиологической желтухи, количество новорожденных с иктеричным синдромом и затяжным желтушным периодом были выше. У 23,5%(4)

новорожденных с гипертиреозом отмечалось достоверно позднее отпадение пуповинного остатка (Таблица 4).

Таблица 4

Транзиторные показатели новорождённых с ТНТ

Показатели	ТНТ, n =17	p	Контроль, n=22
ЧСС, уд/мин	150,24±4,83	0,0001	133,32±1,15
Брадикардия, n (%)	-	-	-
Тахикардия, n (%)	6(35,29%)	-	-
Длит-ть физиологической желтухи, дней	13,07±2,25	0,007	3,17±0,52
Количество новорожденных с желтухой, n (%)	12(70,59%)	0,01	6(27,27%)
Кол-во детей с затянувшимся желтушным периодом, n (%)	8(47,06%)	-	-
Отпадение пуповинного остатка, день	6,06±0,5	0,03	4,91±0,25
Кол-во детей с поздним отпадением пуповинного остатка, n(%)	4(23,53%)	-	-

Средний балл уровня психомоторного развития (ПМР), определяемого с 7 дня жизни методом Журба-Мастюковой, у новорожденных с ТНТ был значимо на 6,3 балла ниже, чем у здоровых, у 29,4%(5) диагностирована задержка психомоторных функций (Таблица 5). В группе с ТНТ родилось достоверно меньше детей с нормальным ПМР.

Таблица 5

Уровень психомоторного развития новорожденных с ТНТ

Исследуемые показатели	ТНТ, n =17	p	Контроль, n=22
Уровень ПМР, балл	20,76±1,29	0,0001	27,05±0,30
Здоровые, n (%)	6(35,29%)	0,04	14 (63,64%)
Безусловная группа риска, n(%)	6(35,29%)	0,26	8(36,36%)
Задержка ПМР, n (%)	5(29,41%)	-	-

У детей с врожденным тиреотоксикозом наблюдался дисбаланс функции ЩЖ, характерный для гипертиреоза (Таблица 6), выявлено 7 случаев (41,2%) субклинической формы ТНТ, 6(35,3%) - легкой степени, 3(17,7%) - средней степени, 1(5,9%) - ТНТ тяжелой степени. У 3(17,7%) новорожденных с ТНТ диагностированы АТ-ТПО > 20МЕ/мл.

Таблица 6

Показатели тиреоидного статуса новорожденных с ТНТ

Показатели	ТНТ, n =17	p	Контроль, n=22
ТТГ, мМЕ/л	0,28±0,09	0,0001	1,39±0,26
Т3, нмоль/л	3,06±0,05	0,0001	2,32±0,15
Т4, нмоль/л	180,12±6,97	0,0001	126,64±9,2
АТ-ТПО, мЕД/л	11,97±2,71	0,21	6,68±0,41
Наличие АТ-ТПО, n(%)	11(64,71%)	0,01	5(22,73)
АТ-ТПО>20 мЕД/л, n(%)	3(17,65%)	-	-

У новорожденных с гипертиреозом диагностировались нарушения костного метаболизма, выраженные в ускоренном остеообразовании с симптомами недостаточной минерализации костной ткани, очагами остеомаляции костей (Таблица 7).

Таблица 7

Показатели костной системы новорожденных с ТНТ

Показатели	ТНТ, n=17	p	Контроль, n=22
Кальций, ммоль/л	1,83±0,09	0,0001	2,28±0,04
Гипокальциемия, n(%)	8(47,06%)	-	-
Фосфор, ммоль/л	1,62±0,08	0,004	1,88±0,05
Гипофосфатемия, n(%)	10(58,82%)	0,0001	4(18,18)
ЩФ, Ед/л	393,41±42,6	0,01	270,4±41,7
Гиперфосфатаземия, n(%)	10(58,82%)	0,002	2(9,09)
Эхоостеометрия, м/сек	1637,29±83,7	0,0001	2215,9±36,7
Эхоостеометрия ниже 2000 м/сек, n(%)	14(82,35%)	-	-

Дети с ТНТ имели значимо низкие значения кальция и фосфора, и высокие показатели ЩФ в сыворотке крови, по сравнению с группой контроля. С средним, каждый второй новорожденный с тиреотоксикозом рождался с гипокальциемией, гипофосфатемией и гиперфосфатаземией. Средние показатели ультразвуковой эхоостеометрии в группе с ТНТ были на 578,6 м/сек ниже, чем у здоровых новорожденных. 82% детей с ТНТ родились со сниженной костной массой, при отсутствии таковых в группе контроля.



Рисунок 5. Алгоритм диагностики и ведения новорожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

В группе новорожденных с тиреотоксикозом наблюдались патологии созревания костной ткани: по одному случаю (5,88%) врожденного вывиха бедра, расщелины верхней губы и твердого неба III степени, краниостеноза, полисиндактилии, по 3 (17,65%) случая врожденной дисплазии тазобедренного сустава, и 7 (41,18%) случаев врожденного рахита.

На основании полученных результатов нами разработан алгоритм диагностики и ведения новорожденных с ТНТ, получен Патент на изобретение IAP 05686 «Способ коррекции здоровья новорожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы» (2018) (Рисунок 5).

4 глава. «Влияние тиреотоксикоза у детей и подростков, проживающих в условиях йоддефицита, на костный метаболизм»

В группе с гипертиреозом средние значения кальция (на 20%) и фосфора (на 27%) были достоверно меньше, а уровень щелочной фосфатазы выше в 4 раза в сравнении с группой контроля. Частота гипокальциемии у здоровых детей диагностирована лишь в 1% случаев, тогда как у детей с ТТ – в 77,4%

случаев (ОШ=328,7; 95%ДИ 44,1-2448,5; $p<0,001$), гипофосфатемии в контрольной группе встречалась в 19,2 раза реже, (ОШ=32,2; 95%ДИ 7,6-135,8; $p<0,001$), гиперфосфатаземия – в 32,6 раз реже, чем при ТТ у детей (ОШ=103,3; 95%ДИ 24,4-437,3; $p<0,001$).

Средние уровни витамина D у детей с гипертиреозом оказались в 3 раза ниже по сравнению со здоровыми детьми (10,6 [3; 34,4] нг/мл против 34,0 [7,8; 76,0] нг/мл), остеокальцина – в 2,8 раз выше (86,9 [11,1; 192,5] нг/мл против 24,4 [4,4; 121,6] нг/мл), b-CrossLaps – в 1,8 раз выше (0,9 [0,17; 1,9] нг/мл против 0,4 [0,12; 1,2] нг/мл). Средние значения щелочной фосфатазы у детей с гипертиреозом оказались в 4,1 раз больше аналогичных показателей группы контроля (725,0 [60,8; 1323,0] U/L против 124 [2,64; 738] U/L), а уровни кальция и фосфора – ниже (2,0 [1,3; 2,6] ммоль/л и 1,4 [0,8; 2,5] ммоль/л против 2,4 [1,6; 2,6] ммоль/л и 1,9 [1,1; 2,3] ммоль/л соответственно). В то же время не было достоверного отличия уровней ПТГ в сыворотке крови в сравниваемых группах.

В группе ТТ частота детей с нормальным уровнем витамина D была в 10 раз меньше, чем в группе контроля: 6,2%(9) и 61,2% (60) соответственно (ОШ=24,7; 95%ДИ 11,2-54,3; $p<0,001$) (Рисунок 6). Тем не менее, даже с учетом достаточной инсоляции в Республике Узбекистан, недостаточность витамина D среди детей без патологии ЩЖ выявлена у 32% (31), а дефицит его – у 5,2% (5) (ОШ=16; 95%ДИ 6,2-41,8; $p<0,001$), тогда как в группе гипертиреоза детей с дефицитом витамина D было в 9 раз больше. Тяжелый дефицит витамина D в группе контроля диагностирован в 39 раз реже, чем в группе детей с гипертиреозом (ОШ=61,5; 95%ДИ 8,3-453,4; $p<0,001$).

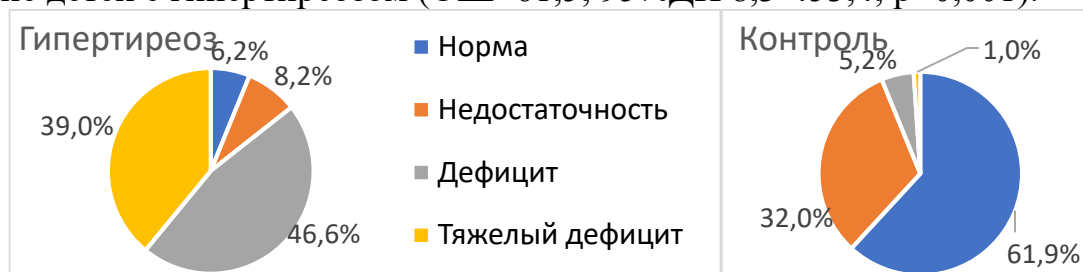


Рисунок 6.

Данные расчетов указывают на ассоциации между дефицитом витамина D и тиреоидной дисфункцией, вызванной аутоиммунным процессом. Низкие уровни витамина D, возможно, являются первичным фактором, вовлеченным в патогенез болезни.

Лабораторные значения референса остеокальцина, являющегося маркером костного ремоделирования, у детей отсутствуют, поэтому мы условно выделили 5 степеней в зависимости от его содержания в сыворотке крови обследованных детей и подростков: до 50 нг/мл, 50-69 нг/мл, 70-84 нг/мл, 85-99 нг/мл, более 100 нг/мл. В контрольной группе преобладали дети с уровнем остеокальцина до 50 нг/мл, 46,4% (45), тогда как в группе с гипертиреозом детей с аналогичным уровнем было в 5,7 раз меньше, 8,2% (12) (ОШ=9,7; 95%ДИ 4,7-19,7; $p<0,001$). Среди детей с тиреотоксикозом преобладали значения остеокальцина более 85 нг/мл (34% (50; $p<0,001$)) и более 100 нг/мл (35,6% (52; $p<0,001$)).

Бета-CrossLaps – маркер костной резорбции – также не имеет референсных значений для детей и подростков, и с целью оценки степени выраженности резорбции костной ткани мы условно распределили уровень b-CrossLaps в сыворотки на следующие градации: <0,500 нг/мл, 0,501 – 0,799 нг/мл, 0,800 – 0,999 нг/мл, >1,0 нг/мл. У 77,3% (75) детей контрольной группы преобладали значения b-CrossLaps менее 0,500 нг/мл, тогда как при гипертиреозе такие значения выявлены только в 12,3% (18) случаях (ОШ= 2,5; 95%ДИ 1,3-4,8; p<0,001). уровень b-CrossLaps > 1,0 нг/мл в контрольной группе встречается в 14,8 раз реже, чем в группе гипертиреоза (ОШ=26,6; 95%ДИ 8,0-87,8; p<0,001).

У обследованных нами детей не выявлено достоверной разницы средних значений ПТГ, однако количество детей с нормальными значениями ПТГ среди детей с гипертиреозом в 1,9 раз было реже, чем в группе контроля (42,5% против 81,4%; ОШ=3,3; 95%ДИ 1,9-5,8; p<0,001). Частота низких значений ПТГ среди здоровых детей была в 2,5 раза ниже в сравнении с детьми с гипертиреозом (ОШ=6,9; 95%ДИ 3,1-15,4; p<0,001), тогда как уровни ПТГ выше нормы встречались в 6,2 раза реже (ОШ=7,4; 95%ДИ 2,2-25,2; p<0,01).

Нами проведен перцентильный анализ показателей кальцитропных гормонов и маркеров костного метаболизма у детей с гипертиреозом и контрольной группы, проживающих в РУз. В контрольной группе медиана и референсные интервалы витамина D составили 34,0 [19,1-57,8] нг/мл, остеокальцина 24,4 [7,9-82,8] нг/мл, ПТГ 30,1 [10,9-58,1] пг/мл, b-CrossLaps 0,43 [0,12-1,14] нг/мл. Перцентильное распределение уровней витамина D у детей с ТТ выявило выраженную тенденцию к гиповитаминозу D по сравнению с группой контроля, а остеокальцина и b-CrossLaps – к повышению, что свидетельствует о повышенном костном метаболизме у детей с гиперфункцией ЩЖ.

По результатам проведенной DXA масса костной ткани у детей с тиреотоксикозом оказалась в среднем на 42,1% меньше, чем у детей группы контроля ($1,9 \pm 0,4\%$ против $2,7 \pm 0,3\%$; p<0,001; 1,9 [1,5; 2,9] против 2,8 [2,0; 3,1] соответственно). Показатели минеральной плотности кости (МПК) и Z-критерия шейки бедренной кости (ШБК) справа и слева, поясничных позвонков (L1-L4) и всего тела достоверно отличались между группами (Таблица 4.3) – ниже в группе с БГ. Наиболее низкая МПКТ выявлена у детей с тиреотоксикозом в total body – $0,591 \pm 0,173$ г/см³ и в поясничном отделе позвоночника (spine L1-L4) – $0,601 \pm 0,170$ г/см³. В контрольной группе у 1 (1%) ребенка (16 лет) диагностировано снижение костной массы по сравнению с возрастной нормой по Z-критерию всего тела, тогда как в группе с тиреотоксикозом данное нарушение выявлялось в 45,2 раза чаще (ОШ=83,7; 95%ДИ 11,4-616,5; p<0,001) (Рисунок 9). Кроме того, у 28,1% детей с тиреотоксикозом выявлено выраженное снижение костной массы (Z-total <2,5), ОШ=37,5 (95%ДИ 5,1-277,8), p<0,001.

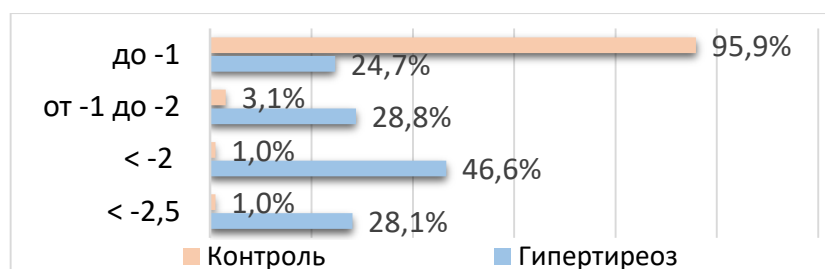


Рисунок 9. Частота снижения МПКТ по Z-score total body у исследуемых детей

Снижение МПК поясничных позвонков в группе тиреотоксикоза выявлено у 41,1% случаев, ШБК справа – у 48,6%, слева – у 46,6% детей, тогда как в контрольной группе – у 1% детей по каждому перечисленному показателю. При этом дети с Z-score < -2,5 выявлены только в группе тиреотоксикоза, при отсутствии таковых в контрольной группе. Каждый 5-ый ребенок (20%) с тиреотоксикозом имел Z-score L1-L4 и головки бедренной кости справа < -2,5; головки бедренной кости слева каждый 4-ый (25%), что свидетельствует о поражении трабекулярной ткани у детей при эндогенной гиперфункции ЩЖ.

Медианы Z-критериев ШБК справа и слева (-2,3 [-3,5; 3] и -2 [-4,3-3,3] соответственно), поясничных позвонков L1-L5 (-1,8 [-6,1; 2,0]) и тела в целом (-2,2 [-5,5; 0,9]) в группе детей и подростков с тиреотоксикозом оказались достоверно ниже контрольных значений (1,5 [-2,3; 3,5], 1,5 [-2,2; 4,3], 1,9 [-2,4; 3,5], 1,4 [-3,0; 4,3] соответственно) и свидетельствовали об остеопорозе в данной группе, где $p \leq 0,001$ по всем показателям в сравнении с контрольной группой (Рисунок 10).

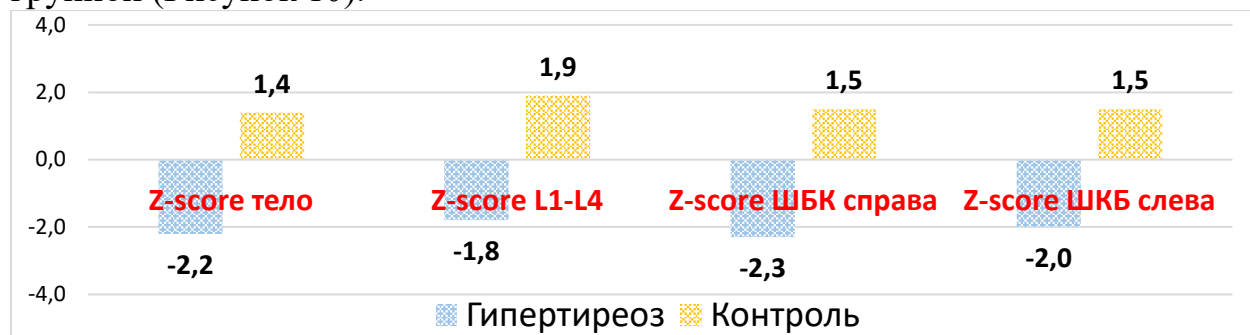


Рисунок 10. Медианы Z- score по результатам DEXA в исследуемых группах

С учетом того, что в Узбекистане не разработаны перцентильные значения показателей DEXA у детей, нами проведен анализ перцентильных значений показателей МПК и Z-индекс у детей без эндокринной патологии и у детей с гипертиреозом. Референсные значения BMD, г/см³ в контрольной группе по данным DXA составили: total body (0,442-1,677), L1-L4 (0,521-1,576), femoral neck справа (0,536-1,691) и слева (0,522-1,598).

Корреляционный анализ показал, что у девочек с ТТ менархе имело прямую значимую корреляцию с уровнем витамина D ($r=0,3$, $p=0,003$), и значимую отрицательную – с остеокальцином ($r=-0,39$, $p=0,003$) и b-CrossLaps ($r=-0,36$, $p=0,017$). Степень оценки полового развития по Таннеру также имела прямую достоверную корреляцию с BMD total body ($r=0,24$, $p=0,04$). Чем выше был уровень ТТГ у детей с ТТ, тем выше витамин D ($r=0,28$, $p=0,001$), кальций ($r=0,22$, $p=0,01$), BMD total body ($r=0,25$, $p=0,04$), и ниже ПТГ ($r=-0,27$,

$p=0,003$). В этой же группе детей уровень АТ-ТПО имел значимую обратную связь с уровнем кальция ($r=-0,28$, $p=0,002$), а уровень АТ-рТТГ – с витамином D ($r=-0,40$, $p<0,001$). В этом случае мы можем предполагать, что чем ниже уровень витамина D, тем сильнее аутоиммунная стимуляция ЩЖ; кроме того, более выраженная аутоиммунная агрессия вызывает более тяжелую гипокальцемию и снижение МПК у детей с тиреотоксикозом.

У детей с тиреотоксикозом поражение печени ассоциировалось гипокальцемией, гипофосфатемией и гиперфосфатаземией; а высокий уровень холестерина напрямую был связан с показателями фосфорно-кальциевого обмена. Чем выше уровень мочевины и креатинина, тем ниже – значения кальция и фосфора, и выше – ЩФ; чем выше гликемия – тем ниже кальциемия.

У детей с гипертиреозом витамин D имел значимую прямую связь с уровнем кальция ($r=0,20$, $p=0,02$) и фосфора ($r=0,22$, $p=0,016$), и обратную с b-CrossLaps ($r=-0,34$, $p=0,009$), остеокальцин имел достоверную сильную положительную связь с b-CrossLaps ($r=0,74$, $p<0,001$) и с фосфором ($r=0,29$, $p=0,02$), b-CrossLaps отрицательно коррелировал с BMD total body ($r=-0,53$, $p=0,05$). Содержание жира напрямую было связано с показателями Z-score: total body ($r=0,38$, $p=0,002$), L1-L4 ($r=0,54$, $p<0,001$), femoral neck ($r=0,37$, $p=0,003$ и $r=0,40$, $p=0,001$). Повышенные показатели жировой массы у детей с тиреотоксикозом соответствовали высоким Z-score с учетом возраста и пола значений детей. Наибольшая связь жировой массы была с поясничным отделом позвоночника.

С использованием пакетов статистического программного обеспечения «SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, США) проведен ROC-анализ маркеров костного метаболизма и кальцитропных гормонов детей с тиреотоксикозом и группы контроля для каждого тестируемого диагностического критерия. Уровни витамина D, ПТГ, кальция и фосфора, в выбранном направлении по убыванию, имели статистически значимые отрицательные модели соотношения с группой контроля. ROC-анализ с направлением расчетов проверки по возрастанию остеокальцина, b-CrossLaps и ЩФ при выведении ROC-кривой расценивался как истинно положительный классификатор. Многофакторный анализ площадей под ROC-кривыми витамина D, кальция, фосфора, а также остеокальцина, b-CrossLaps и ЩФ у детей с тиреотоксикозом и группы контроля оказались достоверно высокими, в каждом случае AUC (Area Under the Curve) был выше 0,8 (Таблица 8). При этом ПТГ имел недостоверное значение AUC=0,5, что свидетельствует о невозможности выявления его значимости при тиреотоксикозе у детей и подростков.

Таблица 8

AUC под ROC-кривыми витамина D, кальция и фосфора у детей с тиреотоксикозом и группы контроля

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Витамин D	0,956	0,013	0,000	0,930	0,983
Кальций	0,960	0,017	0,000	0,927	0,993

Фосфор	0,874	0,026	0,000	0,823	0,926
ПТГ	0,534	0,045	0,449	0,446	0,622
Остеокальцин	0,867	0,041	0,000	0,786	0,948
b-CrossLaps	0,807	0,048	0,000	0,714	0,901

Расчет точек отсечения (cut-off value), чувствительности и специфичности предлагаемой модели влияния тиреотоксикоза на костный метаболизм (Таблице 9) показал, что уровни ТТГ, тиреоидных гормонов и антител, свидетельствующие об аутоиммунном эндогенном гипертиреозе, а также витамина D, остеокальцина и b-CrossLaps имели достоверную (<0,0001 для каждого показателя) высокую чувствительность и специфичность.

Таблица 9

Предикторные точки отсечения тиреоидного статуса, кальцитропных гормонов и маркеров костного метаболизма при тиреотоксикозе у детей

Предикторные факторы	Точка отсечения	Чувствительность	Специфичность	P
ТТГ, мМЕ/мл	≤0,31	0,993	1	<0,0001
Т3св, пг/мл	>5,04	0,911	0,987	<0,0001
Т4св, пг/мл	>2,03	0,986	0,99	<0,0001
Ат-ТПО, МЕ/мл	>29,2	0,977	0,989	<0,0001
АТ-рТТГ	>1,49	0,983	1	<0,0001
Витамин D, нг/мл	≤19,2	0,871	0,959	<0,0001
Остеокальцин, нг/мл	>46,6	0,867	0,833	<0,0001
ПТГ, нг/мл	≤21,5	0,521	0,775	0,15
b-CrossLaps, нг/мл	0,47	0,56	0,807	<0,0001

Исключением явился паратиреоидный гормон, который имел низкий уровень значимости (p=0,15), площадь под ROC-кривой также была приближена к 0,5, что свидетельствует об отсутствии предикторной роли ПТГ на костный метаболизм при тиреотоксикозе у детей и подростков.

Также мы вычислили ROC-кривые соотношения МПК тела, поясничных позвонков и шейки бедренной кости справа и слева у детей с тиреотоксикозом и группы контроля. Прогностическая ценность модели влияния тиреотоксикоза на МПК расценивается как высоко эффективная, все полученные площади под кривыми >0.8 (Таблица 10).

Таблица 10

AUC под ROC-кривыми МПК тела, L1-L4 и шейки бедренной кости справа и слева у детей с тиреотоксикозом и группы контроля

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
BMD все тело	0,809	0,039	0,000	0,732	0,885
BMD спина	0,825	0,037	0,000	0,752	0,897
BMD ГБК справа	0,830	0,038	0,000	0,755	0,904
BMD ГБК слева	0,840	0,036	0,000	0,770	0,910

Глава 5. Влияние тиреотоксикоза у детей на психоэмоциональный и интеллектуальный статусы. Среди детей и подростков с ТТ наиболее частыми проявлениями эмоциональных нарушений были раздражительность

(95,2%), повышенная утомляемость (98,4%), нарушения сна (84,1%), плохая успеваемость (81%), чувство беспокойства и страха (77,8%). Чувство страха было больше характерно для младшей возрастной группы (73,1% (19) против 32,5% (39)). Однако эмоциональная лабильность, суетливость, повышенная тревожность и агрессивность чаще отмечались у подростков (85% (102) против 57,7% (15)). Интеллектуальные нарушения также оказались более характерными для подростков, которые отмечали снижение памяти, концентрации и нарушения внимания, плохую успеваемость – 95% (114).

Неврологом и психотерапевтом/психиатром в контрольной группе у 2,1% (2) диагностирована неврастения, в группе тиреотоксикоза данный показатель был выявлен в 39,8 раз чаще, т.е. у 83,6% (122) (ОШ=241,5: 95%ДИ 55,7-1047,3; $p<0,001$). Только в группе детей с тиреотоксикозом установлены эндокринная энцефалопатия - 45,89% (67), генерализованное тревожное расстройство - 5,07%(22), фобические включения - 4,79% (7), депрессивный синдром - 2,74% (4), ночной энурез - 2,05% (3), паническое расстройство - 0,68% (1), олигофрения - 0,68% (1), судорожный синдром, эпилепсия - 1,37% (2), мозговая дисфункция, ДЦП - 0,68% (1).

По результатам проведенного теста Ч.Д.Спилберга (Ch.D.Spielberger) в модификации А.Д.Андреевой (STPI - State Trait Personal Inventory) выявлено, что в группе ТТ средний балл по шкале тревожности был в 2,1 раз, негативных эмоциональных переживаний – в 1,7 раз выше, а познавательной активности – 1,6 раз ниже по сравнению с детьми контрольной группы (Таблица 12).

Таблица 12

Средние показатели тревожности среди исследуемых групп, в баллах, $M\pm SD$

Показатель	Тиреотоксикоз	Контроль	p
Тревожность	31,7±4,6	15,6±3,4	<0,001
Познавательная активность	19,8±4,4	32,5±4,3	<0,001
Негативные эмоциональные переживания	32,5±4,3	19,4±5,8	<0,001

В группе тиреотоксикоза преобладали дети с высоким уровнем тревоги, и количество таковых было в 11,3 раза больше, по сравнению с детьми без патологии ЩЖ. Наличие тиреотоксикоза у детей и подростков увеличивал риск развития высокой степени тревожности в 26,7 раз (95%ДИ 10,2-69,5; $p<0,001$), в 9,5 раз – высокого уровня негативных эмоциональных переживаний и гнева (ОШ=17,9; 95%ДИ 6,9-46,6; $p<0,001$) и снижал степень высокой познавательной активности в 4 раза (ОШ=0,04; 95%ДИ 0,02-2,09; $p<0,001$).

С использованием невербального теста «Прогрессивные матрицы Равена» (Raven Progressive Matrices) определено, что IQ детей с гипертиреозом соответствовал степени среднего интеллекта (3 степень), тогда как в группе контроля - незаурядного (2 степень) и был на 24,8 баллов ниже контрольной ($p<0,001$), медиана 82 балла [35; 104] против 106 баллов [82; 124]. Умственные способности у детей с тиреотоксикозом были в диапазоне от средней степени слабоумия до среднего уровня интеллекта, тогда как в группе контроля – от интеллекта ниже среднего до высокого уровня интеллекта (Таблица 13).

Таблица 13

Средние показатели ментальных функций, в баллах, M±SD

Показатель	Тиреотоксикоз	Контроль	p
Правильные ответы, n	28,6±9,3	45,9±5,9	<0,001
Правильные ответы, %	48,0±15,7	76,4±9,8	<0,001
IQ, балл	80,2±13,2	105,0±10,0	<0,001

Наиболее значимая корреляция была выявлена между уровнем тревоги и познавательной активностью с уровнем Т4 ($r=-0,27$, $p=0,01$ и $r=0,45$, $p=0,02$, соответственно) и АТ-рТТГ ($r=-0,23$, $p=0,04$ и $r=0,22$, $p=0,01$, соответственно). Установлена достоверная положительная корреляция средней силы между уровнями витамина D и познавательной активностью ($r=0,37$, $p=0,004$) (Рисунок 11), чем выше был уровень витамина D у детей с тиреотоксикозом, тем чаще проявлялись любознательность и стремление к получению знаний. Подобная достоверная корреляция выявлена и с уровнем ТТГ: $r=0,29$, $p=0,03$.

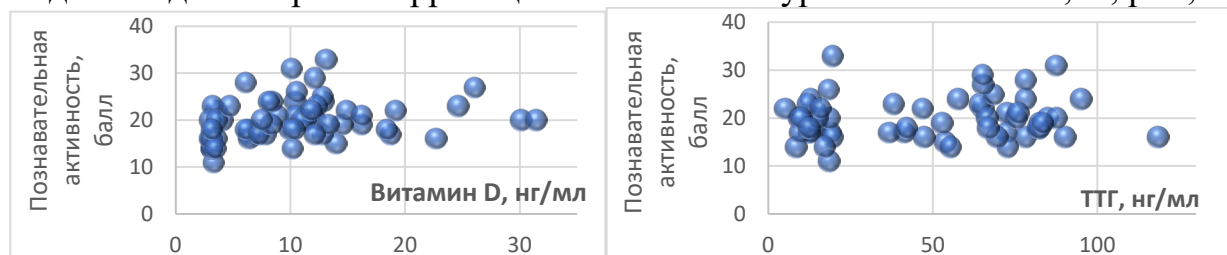


Рисунок 11. Корреляция уровней витамина D и ТТГ с познавательной активностью

Кроме того, все точки сканирования DXA по Z-score имели значимую положительную корреляцию средней силы с уровнем интеллекта, выраженного как в %, так и в баллах IQ (r от 0,27 до 0,51, $p<0,05$ и $<0,01$). Чем выше были Z-критерии МПК у детей с тиреотоксикозом, тем выше были показатели теста оценки когнитивного состояния, включая IQ, который также имел достоверную отрицательную корреляцию с эмоциональным функционированием и социальной адаптацией: $r=-0,25$, $p=0,05$ и $r=-0,27$, $p=0,03$ соответственно, т.е. чем выше были эмоциональное и социальное функционирование детей с тиреотоксикозом, тем выше был IQ.

Глава 6. Предикторы нарушения костного метаболизма и интеллекта у детей с тиреотоксикозом. С целью оценки общей диагностической ценности рассчитываемых показателей и выбора оптимального порогового значения фактора риска снижения МПК у детей при ТТ проведен ROC-анализ. Наибольшей диагностической ценностью в качестве предиктора снижения BMD всего тела у детей с гипертиреозом имели значения остеокальцина (AUC=0,72; 95%ДИ 0,52-0,91; $p=0,05$), АТ-рТТГ (AUC=0,71; 95%ДИ 0,51-0,91; $p=0,05$), АТ-ТПО (AUC=0,70; 95%ДИ 0,51-0,90; $p=0,05$), b-CrossLaps (AUC=0,70; 95%ДИ 0,50-0,90; $p=0,05$) и витамин D (AUC=0,63; 95%ДИ 0,53-0,74; $p=0,01$). Все эти модели расценивались как «хороший алгоритм» в плане факторов риска снижения BMD (Z-score body total $<-2,0$).

Наибольшей достоверной прогностической ценностью «хорошего уровня» по отношению к снижению BMD поясничных позвонков (Z-score spine L1-L4 $<-2,0$) явились остеокальцин (AUC=0,65), витамин D (AUC=0,67), АТ-рТТГ (AUC=0,67), свТЗ (AUC=0,65) и ТТГ (AUC=0,56); к снижению BMD

femor neck справа и слева – АТ-рТТГ (AUC=0,67 и AUC=0,66 соответственно), ТТГ (AUC=0,6 с обеих сторон), витамин D (AUC=0,67 и AUC=0,59 соответственно) и остеокальцин (AUC=0,61 и AUC=0,62 соответственно).

ROC-анализ градиционных уровней витамина D и остеокальцина по отношению к снижению BMD различных точек теста DXA у детей с тиреотоксикозом показал, что уровни остеокальцина >100 нг/мл (AUC=0,60-0,65) и витамина D <20 нг/мл (AUC=0,64-0,70) являются достоверной «хорошей» моделью в качестве диагностического критерия для оценки риска снижения BMD тела в целом и шейки бедренной кости, «удовлетворительной» – в поясничных позвонках. Эмпирический анализ взаимоотношений тиреоидного статуса и исходов недостаточности витамина D выявил, что достоверной наибольшей диагностической ценностью «превосходной силы» у детей и подростков с тиреотоксикозом обладают уровни АТ-рТТГ (AUC=0,836; 95%ДИ 0,68-0,99), при повышении остеокальцина >50 нг/мл – уровень свТ4 (AUC=0,94; 95%ДИ 0,88-0,99).

Параллельно проведена интегральная оценка методом нормирования интенсивных показателей Е.Н.Шигана, основанном на вероятном методе Байеса, где из 56 факторов выявлены наиболее значимые и этиологическая доля факторов риска снижения BMD у детей и подростков с тиреотоксикозом: тиреоидный статус (степень тяжести тиреотоксикоза (RR=5,75; EF=82,6%), уровни АТ-рТТГ (RR=3,13; EF=68%)), уровень витамина D (RR=3,71; EF=73,1%) и маркеров костного метаболизма (b-CrossLaps (RR=2,51; EF=60,1%), остеокальцин (RR=2,26; EF=52,7%)), а также показатели психоинтеллектуального состояния (тревога (RR=3,26; EF=69,3%), негативные эмоциональные переживания (RR=2,9; EF=65,6%), познавательная активность (RR=2,25; EF=55,5%) и IQ (RR=2,0; EF=50%)).

Определен возможный диапазон риска по всем факторам и составлена прогностическая матрица, с помощью которой определили возможный диапазон значений риска снижения МПК у детей с тиреотоксикозом по комплексу взятых факторов: слабый риск (64,91-86,90 – благоприятный прогноз, значения риска в пределах до 30%); умеренный риск (86,9-108,89 – требуется тщательное наблюдение, значения риска в пределах 30–59%); высокий риск (108,89-130,88 – неблагоприятный прогноз, вероятность риска снижения МПК от 60% до 100%).

Аналогично в этой главе описаны проведенные ROC-анализ и интегральная оценка предикторов снижения интеллекта у детей и подростков с тиреотоксикозом: наибольший прогностический коэффициент имели эндокринная энцефалопатия (RR=7,7; EF=87%), Z-критерии поясничных позвонков (RR=6,5; EF=84,6%), шейки бедренной кости справа (RR=5,6; EF=82,2%) и тела в целом (RR=2,6; EF=62,2%), эндокринная офтальмопатия (RR=6,2; EF=83,8%), рост (RR=6,0; EF=83,3%), АТ-рТТГ (RR=6,0; EF=83,2%), РИТ (RR=5,5; EF=81,7%) и РЦЖ (RR=4,3; EF=77%), а также показатели тиреоидного статуса (свТ3, длительность и тяжесть тиреотоксикоза, узловых зоб), маркеры костного метаболизма (витамин D, b-CrossLaps, остеокальцин,

ПТГ, Z-score шейки бедренной кости слева), ИМТ, место жительства, психоэмоциональный статус (тревожность, негативные эмоции).

Рассчитан диапазон риска снижения интеллекта у детей с ТТ - низкая вероятность (68,40-125,04); умеренная вероятность (125,04-181,68); высокая вероятность (181,68-238,32).

ROC-анализ снижения IQ у детей с тиреотоксикозом выявил прогностическую значимую модель хорошей силы влияния значений свТЗ (AUC=0,7; 95%ДИ 0,54-0,79; p=0,05) и витамина D (AUC=0,8; 95%ДИ 0,55-0,99; p=0,05), а также градация недостаточность витамина D (AUC=0,6; 95%ДИ 0,34-0,80; p=0,05) и высокий уровень АТ-р ТТГ (AUC=0,6; 95%ДИ 0,45-0,74; p=0,02).

В главе 7 «Эффективность лечения гипертиреоза и его осложнений у детей и подростков» с применением ROC-анализа и интегральной оценки проанализированы факторы хирургического лечения и на их основе созданы прогностические персонифицированные критерии, которые позволят своевременно минимизировать риски развития осложнений тиреотоксикоза, адекватно провести превентивные мероприятия и сократить финансовые затраты. Наибольшим прогностическим коэффициентом выбора тиреоидэктомии обладают коэффициент интеллекта ниже среднего (RR=3,8; EF=73,3%), длительность тиреотоксикоза более 36 месяцев (RR=3,1; EF=67,9), прием препаратов Калия йодида в период манифестации тиреотоксикоза (RR=3,0; EF=66,4%), уровень АТ-рТТГ>30 МЕ (RR=2,1; EF=53,4%), РЩЖ (RR=1,9; EF=46,2%), тяжелый тиреотоксикоз (RR=1,7; EF=41,7%), ИМТ выше и ниже возрастной нормы (RR=1,7; EF=41,5%), многоузловой зоб (RR=1,5; EF=34,5%), гипофосфатемия (RR=1,8; EF=45,8%), недостаточность витамина D (RR=1,5; EF=33,3%), остеокальцин>100нг/мл (RR=1,7; EF=40,6%), ПТГ (RR=1,5; EF=35%), Z-score шейки бедренной кости<2,0 (RR=1,5; EF=33%), нарушения психоэмоционального статуса (RR=1,6; EF=36,8%), нарушения углеводного обмена (RR=1,6; EF=37,5%) и сопутствующие аутоиммунные заболевания (RR=1,5; EF=32,8%).

По результатам ROC-анализа выбор радикального метода терапии у детей с тиреотоксикозом прогнозировался «хорошей» силой коэффициент интеллекта ниже среднего (AUC=0,8; p=0,000), узловой (AUC=0,64; p=0,03) и многоузловой зобы (AUC=0,64; p=0,004); прием Tabl.Kalii Iodidi в период манифестации тиреотоксикоза (AUC=0,6; 95%ДИ 0,41-0,79; p=0,01). Соответственно, при наличии вышеперечисленных факторов у детей с гипертиреозом, после достижения медикаментозного эутиреоза, следует поднимать вопрос о выборе радикального метода лечения в виде тотальной/околототальной тиреоидэктомии. В случае отсутствия выше рассчитанных факторов, у детей с гипертиреозом следует отдавать предпочтение консервативной терапии.

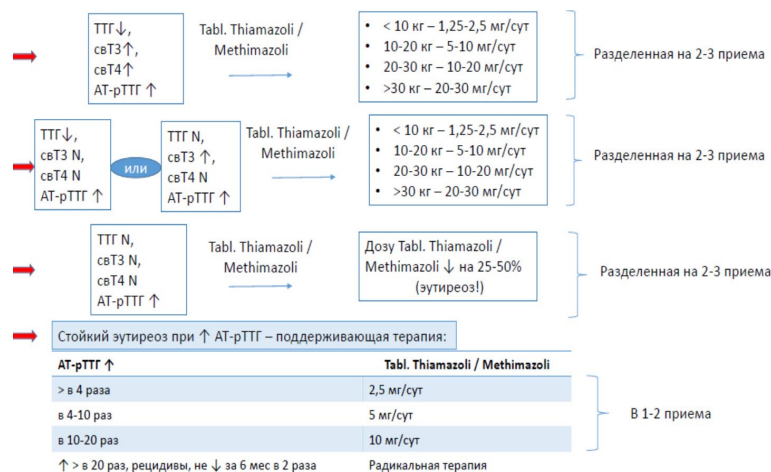


Рисунок 12. Алгоритм ведение гипертиреоза у детей и подростков

Разработан алгоритм консервативного лечения детей с гипертиреозом с целью максимально быстрого достижение стойкого эутиреоидного состояния и длительной ремиссии при минимальных побочных эффектах, а также предупреждение / коррекция развившихся осложнений (Рисунок 12). Объем консервативного лечения, дозу тиреостатических препаратов определяли индивидуально с учетом возраста и веса ребенка, степени тяжести тиреотоксикоза, уровня АТ-рТТГ. Определена доза поддерживающей терапии АТП.

Разработка тактика ведения детей с тиреотоксикозом при снижении МПК в зависимости от значений витамина D, остеокальцина, Z-критериев рентгеноденситометрии, которую рекомендуем проводить при уровнях в сыворотке крови витамина D < 20 нг/мл и остеокальцина > 100 нг/мл (рисунок 13).



Рис.13. Алгоритм диагностики и ведения нарушений костного метаболизма у детей с ТТ

Кроме того, предлагается в комплексный подход ведения детей и подростков с гипертиреозом при наличии эмоциональных нарушений включать немедикаментозную психотерапию, психологическую коррекцию, социальную (в первую очередь семейную) поддержку, направленную на улучшение социальной адаптации и успеваемости детей в школе. При необходимости - назначение медикаментозных препаратов.

Рис.14. Скриншот разработанной прогностической матрицы для расчета риска снижения минеральной плотности кости у детей с тиреотоксикозом

Рис.15. Скриншот разработанной прогностической матрицы для одномоментного расчета риска снижения минеральной плотности кости и уровня интеллекта у детей с тиреотоксикозом

На основании статистического анализа и проведенной интегральной оценки математического прогнозирования риска снижения МПК и коэффициента IQ, разработана прогностическая матрица в виде программы для ЭВМ (Рис. 14-15), применив которую, можно оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия при ТТ у детей. Обзор научных работ не выявил аналогов разработанной нами программе.

В подглавах 7.3-7.7 доказана эффективность предлагаемого комплексного подхода к терапии ТТ у детей для достижения стойкой ремиссии, при которой вес детей, ИМТ, общеклиническое состояние, показатели гемограммы, общего холестерина, гликемии, печеночных трансаминаз, тиреоидных гормонов, ТТГ и АТ-рТТГ, показатели костного метаболизма (витамина D, ПТГ, остеокальцина, b-CrossLaps, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, всех показателей DXA не имело разницы с контрольной группой.

После достижения стойкой ремиссии у детей с гипертиреозом, отмечалось значимое улучшение качества жизни, психоэмоционального состояния и ментальных функций. Диагностировано повышение средних значений коэффициента интеллекта на 14,9 балл по сравнению с периодом манифестного гипертиреоза, количество правильных ответов увеличилось на 18% (в 1,4 раз).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Анамнез матери (молодой возраст и большой паритет и gravidность, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний ЩЖ, ожирение, СД 2 типа и др.), особенности перинатального периода (асфиксия детей при рождении, ВПР, срок отпадения пуповинного остатка, МУМТ) могут быть факторами, увеличивающими риск развития гипертиреоза у детей, проживающих в условиях йоддефицита.
2. Ювенильный гипертиреоз вызывает ускорение линейного роста и снижение массы тела, приводит к относительно позднему становлению пубертата (на 2 года позже), задержке полового развития (14,6%), нарушениям менструального цикла (8%); развитию анемий (49,8%), реактивного гепатита (3,8%), нарушениям углеводного обмена (28,2%) и у 6,1% детей протекает в

виде аутоиммунного полигландулярного синдрома 3 типа. В 3,3% случаях БГ у детей и подростков сопровождается дифференцированным РЩЖ, в 20,7% - узловым/многоузловым зобом, в 56,3% – эндокринной офтальмопатией.

3. Новорожденные с тиреотоксикозом в 29,4% случаях рождаются недоношенными, в асфиксии 2-ой степени (11,6%), у 57,9% детей желтушный период протекает длительнее, 31,6% - позже отпадает пуповинный остаток, имеют уровень психомоторного развития на 6,3 балла ниже, чем у здоровых новорожденных, и у 29,4% диагностируется его задержка. Внутриутробный и неонатальный тиреотоксикоз в 82,4% случаях осложняется нарушениями костеобразования в виде ускоренного закрытия родничков, низких показателей остеометрии, остеомалацией (41,18%), стигмами.

4. При тиреотоксикозе у детей отмечается тенденция к гипокальциемии, гипофосфатемии и гиперфосфатаземии; средние уровни витамина D в 3 раза ниже ($11,9 \pm 7,3$ нг/мл против $35,8 \pm 12,4$ нг/мл; $p < 0,001$), а значения остеокальцина ($88,7 \pm 42,1$ нг/мл против $32,1 \pm 23,1$ нг/мл; $p < 0,001$) и b-CrossLaps ($0,938 \pm 0,4$ нг/мл против $0,518 \pm 0,3$ нг/мл; $p < 0,001$) выше по сравнению со здоровыми детьми. У детей с БГ имеется достоверная прямая корреляция витамина D с ТТГ ($r=0,28$, $p=0,001$) и отрицательная – с АТ-рТТГ ($r=0,40$, $p < 0,001$), что свидетельствует о протективной роли витамина D по отношению к аутоиммунной агрессии и тяжести тиреотоксикоза у детей с гипертиреозом. Возможно, дефицит витамина D является провоцирующим фактором развития токсического зоба.

5. У детей с тиреотоксикозом масса скелета в среднем на 42,1% меньше, чем у детей группы контроля ($1,9 \pm 0,4\%$ против $2,7 \pm 0,3\%$; $p < 0,001$), во всех сканированных показателях DXA установлены достоверно низкие значения МПК: наименьшая диагностирована во всем теле ($0,591 \pm 0,173$ г/см³ против $0,882 \pm 0,474$ г/см³; $p < 0,001$) и в поясничном отделе позвоночника ($0,601 \pm 0,170$ г/см³ против $0,866 \pm 0,265$; $p < 0,001$). У 46,6% детей с тиреотоксикозом снижена костная масса по сравнению с возрастной нормой.

6. У детей с тиреотоксикозом диагностируются раздражительность (95,2%), повышенная утомляемость (98,4%), нарушения сна (84,1%), плохая успеваемость (у детей школьного возраста, 81%), чувство беспокойства и страха (77,8%), эндокринная энцефалопатия (45,9%), генерализованное тревожное расстройство (15,1%). Качество жизни при этом по уровням общего итогового балла и психоэмоционального функционирования в 4,7 и 4,5 раз меньше аналогичных показателей здоровых детей. Тиреотоксикоз у детей и подростков увеличивает риск развития высокой степени тревожности в 26,7 раз (95%ДИ 10,2-69,5; $p < 0,001$); высокого уровня негативных эмоциональных переживаний (ОШ=17,9; 95%ДИ 6,9-46,6; $p < 0,001$) и низкой познавательной активности (ОШ=0,04; 95%ДИ 0,02-2,09; $p < 0,001$), приводя к снижению уровня интеллекта на 25 баллов по сравнению с детьми контрольной группы ($80,2 \pm 13,2$ балла против 105 ± 10 , $p < 0,001$). Имеется достоверная положительная связь витамина D и познавательной активности у детей с тиреотоксикозом ($r=0,37$, $p=0,004$).

7. ROC-анализ у детей с гипертиреозом выявил наибольшую достоверную

диагностическую ценность в качестве предиктора снижения МПК всего тела у остеокальцина (AUC=0,72), АТ-рТТГ (AUC=0,71), АТ-ТПО (AUC=0,70), b-CrossLaps (AUC=0,70) и витамина D (AUC=0,63). ROC-анализ градационных уровней витамина D и остеокальцина по отношению к снижению МПК различных точек теста DXA у детей с тиреотоксикозом показал, что уровни остеокальцина >100 нг/мл (AUC=0,60-0,65) и витамина D <20 нг/мл (AUC=0,64-0,70) являются достоверной моделью в качестве диагностического критерия оценки риска снижения МПК.

8. Интегральная оценка методом Е.Н.Шигана, основанном на вероятном методе Байеса, выявила наиболее значимые факторы риска снижения МПК: тиреоидный статус (степень тяжести тиреотоксикоза (RR=5,75; EF=82,6%), уровни АТ-рТТГ (RR=3,13; EF=68%), уровень витамина D (RR=3,71; EF=73,1%) и маркеров костного метаболизма (b-CrossLaps (RR=2,51; EF=60,1%), остеокальцина (RR=2,26; EF=52,7%)), а также показатели психоинтеллектуального состояния (тревога (RR=3,26; EF=69,3%), негативные эмоциональные переживания (RR=2,9; EF=65,6%), познавательная активность (RR=2,25; EF=55,5%) и IQ (RR=2,0; EF=50%)).

9. Предикторами снижения IQ у детей с тиреотоксикозом являются эндокринная энцефалопатия (RR=7,7; EF=87%), Z-критерии BMD (RR=6,5; EF=84,6%), эндокринная офтальмопатия (RR=6,2; EF=83,8%), рост (RR=6,0; EF=83,3%), АТ-рТТГ (RR=6,0; EF=83,2%), РИТ (RR=5,5; EF=81,7%) и РЦЖ (RR=4,3; EF=77%), а также показатели тиреоидного статуса (свТ3, длительность и тяжесть тиреотоксикоза, узловой зоб), маркеры костного метаболизма (витамин D, b-CrossLaps, остеокальцин), ИМТ, место жительства, психоэмоциональный статус (тревожность, негативные эмоции).

10. ROC-анализ снижения IQ у детей с тиреотоксикозом выявил прогностическую значимую модель хорошей силы влияния значений свТ3 (AUC=0,7; 95%ДИ 0,54-0,79; p=0,05) и витамина D (AUC=0,8; 95%ДИ 0,55-0,99; p=0,05), а также градация «недостаточность» витамина D (AUC=0,6; 95%ДИ 0,34-0,80; p=0,05) и высокий уровень АТ-р ТТГ (AUC=0,6; 95%ДИ 0,45-0,74; p=0,02).

11. Впервые в РУз определены перцентили показателей тиреоидного статуса детей без патологии ЩЖ, проживающих в условиях йоддефицита, где медиана и референсные интервалы составили: ТТГ – 2,32 [1,12-4,07] мМЕ/мл, свТ3 – 3,0 [1,8-4,7] нг/дл, свТ4 – 1,3 [0,9-1,9] нг/дл, АТ-ТПО – 12,0 [1,4-27,5] МЕ/мл, АТ-рТТГ 0,34 [0,02-0,90] МЕ/мл. Медиана, минимальные и максимальные показатели тиреоидного статуса детей с БГ: ТТГ – 0,006 [0,001-0,15] мМЕ/мл, свТ3 – 18,6 [1,5-40] нг/дл, свТ4 – 6,7 [1,7-24,4] нг/дл, АТ-ТПО – 303,6 [5,7-1600] МЕ/мл, АТ-рТТГ – 27,4 [0,12-40] МЕ/мл. Также рассчитаны перцентильные уровни показателей кальцитропных гормонов и маркеров костного метаболизма у детей с гипертиреозом и контрольной группы.

12. Наибольшим прогностическим коэффициентом тиреоидэктомии при тиреотоксикозе в детском возрасте обладают IQ ниже среднего (RR=3,8; EF=73,3%), длительность тиреотоксикоза более 36 месяцев (RR=3,1; EF=67,9), прием препаратов Калия йодида в период манифестации тиреотоксикоза

(RR=3,0; EF=66,4%), уровень АТ-рТТГ>30 МЕ (RR=2,1; EF=53,4%), РЩЖ (RR=1,9; EF=46,2%), тяжелый тиреотоксикоз (RR=1,7; EF=41,7%), ИМТ выше и ниже возрастной нормы (RR=1,7; EF=41,5%), многоузловой зоб (RR=1,5; EF=34,5%), недостаточность витамина D (RR=1,5; EF=33,3%), остеокальцин>100нг/мл (RR=1,7; EF=40,6%), ПТГ (RR=1,5; EF=35%), Z-score шейки бедренной кости<2,0 (RR=1,5; EF=33%), нарушения психоэмоционального статуса (RR=1,6; EF=36,8%) и углеводного обмена (RR=1,6; EF=37,5%), а также сопутствующие аутоиммунные заболевания (RR=1,5; EF=32,8%).

13. Разработан подробный алгоритм консервативного лечения детей с гипертиреозом с целью максимально быстрого достижение стойкого эутиреоидного состояния и длительной ремиссии при минимальных побочных эффектах, а также предупреждение / коррекция развившихся осложнений.

14. Доказана эффективность комплексной терапии тиреотоксикоза у детей с включением психотерапии и коррекции метаболических нарушений. После достижения стойкой ремиссии антропометрические, клинико-биохимические критерии, тиреоидный статус и показатели костного метаболизма не имели значимой разницы с контрольной группой. Отмечалось значимое улучшение качества жизни, психоэмоционального состояния и ментальных функций. Диагностировано повышение коэффициента интеллекта на 14,9 балл по сравнению с периодом манифестного гипертиреоза.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY
NAMED AFTER ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOV**

MURATOVA SHAKHLO TAKHIRZHANOVNA

**CLINICO-METABOLICAL AND PSYCHOLOGICAL FEATURES IN
CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH THYROTOXICOSIS:
IMPROVEMENT OF DIAGNOSIS AND TREATMENT METHODS**

14.00.03 - Endocrinology, 14.00.09 - Pediatrics

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF SCIENCES (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Science (DSc) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2020.2.DSC/TIB406.

Doctoral dissertation was carried out in Republican specialized scientific and practical medical center for endocrinology named after academician Y.KH. Turakulov.

The abstract of the dissertation was posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:

Alimov Anvar Valievich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Doctor of Medical Sciences, Professor

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2023, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 at the RSSPMC Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent, Mizo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek str., 56. Tel.: (+99871) 262-27-02; fax: (+99871) 262-25-53; e-mail: info@endomarkaz.uz).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the RSSPMC Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent, Mizo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek str., 56. Tel.: (+99871) 262-27-02; fax: (+99871) 262-25-53/

The abstract of dissertation was distributed on «____» _____ 2023.
(Registry record No. _____ dated «____» _____ 2023)

F.F.Turaev

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

U.A.Mirsaidova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy

Z.Yu.Khalimova

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research was to determine prognostic, clinical-anthropometric, hormonal-metabolic, and psycho-cognitive criteria for the formation of complications, early diagnosis, and management of hyperthyroidism in children and adolescents. Additionally, the study aimed to develop personalized approaches to the choice of treatment tactics and correction of complications.

The object of the research was 213 children and adolescents with hyperthyroidism and 17 newborns with transient neonatal thyrotoxicosis. The comparison group consisted of 97 relatively healthy pediatric patients and 22 newborns from mothers without thyroid pathology.

Scientific novelty of the study was as follows:

the presented work is the first comprehensive study in Uzbekistan, performed on a large sample of patients, of various aspects of the health of children and adolescents with hyperthyroidism, as well as newborns with transient thyrotoxicosis (anamnestic, anthropometric, clinical, biochemical, thyroid, etc.);

the features of bone metabolism and indicators of calcium-regulating hormones in children and adolescents with hyperthyroidism were studied, the frequency of occurrence of a decrease in bone mineral density was determined;

investigated the relationship between hyperthyroidism and disorders of the psycho-intellectual sphere;

calculated percentile values of thyroid status and bone metabolism (vitamin D, parathyroid hormone, osteocalcin, B-cross Laps, bone mineral density) in healthy children and adolescents living in the Republic of Uzbekistan;

diagnostic criteria and predictors for the development of bone remodeling and mental function disorders in juvenile hyperthyroidism have been developed;

prognostic factors for choosing thyroidectomy as a radical therapy for hyperthyroidism in children were determined;

for the first time in domestic practice, a treatment and diagnostic algorithm for managing Graves' disease in children and adolescents has been developed;

the complex effect of thyrostatic drugs, psychotherapy, and correction of mineral disorders was evaluated, and the expediency of modeling the therapy of hyperthyroidism in the pediatric group was proved.

Implementation of the research results. A database of children and adolescents with hyperthyroidism of various etiologies (Graves' disease, nodular/multinodular goiter, thyroid cancer) was created in the Republic of Uzbekistan in the form of a computer program, a certificate was obtained in the AIS BGU20210001;

a patent for a utility model FAP 01613 "Method for diagnosing Graves' disease in children and adolescents" was received;

a patent for the invention IAP 05686 "Method of correcting the health of newborns from mothers with autoimmune thyroid diseases" was received;

understanding of the clinical, anthropometric, hormonal, metabolic, and psycho-intellectual characteristics of hyperthyroidism in children and adolescents significantly expanded;

a mathematical model was developed for predicting and managing bone remodeling and mental function disorders in juvenile thyrotoxicosis;

tactics for choosing methods of conservative or surgical treatment based on predictors of thyroidectomy in hyperthyroidism in children and adolescents were proposed;

for the first time in domestic practice, a diagnostic and treatment algorithm for antithyroid therapy for children and adolescents with Graves' disease has been developed;

The developed therapeutic and diagnostic personalized algorithm for an integrated approach to the treatment of hyperthyroidism and its complications in children is optimal, effective, and safe, and allows us to recommend it to this category of patients.

Structure and volume of the thesis: The dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, a summary, references, and an appendix. The volume of the thesis is ... pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Муратова Ш.Т. «Болезнь Грейвса. Современные педиатрические аспекты». Монография. Ташкент, 2019 – 110с.
2. Исмаилов С.И., Муратова Ш.Т. Патент на изобретение IAP 05686 «Способ коррекции здоровья новорожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы» // Расмий ахборотнома. – 2018. - № 11. - С.39.
3. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Патент на полезную модель «Способ диагностики болезни Грейвса у детей и подростков» FAP 01613 // Расмий ахборотнома. - 2021. - № 5. - С.70.
4. Нугманова Л.Б., Ашурова Л.З., Муратова Ш.Т. Транзиторные тиреоидные нарушения новорожденных от женщин с диффузным токсическим зобом // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2007. - №4(50). - С.11-13. (14.00.00; №19)
5. Нугманова Л.Б., Муратова Ш.Т. Влияние диффузного токсического зоба матери на здоровье новорожденного в Республике Узбекистан. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2010. - №6. - С.44-46. (14.00.00; №3)
6. Муратова Ш.Т. Влияние болезни Грейвса в период гестации на здоровье новорожденных / Инфекция, иммунитет, фармакология. – 2013 – №6 – С.24-26. (14.00.00; №15)
7. Муратова Ш.Т., Исмаилов С.И. Тиреоидный статус и коэффициент интеллекта у детей подросткового возраста с тиреотоксикозом в условиях йоддефицита Республики Узбекистан // Педиатрия. – 2015. - №4. - С.50-53. (14.00.00; №16).
8. Muratova Sh.T., Ismailov S.I. Mental characteristics of teenagers with Graves' disease in Uzbekistan // European science review (Vienna). - № 7–8 (July–August) – 2015. – P.77-80. (14.00.00; №19)
9. Муратова Ш.Т., Исмаилов С.И. Влияние болезни Грейвса на психокогнитивное состояние детей и взрослых // Міжнародний ендокринологічний журнал. Україна. - 2015. - № 6(70), – С.86-90. (14.00.00; №, GIF 0,565)
10. Муратова Ш.Т., Исмаилов С.И. Результаты теста Равена у подростков с болезнью Грейвса в условиях тяжелого йоддефицита Республики Узбекистан // Педиатрия. – 2016. –№2. – С.48-51. (14.00.00; №16)
11. Muratova Sh.T. The anxious state in the adolescents with Graves' disease under conditions of iodine deficit // European science review. (Vienna) – 2016. – №. 7-8 – P. 104-107. (14.00.00; №19)

12. Муратова Ш.Т., Исмаилов С.И. Качество жизни детей и подростков с болезнью Грейвса // Eurasian Union of Scientists. (Россия) – 2016. - №9(30). – С.48-50. (РИНЦ)
13. Муратова Ш.Т. Клинико-гормональные особенности детей и подростков с болезнью Грейвса в условиях тяжелого йододефицита Республики Узбекистан // The Way of Science. International scientific journal. (Россия) - 2017. - № 6 (40). – P.79-82. (GIF 0.543)
14. Муратова Ш.Т. Состояние костного метаболизма у детей и подростков с болезнью Грейвса // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2017. - №5- С.29-33. (14.00.00; №).
15. Муратова Ш.Т. Психоэндокринные нарушения у подростков с болезнью Грейвса // Міжнародний ендокринологічний журнал. Україна. – 2017. - №4(13). – С. 271-275. (14.00.00; №, GIF 0,565).
16. Муратова Ш.Т. Остеопороз как осложнение тиреотоксикоза. Педиатрические аспекты // Педиатрия. - 2018. – №2. – С.61-65. (14.00.00; №)
17. Муратова Ш.Т. Исследование тиреотоксикоза у детей и подростков с помощью диагностического теста прогрессивных матриц Равена // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018. - №5. – С.15-19. (14.00.00; №3)
18. Муратова Ш.Т. Дефицит витамина D как потенциальный фактор развития болезни Грейвса у детей и подростков // Журнал клинической и теоретической медицины. - 2019. - №3. – С. 80-83. (14.00.00; №3)
19. Муратова Ш.Т. Ассоциативные связи уровня витамина D с болезнью Грейвса // Журнал клинической и теоретической медицины. - 2019. - №3. – С. 83-86. (14.00.00; №3)
20. Muratova Sh.T., Alimov A.V. Reference vitamin D and mineral bone density levels in children and adolescents of Tashkent // Journal of Biomedicine And Practice. – 2020. - SI-2. С.208-214 (14.00.00; №24)
21. Muratova Sh. Indicators of mineral density of bone tissue and levels of calciotropic hormones in children and adolescents with thyrotoxicosis // International Journal of Advanced Science and Technology. - Vol. 29 (No. 11s). – 2020. – P. 3168-3175. (Scopus <https://www.scopus.com/sourceid/21100829147>)
22. Muratova Sh.T. Features of bone metabolism in children with neonatal thyrotoxicosis // Узбекистон Тиббиёт Журнали. – 2020. - №3. – С.140-143. (14.00.00; №8)
23. Муратова Ш.Т. Клинические и тиреоидные аспекты у детей и подростков с гипертиреозом в условиях йододефицита // Uzbek Medical Journal. - 2020. - SI 3. - P.71-76. (14.00.00; №, IF 5.19)
24. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Метаболические нарушения при гипертиреозе у детей и подростков в условиях йододефицита Республики Узбекистан // Проблемы биологии и медицины – 2021. - №1.1 (126). – С.202-205/ (14.00.00; №19)

25. Муратова Ш.Т. Диагностированные нарушения минеральной плотности костной ткани и уровней кальцитропных гормонов у детей с ювенильным гипертиреозом // *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021.3(115): 23-30. doi 10.15574/SP.2021.115.23, (Scopus <https://www.scopus.com/sourceid/21101080102>)
26. Muratova Shakhlo. Changes in Bone Metabolism in Juvenile Hyperthyroidism // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2021; 11(6): 482-489. doi:10.5923/j.ajmms.20211106.05. (14.00.00; №2)
27. Муратова Ш.Т. Перинатальные анамнестические особенности детей с гипертиреозом, проживающих в условиях йоддефицита // *Вестник врача*. – 2022. – №3. – С.64-69. (14.00.00; №20)
28. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Ўзбекистон Республикасида тиреотоксикози бор болаларда хавотирлик даражасини аниқлашда А.Д. Андреева томонидан модификациялашган Спилберг сўровномаси (STPI - State Trait Personal Inventory) ни қўллаш // *Педиатрия*. – 2023. – №1. – С.161-168. (14.00.00; №16)

II бўлим (II часть; II part)

1. Ashurova L.Z., Nugmanova L.B., Ubaidullaeva N.B., Ismailov S.I., Rakhmetova M., Muratova S.T. Effect of maternal free thyroxine (fT4) level on a neonatal condition // *European Thyroid Symposium. Abstract book «The Thyroid and Brain»*. - Seville 2002. - P. 309.
2. Нугманова Л.Б., Ашурова Л.З., Муратова Ш.Т., Убайдуллаева Н.Б. Особенности течения беременности у женщин с диффузным токсическим зобом и состояние здоровья их новорожденных в условиях йоддефицита // VII Российский форум «Мать и дитя». - Москва, 2005. - С.21.
3. Ashurova L.Z., Muratova S.T., Nugmanova L.B. Thyroid status and psychomotor development in newborns from patients with the Graves' disease upon iodine deficiency in Uzbekistan. //13 Asia-Oceania congress of Endocrinology. Abstract book. - Tehran, 2006. – P. 88.
4. Нугманова Л.Б., Ашурова Л.З., Муратова Ш.Т. Показатели тиреоидного и психического статуса детей от беременных с диффузным токсическим зобом // Научно-практическая конференция «Современные проблемы биохимии и эндокринологии», с международным участием, посвященная 90-летию академика Я.Х. Туракулова. - Ташкент, 2006. - С.188.
5. Нугманова Л.Б., Ашурова Л.З., Муратова Ш.Т., Данилова Е.А. Транзиторный гипертиреоз новорожденных от леченных и нелеченных беременных с ДТЗ в условиях йоддефицита в Республике Узбекистан // IV Всероссийский тиреологический конгресс. - Москва, 2007. - С.11
6. Ashurova L.Z., Nugmanova L.B., Muratova S.T. Bone metabolism parameters in children with transitory hyperthyroidism // 47th Annual Meeting of the ESPE. *Horm. Res.* - Istanbul, 2008. - 70(1). - P. 236.

7. Нугманова Л.Б., Муратова Ш.Т. Анемия и гипербилирубинемия у новорожденных с транзиторным гипертиреозом от матерей с диффузно-токсическим зобом // Научно-практическая конференция «Клиническая иммунология, иммуно-генетико-междисциплинарные проблемы». - Ташкент, 2010г. - С.78.
8. Нугманова Л.Б., Муратова Ш.Т. Актуальность ранней компенсации диффузного токсического зоба у беременных // Журнал теоретической и клинической медицины. Спец. выпуск. - 2013.- С.37-39.
9. Исмаилов С.И., Муратова Ш.Т. Диффузный токсический зоб в период гестации: материнские и неонатальные аспекты. Методическое пособие, Ташкент, 2014. - 17 с.
10. Адаптированные клинические рекомендации и алгоритмы по тиреоидной патологии и СД 2 типа в Республике Узбекистан. Под редакцией проф.Исмаилова С.И. Ташкент – 2015. – 96с.
11. Муратова Ш.Т. Влияние тиреотоксикоза у подростков на интеллект // VII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». Сочи, Краснодарский край, Россия. 23–24 октября 2015 г. 109с.
12. Муратова Ш.Т., Исмаилов С.И. Влияние болезни Грейвса на психокогнитивное состояние детей и взрослых (обзор литературы) // Международный неврологический журнал (Украина). – 2016. - № 5 (83). – С. 167-171.
13. Muratova Sh. Thyrotoxicosis and psycho-emotional abnormalities in adolescents // Centro de Convenciones Internacional de Barcelona, el 59 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). 18-20 Octubre 2017. ID 1407. Date 16-05-2017.
14. Клиническое руководство по эндокринологии. Под редакцией Исмаилова С.И. Ташкент. 2018. – 984с.
15. Муратова Ш.Т. Дефицит витамина D как потенциальный фактор развития диффузно-токсического зоба у детей. IV российский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи, 21-22 июня 2019. - С.44.
16. Тиреоидология буйича клиник протоколлар. Шифокорлар учун кулланма. Тошкент, 2019. - 49 с.
17. Муратова Ш.Т. Особенности клинического статуса детей с неонатальным тиреотоксикозом в Республике Узбекистан // Вестник ТМА. Специальный выпуск сборника материалов, посвященных научно-практической конференции «Сахарный диабет XXI века. Глобальные проблемы. Локальное решение. – 2019. – С.47-50.
18. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Уровень витамина D у детей и подростков с эндокринопатиями в Республике Узбекистан // Вестник ТМА. Специальный выпуск сборника материалов, посвященных научно-практической конференции «Сахарный диабет XXI века. Глобальные проблемы. Локальное решение. – 2019. – С.146-151.

19. Muratova Sh. Deficiency of vitamin D as a potential factor of the development of Graves' disease in children and adolescents // 47th Annual Meeting of the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes 2019. 27–29 November 2019, Cardiff, United Kingdom. – Endocrine Abstracts (2019) Vol 66. – P.84.
20. Алимов А.В., Муратова Ш.Т., Ходжаева С.Х., Убайдуллаева Н.Б. «Тиреоидологияни долзарб масалалари» мавзусида мавзули малака ошириш курси ўқув дастури. 2019
21. Муратова Ш.Т. "Референсные показатели костного метаболизма у детей и подростков в г.Ташкенте, Республики Узбекистан" // "Достижения и перспективы экспериментальной и клинической эндокринологии" (Девятнадцатые Данилевские чтения), Харьков, Украина, 27-28 февраля 2020 г. – С.124
22. Muratova Sh. T., Alimov A.V. Mineral density of bone tissue, parathyroid hormone and vitamin D in children and adolescents with thyrotoxicosis // 22nd European Congress of Endocrinology e-ECE 2020. 5-9 September 2020, Endocrine Abstracts. – 2020. - Vol 70. - AEP193.
23. Muratova Sh. T. Mental health in children and adolescents with Graves' disease // 22nd European Congress of Endocrinology e-ECE 2020. 5-9 September 2020, Endocrine Abstracts. – 2020. - Vol 70A. - EP998.
24. Muratova Sh. T., Alimov A.V. Disorders of carbohydrate metabolism in hyperthyroidism in children and adolescent // 23rd European Congress of Endocrinology 22-26 May 2021, Endocrine Abstracts. – 2021. - Vol 73. - EP214
25. Муратова Ш.Т. База данных для учета тиреотоксикоза у детей и подросткоов. ВГУ20210001 // Расмий ахборотнома. - 2021. - № 4. — С.838
26. Муратова Ш.Т., Алимов А.В., Азимова Ш.Ш. Влияние анамнеза матери в период беременности на развитие гипертиреоза у детей, проживающих в условиях йоддефицита // Сборник тезисов молодых ученых II Всероссийского конгресса клинической медицины имени С.С. Зимницкого, 10-11 декабря 2021г. – 76с. (С.47).
27. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Влияние гипертиреоза в детской когорте на качество жизни // Центрально Азиатский эндокринологический журнал. – 2021. - №3. – С.27-33.
28. Muratova Sh., Alimov A., Azimova Sh. Influence of the mother's history during pregnancy on the development of hyperthyroidism in children living in conditions of iodine deficiency // 24th European Congress of Endocrinology 2022. 21 –24 May 2022, Milan, Italy. Endocrine Abstracts. May 2022 - Volume 81 - EP997.
29. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Результаты комплексного лечения болезни Грейвса у детей и подростков, проживающих в условиях йоддефицита // Центрально Азиатский эндокринологический журнал. – 2022. - №1. – 85-86.

30. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Способ диагностики психоэмоционального и интеллектуального состояния детей с тиреотоксикозом. Методические рекомендации. Ташкент. 2022. – 29с.
31. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Способ диагностики снижения минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с тиреотоксикозом. Методические рекомендации. Ташкент. 2022. – 23с.
32. Muratova Sh. A case of follicular thyroid cancer in a girl with Graves' disease // 25th European Congress of Endocrinologists. 13-16 May, 2023. Istanbul Turkey – Poster presentations P.521.