

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДВНЗ «ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

На правах рукопису

ВАЦЕБА ТАМАРА СЕРГІЇВНА

616.441-008.64+546.15+577.155.72

**КОРЕКЦІЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ З ПЕРВИННИМ
ГІПОТИРЕОЗОМ В УМОВАХ ЙОДНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

14.01.14 – ендокринологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
СКРИПНИК Надія Василівна

м. Івано-Франківськ

2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. Інсулінорезистентність у хворих на гіпотиреоз в умовах йодної недостатності (Огляд літератури).....	14
1.1. Гіпотиреоз в умовах йодної недостатності: діагностика, клінічні особливості.....	14
1.2. Роль йодної недостатності та гіпотиреозу в формуванні інсулінорезистентності.....	17
1.3. Роль порушень ліпідного обміну у формуванні інсулінорезистентності при гіпотиреозі.....	22
1.4. Роль ожиріння, адипоцитокінів та прозапальних цитокінів у патогенезі інсулінорезистентності при гіпотиреозі.....	25
1.5. Роль печінки в формуванні інсулінорезистентності при гіпотиреозі...	35
1.6. Ризик серцево-судинних захворювань у хворих на гіпотиреоз.....	38
1.7. Корекція інсулінорезистентності у хворих на гіпотиреоз в умовах йодної недостатності	41
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження.....	47
2.1. Клінічна характеристика хворих	47
2.2. Методи обстеження.....	57
РОЗДІЛ 3. Оцінка ступеня йодного дефіциту в регіонах Українських Карпат.....	64
3. 1. Критерії важкості йодного дефіциту у Карпатському регіоні.....	64
3. 2. Функціональний стан щитоподібної залози у хворих на гіпотиреоз у Карпатському регіоні.....	67
РОЗДІЛ 4. Порушення обміну речовин при гіпотиреозі та їх роль у розвитку інсулінорезистентності	71
4.1. Порушення вуглеводного обміну та показники інсулінорезистентності у пацієнтів з гіпотиреозом.....	71

4.2. порушення ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз, їх роль у формуванні синдрому інсулінорезистентності	75
4.3. Дослідження активності ферментів сироватки крові, що характеризують функцію печінки у хворих на гіпотиреоз в залежності від важкості захворювання і вираженості ІР	78
4.4. Встановлення ролі порушень системи прозапальних цитокінів (ІЛ-6, TNF- α) та гострофазних протеїнів (СРБ) у формуванні інсулінорезистентності у хворих на гіпотиреоз	84
4.5. Оцінка рівня гормону жирової тканини адипонектину у хворих на гіпотиреоз в залежності від важкості захворювання і вираженості інсулінорезистентності	87
4.6. Оцінка ризику серцево-судинних захворювань у хворих на гіпотиреоз	88
РОЗДІЛ 5. Лікування первинного гіпотиреозу в умовах йодної недостатності.....	95
5.1. Ефективність лікування порушення тиреоїдної функції у хворих на гіпотиреоз в Карпатському регіоні.....	95
РОЗДІЛ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	117
ВИСНОВКИ.....	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	140
ДОДАТКИ.....	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	—	артеріальна гіпертензія
АН	—	адипонектин
АМПК	—	аденозин-монофосфат-активована протеїнкіназа
АлАТ	—	аланінамінотрансфераза
АсАТ	—	аспартатамінотрансфераза
АТ	—	артеріальний тиск
ВЖК	—	вільні жирні кислоти
АТТПО	—	антитіла до тиропероксидази
ГН	—	глюкоза натще
ГГН	—	гіперглікемія натще
ГГН вісь	—	гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь
ЕД	—	ендотеліальна дисфункція
ЕІ	—	ендогенний інсулін
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІР	—	інсулінорезистентність
ІРІ	—	імунореактивний інсулін
ІРС	—	інсулінорезистентний синдром
ІХС	—	ішемічна хвороба серця
ЙДЗ	—	йододефіцитні захворювання
КА	—	коефіцієнт атерогенності
ЛПВГ	—	ліпопротеїни високої густини
ЛПДНГ	—	ліпопротеїни дуже низької густини
ЛПНГ	—	ліпопротеїни низької густини
МС	—	метаболічний синдром
НАЖХП	—	неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	—	неалкогольний стеатогепатит
ОТ	—	обвід талії
ОЧП	—	органи черевної порожнини

ПЗО	— практично здорові особи
ПЛ	— печінкова ліпаза
ПОЛ	— перекисне окислення ліпідів
ППГ	— постпрандіальна глікемія
ПТГ	— порушення толерантності до глюкози
ПЩЗ	— підшлункова залоза
СГ	— субклінічний гіпотиреоз
СРБ	— С-реактивний білок
ССЗ	— серцево-судинне захворювання
ССП	— серцево-судинні події
СТД	— субклінічна тиреоїдна дисфункція
ТГ	— тригліцериди
ТТГ	— тиреотропний гормон
Т4 вільн.	— вільний тироксин
Т3 вільн.	— вільний трийодтиронін
УЗД	— ультразвукове дослідження
ХС	— загальний холестерин
ХЕТБ	— холестерин - ефірний транспортний білок
ЦД	— цукровий діабет
ЩЗ	— щитоподібна залоза
ЯГ	— явний гіпотиреоз
Caro індекс	— індекс інсулінорезистентності
HbA _{1c}	— глікозильований гемоглобін
HOMA IR	— індекс інсулінорезистентності
IGF-1	— інсуліноподібний фактор росту 1 типу
IL-6	— інтерлейкін-6
IL-8	— інтерлейкін-8
NO	— монооксид нітрогену
TNF- α	— фактор некрозу пухлин- α

ВСТУП

Актуальність проблеми. Протягом останніх десятиріч світова спільнота приділяє особливу увагу питанням подолання наслідків йодного дефіциту в масштабах планети [71, 174, 261]. Ліквідація спричинених дефіцитом йоду захворювань означає вирішення однієї з глобальних проблем здоров'я людей [World Health Organization, UNICEF, ICCIDD, 2008]. Дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) в сучасній медичній науці розглядається як один із факторів ризику серцево-судинних захворювань, на жаль, непередбачливо недооцінюваний [95, 138, 246, 268, 307].

Після аварії на ЧАЕС в 1986 р., патологія ЩЗ посіла перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні. За даними МОЗ України, за останні 5 років кількість хворих на дисфункцію ЩЗ збільшилася в 5 разів, 3,5 млн осіб перебувають на диспансерному обліку та 70% населення страждають на дефіцит йоду [31]. Дослідження співробітників ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» показали, що практично вся територія України знаходиться в зоні йододефіциту різного ступеня важкості, що спричиняє збільшення загальної захворюваності населення [71, 72, 105].

Найважливішим наслідком нестачі йоду є йододефіцитний гіпотиреоз [124]. В 2002 році в Україні було зареєстровано 90086 хворих з гіпотиреозом, а в 2013 році – 183577, що зумовлено більшою часткою післяопераційного гіпотиреозу [191]. Гострою проблемою залишається профілактика йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) таких як зоб, зниження функції ЩЗ, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, вроджені аномалії, кретинізм, затримка фізичного та статевого розвитку, викидні, безплідність [170, 171]. Особливо це стосується Прикарпатського регіону, де бракує йоду в ґрунті, харчових продуктах та воді. Це свідчить про актуальність досліджень, присвячених діагностиці і лікуванню захворювань ЩЗ, особливо пов'язаних з їх гіпофункцією. Поширеність гіпотиреозу серед жінок становить від 4 до 21%, а серед чоловіків – 3-16% [74,124, 208].

Дослідження, проведені в Прикарпатському регіоні демонструють, що

при 10-річному спостереженні за динамікою і станом еволюції субклінічного гіпотиреозу (СГ), явний гіпотиреоз розвинувся у 32,4% обстежуваних, не прогресувало захворювання у 53,8% осіб, а нормалізувався функціональний стан залози у 13,8% пацієнтів.

Проведені дослідження стверджують, що серед населення Карпатського регіону, при середній важкості йодної недостатності, частота СГ становить 3,3% – у низькогір'ї та 5,3% – у високогірній місцевості [30].

Згідно даних новітніх досліджень, між гіпофункцією ЩЗ та факторами ризику ССЗ виявлені метаболічні зв'язки, які прослідковуються через ожиріння, артеріальну гіпертензію (АГ), порушення ліпідного та вуглеводного обмінів [153, 155, 265, 329].

Як відомо, вказані чинники є основними складовими метаболічного синдрому (МС). На сьогоднішній день найбільш визнаними метаболічними факторами ризику при МС є: атерогенна дисліпідемія, підвищений рівень артеріального тиску (АТ), інсулінорезистентність (ІР), протромботичні та прозапальні стани, що виникають у пацієнтів з надлишковою масою тіла [15, 40].

Саме ІР при гіпотиреозі на даний час є актуальною темою для вивчення з метою запобігти проявам і наслідкам МС [39, 62, 102, 119, 289]. Сучасна наука з великою достовірністю вказує на зв'язок гіпотиреозу та ІР [102, 119, 146, 158, 263, 306].

ІР при гіпотиреозі зумовлюють такі патогенетичні механізми: вісцеральне ожиріння [285, 293], запалення [213], оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція (ЕД) [52], АГ [113], активація симпато-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, генетична зумовленість, порушення системи гемостазу [129].

Окрім того, сучасна наука демонструє нові підходи до пояснення синдрому ІР при гіпотиреозі. Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до зниження синтезу і розпаду білка, ослаблення процесів глікогенолізу в печінці. Гормони ЩЗ регулюють активність білків-транспортів глюкози (GLUT 1-5),

регулюють активність тирозинкінази, яка є відповідальною за рецепторну чутливість; гіпоксичні зміни в тканинах при гіпотиреозі активують процеси ПОЛ з утворенням вільних радикалів, які сприяють синтезу вазоконстрікторних субстанцій з індукцією активності імунозапальної відповіді з переважанням прозапальних цитокінів, що призводить та пострепторного дефекту мембрани інсуліночутливих клітин. Новітні дослідження вказують на здатність ТТГ активувати синтез $\text{TNF-}\alpha$.

Клініко-експериментальні дані свідчать як про нормоглікемію, так і про підвищення або зниження толерантності до глюкози при нестачі гормонів ЩЗ в організмі [38, 163].

Дані клінічних досліджень вказують на те, що часто при компенсованому гіпотиреозі у пацієнтів утримується дисліпідемія з проявами ІХС [209, 219], АГ та ожиріння. Причому ці зміни не завжди достовірно корелюють з рівнем ТТГ і Т4. Окрім того, хворим з гіпотиреозом притаманні порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету чи діабету [223, 262, 316]. Гіпотиреоз може бути однією з причин формування інсулінорезистентного синдрому (ІРС) [222].

Саме ці висновки спонукають до пошуку додаткового впливу на патогенетичні механізми гіпотиреозу з метою ефективної терапії вказаних загрозливих проявів та наслідків хвороби [217, 270].

Необхідність удосконалення способів діагностики та лікування хворих на гіпотиреоз зумовлена тим, що до останнього часу при лікуванні хворих на цю патологію не приділялось належної уваги ІРС. У зв'язку з цим, постає необхідність поглибленого вивчення терапевтичної ефективності нових лікарських засобів – коректорів порушень метаболічної ланки гомеостазу, ІРС при гіпотиреозі в умовах йодного дефіциту.

В останні роки в медичній літературі все частіше з'являються нові свідчення використання метформіну, не пов'язані з його антигіперглікемічною дією [259].

Серцево-судинні захворювання, порушення толерантності до глюкози та синдром полікістозних яєчників в даний час визнаються в якості наслідків

синдрому ІР, зростає інтерес до «управління» цими поширеними хворобами та порушеннями обміну речовин. Результати новітніх досліджень вказують на здатність метформіну знижувати рівень ТТГ у хворих з гіпотиреозом [101]. Тому, довівши наявність ІР при гіпотиреозі, є виправданим обговорення використання метформіну при цій патології [99].

Отже, на основі вивчення ІР при гіпотиреозі, враховуючи доведені механізми впливу метформіну на різні патогенетичні ланки метаболічних порушень, які знижують чутливість тканин до інсуліну, є обґрунтованим проведення дослідження з метою вивчення застосування метформіну для можливої корекції ІР у хворих на гіпотиреоз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є частиною 2 комплексних науково-дослідних робіт:

- кафедри ендокринології ДВНЗ «ІФНМУ» «Розробка нових підходів до комплексного лікування гіпотиреозу» (номер держреєстрації 0113U005376), терміни виконання – до 2018 року.
- кафедри нормальної фізіології ДВНЗ «ІФНМУ» «Метаболічні основи впливу есенціальних мікроелементів на забезпечення структурного і функціонального гомеостазу щитоподібної залози» (номер держреєстрації 0113U00087), термін виконання – до 2016 року.

Дисертація співпадає з концепцією та проектом Державної цільової соціальної програми запобігання виникненню захворювань, спричинених йодною нестачею, підготовленим проектом Закону України «Про масову профілактику станів та захворювань, спричинених йодною недостатністю» (2014), спрямовану на зменшення кількості захворювань, зумовлених йодною недостатністю, збереження та зміцнення здоров'я та інтелектуального потенціалу населення.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на первинний гіпотиреоз з ожирінням та початковими порушеннями вуглеводного обміну в умовах йодної недостатності на основі дослідження динаміки

нейрогуморальних та біохімічних показників, цитокінового дисбалансу та проявів інсулінорезистентності при гіпотиреозі.

Завдання дослідження:

1. Визначити ступінь йодного дефіциту в різних регіонах Прикарпаття.
2. Вивчити особливості клінічного перебігу, метаболічних порушень та порушень функції ЩЗ при гіпотиреозі.
3. Дослідити стан чутливості до інсуліну і встановити патогенетичні механізми формування ІР у пацієнтів з гіпотиреозом. Вивчити взаємозв'язок між показниками ІР та рівнем ТТГ.
4. Дослідити роль порушень ліпідного обміну у формуванні синдрому ІР, оцінити ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів з гіпотиреозом.
5. Вивчити активність ферментів сироватки крові, що характеризують функцію печінки у хворих на гіпотиреоз залежно від показників ІР.
6. Дослідити роль порушень системи прозапальних цитокінів (ІЛ-6, TNF- α), С-реактивного білка (СРБ) та адипонектину у формуванні ІР у хворих на гіпотиреоз. Вивчити зв'язок потужності запальної відповіді з функціональним станом ЩЗ.
7. Дослідити ефективність впливу метформіну на показники ІР, ліпідний обмін, функцію печінки, маркери системного запалення, адипоцитокіни, функціональний стан ЩЗ у хворих на гіпотиреоз з ожирінням та початковими порушеннями вуглеводного обміну.
8. Обґрунтувати нові підходи до обстеження хворих на гіпотиреоз та їх лікування залежно від виявлених метаболічних порушень, рівня адипоцитокінів, ІР, йодного дефіциту.

Об'єкт дослідження: гіпотиреоз, лікування хворих на первинний гіпотиреоз з ожирінням та початковими порушеннями вуглеводного обміну.

Предмет дослідження: динаміка клінічних, біохімічних, нейрогуморальних показників, цитокінового профілю в хворих на гіпотиреоз з ожирінням та початковими порушеннями вуглеводного обміну під впливом

диференційованого лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, глюкоза крові натще та постпрандіальна глікемія, глюкозо-толерантний тест, глікозильований гемоглобін (HbA1c); біохімічні (ліпідний спектр крові, активність печінкових ферментів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загальний білірубін, рівень СРБ); імуноферментні (ендогенний інсулін, ТТГ, Т3в, Т4в, адипонектин, IL-6, TNF- α); концентрація йоду в сечі з визначенням медіани йодурії; інструментальні дослідження (УЗД ЩЗ та ОЧП, ЕКГ); статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Встановлені патогенетичні механізми формування ІР при гіпотиреозі за умов йодної недостатності.

Доведено наявність ІР у пацієнтів з гіпотиреозом (за індексами ІР: НОМА ІР та Саго), встановлено пряму залежність вираженості ІР від форми гіпотиреозу та ІМТ.

Встановлено наявність активації імунозапальної реакції організму в пацієнтів з гіпофункцією ЩЗ, яка проявляється зростанням показника СРБ та дисбалансом цитокінів з підвищенням рівнів TNF- α , IL-6 та зниженням рівня адипонектину крові.

Доведений зв'язок між прозапальними цитокінами, гормональною активністю ЩЗ та індексами ІР. Встановлена залежність потужності імунозапальної реакції організму від вираженості гіпотиреозу та ожиріння.

Доведений ризик серцево-судинної смертності у хворих на гіпотиреоз та його залежність від форми, важкості хвороби та ІМТ.

Запропоновані нові підходи до лікування хворих на гіпотиреоз з застосуванням метформіну, враховуючи наявність ІР.

Практичне значення отриманих результатів. На основі отриманих результатів розроблено та впроваджено в практику новий спосіб підвищення ефективності лікування хворих на гіпотиреоз в умовах йодної недостатності шляхом корекції ІР за допомогою поєднаного застосування лівотироксину, калію йодиду та метформіну, що сприяє якісній компенсації гіпотиреозу,

зниженню ІР, зниженню маси тіла при ожирінні, має гіполіпідемічну дію, сприяє зниженню ризиків серцево-судинної захворюваності та смертності. Вказаний спосіб може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.

Особистий внесок здобувача. Планування та проведення дослідження виконане за період з 2012 по 2015 рр. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Усі клінічні обстеження хворих на гіпотиреоз та практично здорових осіб, науковий аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних та інструментальних досліджень, розробка та обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно здійснювалась підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику. Визначення концентрації йоду в сечі методом «сліпого», закритого рандомізованого дослідження у разових порціях сечі проведені спільно із керівником лабораторії епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», д. мед. н., професором В. І. Кравченком за безпосередньої участі автора (Угода між ІФНМУ та НДІ від 27 червня 2014 року).

Запозичень ідей та розробок, співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися на: підсумкових наукових конференціях співробітників Івано-Франківського національного медичного університету (2012-2014 рр.); на другому міжнародному конгресі «Профілактика. Антиейджинг. Україна» (Київ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2012); of the American Society of Hypertension 27rd Annual Scientific Meeting (2012, Nev-York); науково-

практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» (Івано-Франківськ, 2013); науково-практичній конференції «Актуальні питання ендокринології, клінічної імунології та алергології» (Чернівці, 2013); VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України (Київ, 2014).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, у тому числі: 7 статей (з них одноосібних 4) у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 іноземна публікація, 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, пленумів, конгресів, науково-практичних конференцій, виданий 1 інформаційний лист №103-2013 про нововведення в системі охорони здоров'я.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 180 сторінках, її основний текст займає 126 сторінок. Список використаних джерел, таблиці, рисунки займають 40 сторінок. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку 333 використаних літературних джерел (202 – кирилицею та 131 – латинським шрифтом). Дисертація ілюстрована 26 таблицями, 18 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ В УМОВАХ ЙОДНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Гіпотиреоз в умовах йодної недостатності: діагностика, клінічні особливості

Гіпотиреоз є однією з найбільш поширених форм тиреоїдної дисфункції [16, 74, 124, 252]. Це клінічний синдром, зумовлений стійким дефіцитом тиреоїдних гормонів в організмі, внаслідок різних причинних факторів, проявляється порушенням обміну речовин, спричиняючи зміни органів і систем організму [133, 181, 208]. Це захворювання, яке можна охарактеризувати наступним чином: поширене, негативно впливає на фізичну активність і розумові процеси, на розвиток плоду та новонародженого, становить загрозу при вагітності, значно підвищує смертність, але може коригуватися профілактичними і лікувальними заходами.

Гіпотиреоз на тлі йододефіциту із властивими йому лабораторними проявами (підвищення рівня ТТГ, зниження рівня вільного тироксину) розвивається при тривалій та вкрай важкій (менше 20-25 мкг/добу) нестачі йоду. При легкому і середньому йододефіциті, відсутності вроджених тиреоїдних ензимопатій, вірогідність розвитку йододефіцитного гіпотиреозу невелика [202].

Йод належить до життєво важливих мікроелементів. Добова потреба в ньому складає від 100 до 200 мкг/добу, залежно від віку. Біологічне значення йоду полягає в тому, що він є складовою частиною гормонів ЩЗ: тироксину і трийодтироніну. Для утворення необхідної кількості гормонів ЩЗ потрібне достатнє надходження йоду в організм [228, 261].

За визначенням ВООЗ: йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) – це всі

паталогічні стани, що розвиваються в популяції внаслідок йодного дефіциту. Йододефіцитна зона є природним екологічним феноменом, який зустрічається в багатьох країнах світу. Дослідження співробітників ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» показали, що практично вся територія України знаходиться в зоні йододефіциту різного ступеня важкості, що спричиняє збільшення загальної захворюваності населення [8, 71, 105]. При недостатньому надходженні йоду в організмі активуються послідовні процеси адаптації, направлені на підтримку достатнього рівня секреції гормонів ЩЗ із утриманням їх в нормальних межах. При тривалому йододефіциті настає зрив адаптаційних процесів, що веде до ЙДЗ, які проявляються різними патологіями в різні вікові періоди [78, 151, 171, 172, 173, 269].

Необхідно також нагадати про значення йоду у формуванні гіпертрофії ЩЗ. Не лише підвищений рівень ТТГ стимулює збільшення ЩЗ. В нормі йод, який поступає в тиреоцит, окрім йодтиронінів, утворює сполуки з ліпідами – йодолактони, які блокують стимулюючий вплив місцевих факторів росту, зокрема інсуліноподібного ростового фактора 1 типу (IGF-1), епідермального ростового фактора, основного фактора росту фібробластів. При йододефіцитному стані відсутня вказана блокуюча дія, тому в ендемічних зонах є висока частота розвитку зобу, що, в свою чергу, при показаннях, вимагає оперативного втручання, і, як наслідок, зростання кількості гіпотиреозу, в тому числі і на Прикарпатті. Науковцями ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» з 1997 року проводяться постійні дослідження щодо забезпеченості йодом населення на всій території України. Зокрема, проведені в 2000 році дослідження показали, що в західних областях України екскреція йоду з сечею знаходилась в межах від 20 до 50 мкг/л, що вказувало на йодну недостатність середнього і важкого ступеню вираженості [175, 210].

Виходячи з вказаних наслідків йодного дефіциту, є зрозумілою поширеність в Прикарпатському регіоні ЙДЗ, в тому числі і гіпотиреозу [116].

Окрім того, оперативне лікування певних хвороб, зумовлених нестачею йоду в організмі (вузловий зоб, дифузний нетоксичний зоб із компресією органів ший) приводить до набутого гіпотиреозу [170, 333].

З метою оцінки важкості ЙДЗ використовують рекомендації, визначені ВООЗ / ЮНІСЕФ / ICCIDD [117, 174, 255]. Відповідно до вказаних епідеміологічних критеріїв, при медіані йодурії менше ніж 20 мкг/л, споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду важким; при медіані йодурії 20-49 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду помірним; при медіані йодурії 50-99 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду слабким [288]. Якщо медіана концентрації йоду в сечі перевищує 100 мкг на літр, то це засвідчує відсутність дефіциту йоду у популяції. При медіані йодурії 100-199 мкг/л споживання йоду вважають нормальним, а забезпеченість йодом оптимальною [72, 157, 245, 260].

Ще один прояв йодної недостатності – субклінічний гіпотиреоз (СГ), або субклінічна тиреоїдна дисфункція (СТД). СГ характеризується підвищеним рівнем ТТГ при нормальних показниках гормонів ЩЗ [309]. Концепцію СГ вперше запропонував в 1973 році D. Evered із співавторами. У наступні десятиліття кількість праць, присвячених СТД, стрімко зростала. Протягом попередніх років було активне обговорення нормального рівня ТТГ [152, 243, 264]. На даний час таким визнаний показник в межах 0,4 – 4,0 мОд/л.

Відповідно до останніх даних, для встановлення СТД при зміненому ТТГ найбільш інформативним тиреоїдним гормоном є рівень вільного тироксину (Т4в.) [220]. Поширеність СТД залежить від вживання йоду в регіоні [45]. За даними Американської Асоціації Ендокринологів, СГ спостерігають у 3 % чоловіків, у той час як серед жінок – у 10 %, а у віковій групі віком понад 60 років в 20 % осіб. Значущість цієї патології обумовлена тим, що упродовж одного року в 5 – 15 % пацієнтів СГ переходить у маніфестний стан, причому у 70 % випадків із появою симптоматики з боку серцево-судинної системи [294, 307].

Інші наукові дослідження вказують, що при моніторингу хворих із СТД

впродовж 5-ти років виявилось, що у 57 % зберігся попередній гормональний стан, у 34 % розвинувся клінічно виражений гіпотиреоз і лише у 9 % встановився нормальний рівень ТТГ. Слід відзначити, що СГ у жінок похилого віку рано чи пізно приводить до розвитку клінічно вираженого гіпотиреозу зі зниженням загального і вільного Т4 [51, 208, 218, 304, 310].

Слід відмітити, що великі популяційні дослідження засвідчили: діти й підлітки з прихованою гіпофункцією ЩЗ відстають в інтелектуальному, фізичному та статевому розвитку. У дорослих СГ асоціюється з підвищеною частотою дисліпідемії, розладів серцевої діяльності, неплідності, гіпохромної анемії, депресивних станів та порушень когнітивних функцій [87, 122], причому більшість вказаних патологічних відхилень проявляють тенденцію до нормалізації на фоні замісної терапії лівотироксином [176]. СГ в жінок віком понад 55 років з рівнем ТТГ 4-10 мОд/л є важливим фактором розвитку атеросклеротичних захворювань та інфаркту міокарда, незалежно від рівня холестерину [51, 229]. Тому, на даний час, СГ не визначається, як виключно «лабораторний» діагноз, а признаний «повільним індуктором» атеросклерозу, на який впливати потрібно своєчасно.

На сьогоднішній день більш вивченим є вплив на ССЗ маніфестного гіпотиреозу, у той час як проблемі СГ приділяють незаслужено недостатньо уваги [124]. Наукові спостереження засвідчують доцільність проведення скринінгового обстеження на ТТГ у всіх кардіологічних хворих з метою верифікації дисфункції ЩЗ, як можливої причини недостатньої ефективності гіполіпідемічної, антигіпертензивної терапії та розробки підходів до оптимізації лікування [131].

1.2. Роль йодної недостатності та гіпотиреозу в формуванні інсулінорезистентності

ІР – це нездатність інсулінзалежних тканин засвоювати частину глюкози при нормальному вмісті інсуліну в організмі. Вона може бути зумовлена

дефектом рецепторів до інсуліну, синтез яких знаходиться під контролем гену INSR, а також порушенням процесу транспорту глюкози через клітинну мембрану, яка може бути дефектною внаслідок генетичних змін, впливу запальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-8) та С-реактивного білка (СРБ) [56, 248]. Клітинні механізми ІР в інсулінчутливих тканинах відрізняються: зниження кількості рецепторів на адипоцитах і міоцитах, зниження активності рецепторного ферменту тирозинкінази виявляється як в м'язевих, так і в жирових клітинах, порушення транслокації внутрішньоклітинних транспортерів глюкози (GLUT-4) на плазматичну мембрану, найбільше виражене в адипоцитах [21].

Згідно з даними досліджень, ІР виявлена в обстежених з такою частотою: в 10% без метаболічних порушень, у 58% з АГ, в 63% з підвищеним рівнем сечової кислоти, у 84% з гіпертригліцеридемією, в 88% із зниженим рівнем ХС ЛПВГ, у 84% хворих на ЦД, в 66% з порушенням толерантності до вуглеводів [82, 254].

За умов ІР посилюється продукція глюкози печінкою, збільшується секреція глюкози в кровообіг та індукується процес глікогенолізу [69]; через порушення дії інсуліну порушується надходження та засвоєння глюкози м'язевою системою [248]; в тканинах активується ліполіз через недостатній вплив інсуліну на ліпосинтез, що веде до підвищення вмісту вільних жирних кислот в крові; компенсаторне підвищення секреції інсуліну веде до гіперінсулінемії, яка із зниженням чутливості до інсуліну є пусковим фактором для багатьох гемодинамічних і метаболічних порушень [109, 322].

Сучасна наука з великою достовірністю вказує на зв'язок гіпотиреозу та ІР [158, 146]. Щоб відповісти на питання, яким же чином розвивається ІР при гіпотиреозі, слід нагадати, через які механізми гормони ЩЗ забезпечують фізіологічну гормональну та метаболічну рівновагу в організмі людини. Йодтироніни діють практично на всі органи і тканини організму. Розрізняють їх вплив, з одного боку, на процеси розвитку організму, диференціювання клітин, а з іншого – на основний обмін і теплопродукцію [222, 263]. Основні

метаболічні ефекти T3 і T4: підвищення поглинання кисню клітинами; активація синтезу білків клітинами; стимуляція синтезу ферментних систем обмінних процесів; ліполітична дія [241, 249, 283, 297]. Під впливом T4 в крові знижується концентрація холестерину, ліпопротеїдів, активується утворення ендogenous холестерину, який необхідний для побудови статевих, стероїдних гормонів і жовчних кислот, активується розпад глікогену в печінці, стимулюється захоплення клітинами глюкози, гліколіз і глюконеогенез. Тиреоїдні гормони посилюють кровообіг, збільшують частоту скорочень серця, глибину дихання. Окрім того, тиреоїдні гормони посилюють ефекти інших гормонів на транскрипцію генів: гормону росту, інсуліну, глюкокортикоїдів [118, 206, 224, 327].

При дефіциті гормонів ЩЗ відбувається сповільнення основного обміну, зменшення оксигенації органів і тканин, переважання ліпосинтезу над ліполізмом з частим розвитком ожиріння, формування атерогенної дисліпідемії, підвищення утворення вільних жирних кислот, зниження швидкості кровообігу, особливо периферичного, пригнічення роботи серцево-судинної системи, зниження когнітивних функцій головного мозку, порушення ферментативного забезпечення процесів ліполізу і ліпогенезу, пригнічення функції статевих залоз, затримка рідини в організмі, порушення системи кровотворення, зміна процесів глюкозного транспорту, зміна інсулінової продукції та чутливості [229, 249].

Аналізуючи наведені патогенетичні прояви гіпотиреозу, чітко прослідковуються механізми ІР синдрому: вісцеральне ожиріння, дисліпідемія та оксидативний стрес, артеріальна гіпертензія та ендотеліальна дисфункція (ЕД), порушення системи гемостазу [39]. Вказані зміни у пацієнтів з гіпотиреозом доводять численні дослідження та спостереження. Досить недавно вченими з Іспанії були встановлені позитивні кореляційні взаємозв'язки між рівнями ТТГ та інсуліну. При нормальній чутливості до інсуліну підтримується модель гіпофізарно-тиреоїдної регуляції: низький T4в, асоційований з високим ТТГ. Однак, ІР сприяє периферичній резистентності

тканин до гормонів ЩЗ. Вказаний механізм змінює фізіологічні співвідношення між периферичними гормонами та ТТГ та зумовлює недостатню ефективність замісної терапії при гіпотиреозі [231, 262, 316].

Клініко-експериментальні дані свідчать як про нормоглікемію, так і про підвищення або зниження толерантності до глюкози при нестачі гормонів ЩЗ в організмі [38, 163].

На Прикарпатті були проведені дослідження з вивчення поширеності структурно-функціональних порушень ЩЗ у дорослого населення та їх взаємозв'язки з основними компонентами МС [159]. Результати вказують, що поширеність синдрому гіпотиреозу в чоловіків і жінок віком 45–69 років становить 5,9%. За наявності окремих компонентів метаболічного синдрому (вміст глюкози плазми крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л або тригліцеридів (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л) рівень ТТГ вірогідно вищий, ніж серед обстежених, які мають нижчі значення цих показників. При високонормальних значеннях ТТГ у діапазоні 2,5–4,05 мОд/л ліпідний спектр крові характеризується вищими значеннями атерогенних ліпідів порівняно з особами з низьконормальним рівнем ТТГ (від 0,17 до 2,5 мОд/л). В обстежених з ознаками МС за критеріями NCEP-АТР III (2004), середній рівень ТТГ вищий, ніж у людей того ж віку за відсутності МС [134]. Це підтверджує існуючий зв'язок між окремими компонентами МС та гормональною активністю ЩЗ, а також залежність рівня ТТГ від чинників, які формують ІР [23, 121].

Зниження стимульованої глюкозою секреції інсуліну знайдено у хворих з гіпотиреозом при іншому дослідженні. Деякі автори спостерігали нормальний або високий рівень ендогенного інсуліну (EI) у хворих на гіпотиреоз. За спостереженнями М. В. Журової виявлений гетерогенний характер зміни толерантності до глюкози при гіпотиреозі у відповідь на введення глюкози. У хворих переважав гіперсекреторний тип інсулінемії. Посилення секреторної відповіді β -клітин інсулярного апарату у пацієнтів на гіпотиреоз порівняно із здоровими людьми, при одному і тому ж значенні гіперглікемії, може бути пов'язано зі збільшенням чутливості β -клітин до глюкози. Не виключається і

безпосередній вплив гормонів ЩЗ на інсулінпродукуючий апарат. В працях А. О. Логвиненко вказано, що за висновками Косовського М. І. в експерименті встановлена участь тиреоїдних гормонів у формуванні здатності максимальної відповіді клітин на інсулін. Дефіцит гормонів ЩЗ приводив до появи внутрішньоклітинних (пострецепторних) дефектів у дії інсуліну, а замісна терапія приводила до нормалізації реакції тканин на інсулін [84]. Так, по деяким метаболічним ефектам і за клінічними спостереженнями, гормони ЩЗ – контрінсулярні, а за даними В. І. Кандрор, тиреоїдні гормони, викликаючи гіперметаболізм, можуть виступати синергістами інсуліну [35, 306].

Більшість впливів гормонів ЩЗ є опосередкованими через механізми, які стимулюють швидкість метаболічних процесів, збільшення енергетичних витрат, модулюють кількість адренергічних рецепторів і чутливість до катехоламінів. Дослідження підтверджують тісний патогенетичний зв'язок між характеристиками гіпофізарно-щитоподібної осі та чутливістю тканин до інсуліну. [247, 320]. Тиреоїдні гормони впливають на метаболізм карбогідратів в скелетній мускулатурі і жировій тканині через позитивну транскрипційну регуляцію м'яз /жирового специфічного глюкозного транспортера (GLUT-4), стимулюють ліполіз. Як відомо, інсулін і інсуліноподібний фактор росту-1 є синергістами ТТГ в індукції росту тиреоїдної тканини [303]. За висновками Косовського М. І, гіпотиреоз викликає зниження реакції на внутрішньовенну інфузію інсуліну і зниження максимального інсулінстимульованого споживання глюкози ізольованою жировою тканиною, що вказує на існування внутрішньоклітинних дефектів у реалізації секреції інсуліну. Нормалізація тиреоїдних гормонів підвищує реакцію цілісного організму і тканин на інсулін. На думку дослідника, тиреоїдні гормони в фізіологічних концентраціях повинні розглядатися як необхідні фактори для максимального прояву функції інсуліну [84].

Встановлена також причинна роль гіпотиреозу в зменшенні синтезу багатьох ферментів, які забезпечують «здоровий метаболізм». Зокрема зниження рівня IGF-1 супроводжується порушенням транспорту і окислення

глюкози. Виявлено пригнічення активності тирозинкінази, яка входить до складу інсулінових рецепторів і впливає на їх функціонування. Окрім того, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність при гіпотиреозі може бути пов'язана із зниженням кліренсу інсуліну внаслідок зміни інтенсивності ниркового кровотоку [84, 289].

Таким чином, ІР при гіпотиреозі зумовлена атерогенною дисліпідемією, ожирінням, тканинною гіпоксією та оксидативним стресом з утворенням продуктів ПОЛ, ЕД, зниженою активністю тирозинкінази, зниженою продукцією та зміною внутрішньоклітинної транслокації GLUT-4 на плазматичну мембрану клітин з формуванням пострецепторного дефекту в інсулінчутливих тканинах.

1.3. Роль порушень ліпідного обміну у формуванні інсулінорезистентності при гіпотиреозі

Зниження тиреоїдної функції, як правило, супроводжується порушенням ліпідного обміну, в тому числі підвищенням рівня ЗХ, ХС ЛПДНГ, ХС ЛПНГ, ТГ і зниженням ХС ЛПВГ [108]. Саме ці важливі чинники формують в подальшому передумови для виникнення серцево-судинних ризиків та спонукають до глибшого вивчення механізмів розвитку гіпотиреозу та розуміння його значення, як можливого компонента МС [86, 137, 153, 325].

Розвиток дисліпідемії є одним із найбільш вивчених ускладнень гіпотиреозу. За даними Колорадського дослідження, підвищення рівня ТТГ мало пряму залежність від вираженості гіперхолестеринемії [274]. При зниженні рівня тиреоїдних гормонів сповільнюється інтенсивність розпаду ліпідів на тлі збереженої їх продукції, що призводить до гіперліпідемії [92, 153].

Результати досліджень вказують на механізми розвитку дисліпідемії при гіпотиреозі [61], які проявляються зниженням активності холестерин-ефірного транспортного білка (ХЕТБ), який є ключовим фактором метаболізму ХС

ЛПВГ та печінкової ліпази (ПЛ), що забезпечують 30% зворотнього транспорту ХС; порушенням структури ХС ЛПВГ та апо-А1 і апо-Е (збільшення рівня фосфоліпідів); зниженням кількості та чутливості рецепторів ХС ЛПНГ у печінці; порушенням функції ниркових клубочків (зниження швидкості клубочкової фільтрації) та уповільненням швидкості кліренсу ХС ЛПНГ, а також через знижену утилізацію жирів та активацію мобілізації ТГ з жирової тканини [42, 311], погіршенням транспорту та виведення атерогенних ліпідів з жовчю [92, 153].

Дослідниками встановлено, що активність ХЕТБ і ПЛ регулюється тиреоїдними гормонами, і підвищення їх продукції веде до зниження гіперхолестеринемії [54, 302]. Окрім того, при гіпотиреозі виявлено зниження експресії SREBP-гену, який регулює поглинання та синтез холестерину. Автори доводять, що вказаний ген регулюється тиреоїдними гормонами [1, 270].

Останнім часом великий інтерес дослідників стосується дисліпідемії при СГ, а також встановленню зв'язку між ліпідними порушеннями і рівнем ТТГ. Проведені дослідження стверджують, що серед осіб з нормальним рівнем ЗХ розповсюдженість СГ становить 0,8 %, а при гіперхолестеринемії – 1,4 % (С. Pirich, 2000). У хворих з СГ виявлено підвищення співвідношення ЛПНГ/ЛПВГ. Рівень ЛПНГ при СГ позитивно корелює з рівнем ТТГ і негативно – з рівнем Т4в. Зростання співвідношення ЗХ/ЛПВГ при СГ достовірно підвищує ризик розвитку атеросклерозу [42]. Встановлений прямий кореляційний зв'язок у хворих з МС та СГ між рівнями ТТГ, ХС, ЛПНГ та віком пацієнтів [95, 125, 131].

Встановлено, що серед жінок постменопаузального періоду частота СГ зростає при підвищенні рівня ХС прямо пропорційно (від 0,4% при низькому рівні ХС до 10,0% при максимально високому рівні ХС). Результати наукових праць доводять, що наявність маніфестної або субклінічної форми гіпофункції ЩЗ у жінок віком більше 50 років створює патогенетичні умови для розвитку МС [272], характеризується формуванням ІР за рахунок гіперінсулінемії [10, 58, 84].

Дані Роттердамського дослідження, в якому проводили аналіз випадкової вибірки жінок віком $69,0 \pm 7,5$ років свідчать, що СГ виявляли у 10,8 % випадків, і саме в цій групі відзначали найвищий рівень ЗХ й найбільш низький рівень ЛПВГ [250].

У хворих на гіпотиреоз з ожирінням в надмірній кількості продукуються ВЖК, які є транспортною формою перенесення жирів до клітин організму. Вивільнення жирних кислот забезпечується гідролізом тригліцеридів. ВЖК знижують чутливість клітин до інсуліну, знижують рівень антиатерогенних ЛПВГ, сприяють утворенню вкрай атерогенних дрібних щільних часточок ЛПНГ, підвищенню плазмового рівня ТГ [286], виявляють токсичну дію щодо клітин підшлункової залози, доведено вплив ВЖК на апоптоз клітин підшлункової залози [271], накопичення їх в печінці приводить до надмірного синтезу та вивільнення глюкози в кров, сприяючи розвитку гіперглікемії, спричиняючи ефект «глюколіпотоксичності» [21, 82, 211, 230, 236], а також стимулюють розвиток периферичної і системної гіперінсулінемії [204, 258, 302].

В умовах дисліпідемії та ІР фізіологічний вплив інсуліну також змінюється, гіперінсулінемія стає патологічною, і, через каскад метаболічних порушень, приводить до прогресування атеросклерозу та ІХС [25, 47, 186, 293].

На основі проведеного дослідження впливу штучного гіпотиреозу на антиоксидантні властивості організму тварин доведено активацію процесів ПОЛ у міокарді, що спонукає, на думку авторів, до вивчення застосування антиоксидантних препаратів при гіпотиреозі [120, 135, 180, 177].

Різні дослідники вказують на значимі маркери чутливості до інсуліну, такі як відношення ТГ/ЛПВГ, практично у всіх осіб з його величиною понад 3 відмічалась ІР. В іншому дослідженні єдиним достовірним критерієм МС визнано концетрацію інсуліну, і лише вона знаходилась у безперечній кореляції з профілем ліпідів, перш за все з профілем тригліцеридемії. Доведено, що гіперінсулінемія є найбільш закономірним проявом МС, в осіб з рівнем інсуліну понад 12 од/мл МС відмічається в 5 разів частіше [66, 102].

Таким чином, дисліпідемія при гіпотиреозі зумовлена порушенням процесів зворотнього транспорту та утилізації атерогенних ліпідів, не пов'язана із ліпосинтезом. Дисліпідемія сприяє ІР через «перевантаження» та блокування рецепторів клітин ліпідами, при ожирінні - ВЖК, внаслідок зміни рецепторної чутливості клітин печінки відносно ЛПНГ, через знижений кліренс ЛПНГ нирками і через шлунково-кишковий тракт.

1.4. Роль ожиріння, адипоцитокінів та прозапальних цитокінів у патогенезі ІР при гіпотиреозі

Вісцеральне ожиріння – прояв зниженої функції ЩЗ, що зумовлено відсутністю достатньої ліполітичної дії тиреоїдних гормонів, сповільненням основного обміну, зниженням жирового обміну. Маніфестація ожиріння при гіпотиреозі відбувається за рахунок уповільнення дегідрогенізації жирних кислот і зниження ліполітичної активності жирової тканини, зниження активності катаболічних процесів, уповільнення процесів термогенезу, затримки рідини в організмі. В свою чергу, ожиріння – основний компонент ІР синдрому [18, 328].

Найбільш демонстративні результати залежності між функцією гіпофізарно-щитоподібної осі та проявами надлишкової маси тіла були продемонстровані у дослідженні Tromso (1994/1995, 2001) [285]. Доведено, що гіпотиреоз має важливе значення в розвитку ожиріння [285, 300, 305]. Стан навіть «мінімальної тиреоїдної недостатності» (субклінічний гіпотиреоз) вносить значний вклад у розвиток ускладнень ожиріння: гіперліпідемії, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця [39, 46]. ІР є наявною у 90% людей з абдомінальним ожирінням [12]. Внаслідок ІР з'являється компенсаторна гіперінсулінемія, також стимулюється симпатична нервова система та активується ренін-ангіотензин-альдостеронова система [21, 56].

Доведено, що в жировій тканині представлені рецептори до гормонів ЩЗ, а також до ТТГ. Враховуючи вплив гормонів ЩЗ на адренорецептори шляхом

потенціювання дії катехоламінів, які стимулюють дію глюкозного транспортера GLUT-4, стає зрозумілим зниження стимулюючого впливу катехоламінів на рецепторний апарат інсулін - чутливих органів-мішеней при гіпотиреозі, що веде до ІР.

Новітні дослідження підтверджують, що ожиріння не є еквівалентом ІР, наявність ожиріння здатне модифікувати дію інсуліну, але не як домінантний фактор, а як одна з причин. Отримані дані, які вказують про існування залежності між рівнем ТТГ і ІМТ у хворих без ожиріння [130].

Головна роль в розвитку ІР при ожирінні, яке дуже часто трапляється і при гіпотиреозі, належить жировій тканині вісцеральної області, яка має високу метаболічну активність, в ній відбуваються як процеси ліпогенезу, так і ліполізу [46, 66, 169, 189]. На функцію жирової тканини, а також на процеси ліполізу і ліпогенезу впливають: катехоламіни, кортикостероїди, інсулін, а також ЦНС [21, 162].

За сучасним уявленням, біла жирова тканина є ендокринним органом, в ній синтезується більше 30 біологічно активних речовин, які беруть участь у регуляції найрізноманітніших функцій організму [88, 91, 104, 194, 195, 209, 219]. Виявлено, що багато з вказаних речовин впливають на чутливість до інсуліну: лептин, адипонектин, TNF- α , IL-6, ВЖК, протеїн, що стимулює ацетилювання, інгібітор активатора плазміногену-1, трансформуючий фактор росту В, ангіотензиноген та ін. Адипоцити у великій кількості секретують речовини (цитокіни), які за своєю дією поділяються на прозапальні – TNF, IL-6, СРБ та протизапальні: адипонектин, лептин, резистин та ін. Чисельні дослідження свідчать про те, що ІР при ожирінні пов'язана з хронічним запаленням і підвищеним рівнем цитокінів, які здатні активувати білки-супресори сигнальних цитокінів (SOCS) у тканинах [83, 89, 132, 253, 291].

Морфологічною основою запалення жирової тканини при ожирінні є інфільтрація останньої імунокомпетентними клітинами, що дозволяє розглядати її не тільки як ендокринний орган, але і як орган імунної системи [104, 194, 195, 196, 233, 282, 314].

Також жирова тканина містить важливі регулятори ліпопротеїнового метаболізму: ліпопротеїнову та гормончутливу ліпазу (ЛПЛ), протеїн, що переносить ефіри холестерину (ХЕТБ) [21, 162].

Встановлено, що адипоцити при ожирінні експресують підвищений рівень TNF- α , який, в свою чергу, стимулює вироблення IL-6, що виконує роль головного регулятора продукції печінкою білків гострої фази – СРБ, сироваткового амілоїду А, фібриногену, фактора Вілебранда, компонентів комплементу, інгібітора активатора плазміногену, ліпопротеїду-а (Лп -а), тощо [13, 251].

Оскільки доведені надзвичайно важливі впливи цитокінів на фізіологічні процеси в організмі людини, з'явилась цікавість дослідити їх роль при інших патологічних станах, в тому числі і при гіпотиреозі. ІР при гіпотиреозі супроводжується підвищенням концентрації прозапальних цитокінів крові у пацієнтів, незалежно від ІМТ [325].

Вивчається питання, через які механізми посилюється продукція цих речовин. Одним з пояснень цього є стимуляція їх синтезу через ендотеліальну дисфункцію (ЕД), яка є в хворих з гіпотиреозом і зумовлена, насамперед, недостатньою продукцією або зниженням біодоступності оксиду азоту в стінці артерій. ЕД в хворих з гіпотиреозом, зумовлена гіперхолестеринемією, яка стимулює синтез ендогенного інгібітора NO – диметиларгініну. Також АГ (зумовлена набряком судинної стінки, атеросклерозом, синтезом вазоконстрикторних субстанцій, активацією РААС) негативно впливає на синтез вазодилатуючих речовин. При гіпертензії в поєднанні з атеросклеротичними судинними змінами, ламінарний кровотік змінюється на турбулентний, через що знижується активність ендотеліальної NO-синтетази. В умовах оксидативного стресу та гіпоксії утворені вільні радикали блокують дію оксиду азоту на стінку судини, через що зростають її тонус, експресія молекул адгезії та агрегація тромбоцитів, прогресують гіпертрофія та проліферація гладеньком'язових клітин, персистують хронічне запалення та прокоагулянтний стан. Зростає продукція вазоконстрикторів: ендотеліну-1 та

ангіотензину II. В таких умовах відбувається атерогенна модифікація ЛПНГ, які, лише після модифікації, набувають атерогенних і прозапальних властивостей. Модифіковані ЛПНГ зв'язуються із СРБ (який синтезується в самих атеросклеротичних бляшках і в печінці), що сприяє персистенції запалення. Надлишок більш окислених ЛНПГ поглинають макрофаги, що надалі трансформуються в «пінисті» клітини. Інші макрофаги під впливом М-CSF (макрофагального колонієстимулюючого фактора) продукують прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1 та 6 тощо), що сприяє активації та міграції гладеньком'язових клітин до інтими, їх проліферації, а також деградації позаклітинного матриксу під впливом металопротеаз [106]. Отже, таким складним каскадом змін патогенетичні механізми гіпотиреозу стимулюють синтез TNF- α , IL-6, СРБ, які спричиняють розвиток хронічного неспецифічного запального процесу в організмі. Причому, замісна гормональна терапія не завжди нормалізує вміст цитокінів [148].

Новітні дослідження доводять, що і сам ТТГ індукує продукцію TNF- α клітинами кісткового мозку [331], збільшує ШОЄ [257], підвищує рівні СРБ та IL-6 [296, 330]. Було доведено, що при СГ збільшення ШОЄ, зростання рівня СРБ і порушення згортання крові визначається незалежно від інших факторів (віку, статі, серцево-судинних захворювань та ін.) і регресує при призначенні тиреоїдних гормонів. Carrero J. J. із співав. (2007) показали, що зниження рівня Т3 асоціюється з підвищенням маркерів запалення (СРБ, IL-6), а також корелює зі зниженням показників IGF-1 і s-альбуміну [227]. J. Malyszko і співавт. (2006, 2007) описали взаємоз'вязок між тиреоїдними гормонами і маркерами запалення (СРБ, ферритином, АлАТ, АсАТ) [319].

TNF- α належить до цитокінів з цитотоксичною активністю. Він виділяється макрофагами, лімфоцитами, лаброцитами, жировими та м'язевими клітинами. Його ефекти: активує апоптоз, спричиняє генералізацію в клітинній мембрані активних форм кисню і супероксид-радикалів, впливає на ендотелій, підсилюючи експресію на ньому молекул адгезії, порушує взаємодію інсуліну з рецептором, впливає на внутріклітинні переносчики глюкози (GLUT-4) як в

адипоцитах, так і в м'язевій тканині, активує макрофаги, нейтрофіли, стимулює білки гострої фази запалення [85, 298], гальмує активність центру голоду, стимулює центр ситості у гіпоталамусі, посилює секрецію лептину [136, 36], пригнічує ліпогенез (гальмує диференціацію адипоцитів), прискорює ліполіз [60].

Саме зменшення транслокації GLUT-4 на мембрану та інгібування активності IRS-1 було доведено в інших дослідженнях і визначено причинним фактором ІР [232].

TNF- α та ІЛ-6 визначені як критерії вираженості неспецифічного запалення при гіпертонічній хворобі без врахування ІМТ [6, 7, 154]. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем TNF- α та рівнем СРБ. Дані проведених клінічних досліджень стверджують, що вже на початкових стадіях розвитку МС спостерігається підвищення рівня TNF- α [60].

Отже, при підвищенні рівня ТТГ зростає рівень TNF- α , активується каскад послідовних реакцій, які спричиняють розвиток дисліпідемії та запального атеросклеротичного процесу, порушення вуглеводного обміну, що за своєю природою є складовими ІР синдрому. Існування вказаних метаболічних змін доводить стан ІР при гіпотиреозі. Рекомендовано розглядати TNF- α не лише як ранній маркер системної запальної реакції, але як фактор ризику розвитку МС [149].

В останній період значно зріс науковий інтерес до ролі ІЛ-6 в регуляції обмінних процесів і в розвитку запалення жирової тканини при метаболічних захворюваннях [4]. Встановлено підвищення рівня цього показника при ожирінні [332], при МС, при ЦД 2 типу. Існує думка, що ІЛ-6 є фактором, який сприяє розвитку ІР. ІЛ-6 секретується багатьма типами клітин, включаючи імунцити, макрофаги, ендотеліальні клітини, міоцити, фібробласти, ліпоцити. ІЛ-6 бере активну участь у диференціюванні моноцитів у макрофаги, стимулює експресію генів гепатоцитів і макрофагів, відповідальних за синтез білків гострої фази, сироваткового амілоїду А, фібриногену, фактора Вілебранда, компонентів комплементу, інгібітора активатора плазміногену (ПАІ-1),

ліпопротеїду-а (Лп-а). Вказаний цитокін сприяє посиленню синтезу TNF- α макрофагами, індукує проліферацію гладеньком'язових волокон судин, експресію на них адгезивних молекул ICAM-1, регулює розвиток гіпофізу, секрецію гормонів та механізми зворотнього контролю функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової (ГГН) осі тощо. Підвищений вміст у крові ІЛ-6 є також прогностичним маркером розвитку ЦД 2 типу, а в подальшому і виникнення інфаркту міокарда [32, 76, 156]. На відміну від TNF- α , ІЛ-6 проявляє свою активність не лише локально, а й системно. На даний час проведені дослідження, які показують, що ІЛ-6 в жировій і в печінковій тканинах сприяє ІР [211], а в м'язевій тканині, навпаки, – посилює дію інсуліну, особливо при фізичному навантаженні. Доведено також, що рівень ІЛ-6 обернено-пропорційно залежить від вмісту глікогену в м'язевих клітинах.

Також цікавим є той факт, що при одномоментному, нетривалому підвищенні, рівень ІЛ-6 є показником енергетичного дефіциту і шляхом активації АМФ-кінази сприяє ліполізу, глікогенолізу, оксидзації жирних кислот і утилізації глюкози, в той час, як хронічна експозиція при хронічному запаленні жирової тканини викликає ІР як на клітинному, так і на системному рівні [290]. ІЛ-6 являється основним медіатором запалення, регулює залучення печінки в гостру фазу відповіді, а також є ендокринним фактором, який визначає розвиток системної ІР. 30% ІЛ-6 синтезується в жировій тканині, при ожирінні його концентрація зростає, при цьому більшу роль відіграє вісцеральна жирова клітковина, аніж підшкірна.

Виявлено, що рівень ІЛ-6 позитивно корелює з рівнем інсуліну, причому незалежно від наявності ІР. Стимулюючий вплив ІЛ-6 на синтез інсуліну може бути пов'язаний з активацією АМФ-кінази, яка стимулює β -клітини, окрім того, даний фермент пригнічує глюконеогенез в печінці [197]. При тривалій експозиції ІЛ-6 веде в адипоцитах до зменшення утворення субстрату рецептора інсуліну-1 (IRS-1) і трансмембранного транспортера глюкози GLUT-4, що проявляється у зменшенні інсулін-стимульованого засвоєння глюкози. Крім того, в жирових клітинах ІЛ-6 пригнічує транскрипційну

активність генів таких субстанцій як IRS-1, GLUT-4, адипонектин, і в той же час активує експресію ряду цитокінів і амілоїдного α -білка сироватки [93, 290, 326].

На сьогоднішній час зростає інтерес науковців щодо ролі ІЛ-6 при гіпотиреозі. Оскільки є доведений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем TNF- α та ІЛ-6, то це спонукає до вивчення його значення та визначення концентрації цього цитокіну при зниженій функції ЩЗ. Наукові дослідження вказують на підвищення ІЛ-6 при явному гіпотиреозі в порівнянні з практично здоровими особами.

Як окремий висновок, є твердження про збільшення рівня цього цитокіну при хронічному АІТ, що може слугувати окремим діагностичним показником цієї хвороби [110, 111].

Виявлена ниркова дисфункція у пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом проявляється цитокіновим зсувом в вигляді підвищення рівнів ІЛ-6 та ІЛ-8 [142]. Отже, ІЛ-6, крім локального й системного пригнічення чутливості до інсуліну, значною мірою відповідає за хронічну активацію ГГН осі та посилення синтезу білків гострої фази печінкою, запускаючи послідовні механізми формування ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції, окрім того, сприяючи розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [205].

Інший цитокін, який продукується жировою тканиною – адипонектин [193]. Адипонектин – білок, поліпептид з 247 амінокислотних залишків, який виробляється клітинами білої жирової тканини, цитокін з протизапальними властивостями. Основними функціями адипонектину є: підвищення інсуліночутливості тканин, пригнічення окислення жирів, зменшення маси жирової тканини, антиатерогенний ефект, протизапальна дія. Тобто, адипонектин виконує захисну функцію проти гіперглікемії, ІР і атеросклерозу, виявляючи антагоністичний вплив на активність TNF- α . Дані численних досліджень підтверджують зниження адипонектину в осіб з МС [144, 145].

При ожирінні рівень адипонектину знижується, а рівні лептину і TNF- α підвищуються [126]. Знайдено зв'язок між гіпоадипонектинемією і ожирінням,

ІР, ІХС і дисліпідемією, що дозволяє розглядати адипонектин в якості важливого фактору патогенезу і маркера МС [26, 73, 94, 102, 147, 187, 188, 244].

Інсулінсенситивна дія адипонектину проявляється в тому, що він стимулює утилізацію глюкози і окислення ВЖК в скелетних м'язах і в печінці через збільшення експресії генів, які беруть участь в окисленні ВЖК; пришвидшує захват глюкози шляхом впливу на активність ГЛЮТ-4; пригнічує глюконеогенез в печінці; збільшує здатність інсуліну пригнічувати продукцію глюкози печінкою [64].

Отже, адипонектин знижує ІР, має антиатерогенну дію, бере участь в регуляції кров'яного тиску, запобігає виникненню запальних процесів в ендотелії кровоносних судин [14, 184, 267].

Дослідники Московського медичного університету ім. Сеченова виявили позитивний кореляційний зв'язок між рівнем адипонектину та рівнем ЛПВГ при СГ, між рівнем адипонектину та ТТГ кореляційного зв'язку не було [37]. Тим не менше, при СГ встановлена негативна кореляція адипонектину з індексом НОМА-ІР, з ІМТ. Матеріали цього дослідження вказують на позитивну динаміку ліпідних порушень при проведенні замісної терапії у хворих з СГ [130, 299]. Подібні висновки отримані за результатами дослідження, проведеного на Прикарпатті [41].

Встановлений також вплив прозапальних цитокінів на функцію ЩЗ. Відомо, що прозапальні цитокіни знижують активність дейодинази І типу (D1), що має наслідком зниження утворення трийодтироніну Т3 із Т4 на периферії, зростає активність дейодинази ІІІ типу (D3), що інактивує тиреоїдні гормони шляхом утворення реверсного трийодтироніну (rT3) із Т4 та дийодтироніну (Т2) із Т3 та rT3, блокують внутрішньоклітинні рецептори до Т3 [38, 130, 330].

Отже, за метаболічних порушень, при ІР, внаслідок дії цитокінів наявне зниження продукції Т3, який у п'ять разів активніший за Т4 [2]. Результати останніх досліджень стверджують, що С-кінцева глобулярна структура адипонектину, через використання gC1q-рецепторів, які виявлені в мітохондріях

клітин ЩЗ, можуть регулювати продукцію ТТГ [130, 153].

Рівень ТТГ при гіпотиреозі, при незміненому ІМТ, позитивно корелює з рівнем лептину і негативно з рівнем адипонектину. При досягненні еутирозу є позитивна динаміка змін цитокінів та інсуліну [130].

Результати епідеміологічних досліджень доводять, що гіпоадипонектинемія є предиктором розвитку ІР, порушення толерантності до вуглеводів і цукрового діабету 2 типу. Виявлений позитивний зв'язок вмісту адипонектину з рівнем ЛПВГ, негативний з вмістом ТГ, ЛПДНГ, сечової кислоти, рівнем глюкози та інсуліну натще та ІР [3, 267]. Зниження концентрації адипонектину в крові, з одного боку, передусь розвитку ожиріння, з іншого, є раннім предиктором формування ІР [292].

Дослідники наголошують, що зниження вмісту адипонектину потрібно розглядати не як маркер об'єму жирової маси, а як важливий та ранній фактор розвитку ІР. При експериментальному введенні адипонектину спостерігаються антидіабетичний, протизапальний і антиатерогенні ефекти, що підтверджує унікальність властивостей цього пептиду в його здатності запобігати ІР [5].

Внаслідок посиленої активності адипокінів індукується хронічний запальний процес, головним медіатором в якому є СРБ, який на сьогодні визнаний маркером ризику серцево-судинних захворювань [48, 96, 143].

Рівні СРБ, що наближаються до верхньої межі норми, асоціюються з МС [198, 213]. Проспективне дослідження Christ-Crain M. et al. (2003) першим продемонструвало зростання вмісту СРБ крові при прогресуванні тиреоїдної недостатності, дозволивши віднести підвищений рівень СРБ до додаткових факторів ризику серцево-судинних захворювань при гіпотиреозі [239]. Кореляції між СРБ і гормонами ЩЗ виявлено не було.

Однак в іншому дослідженні, при вивченні взаємозв'язку між вмістом у крові СРБ і рівнем вільного Т4 у великій популяції еутиреоїдних суб'єктів з дисліпопротеїдемією, виявлена негативна кореляція між СРБ і вільним Т4, що дозволяє розглядати низький рівень вільного Т4 в якості нового біомаркера ризику кардіоваскулярних захворювань [190, 212]. Терапія лівотироксином

хворих з СГ приводила до зниження початково підвищених порівняно з контролем рівнів СРБ [301], у той час як в інших дослідженнях подібного зниження СРБ не спостерігалось. В іншому дослідженні показано, що СРБ відіграє опосередковану роль у діагностиці патології ЩЗ, за винятком підгострого тиреоїдиту [221, 233].

СРБ синтезується клітинами печінки і в значно меншій кількості лімфоцитами периферичної крові. Потужним індуктором синтезу СРБ є ІЛ-6. СРБ стимулює синтез прозапальних факторів: вивільнення моноцитами ІЛ-1 α , ІЛ-6, TNF- α , експресію клітинами ендотелію людини молекул адгезії і білка хемотаксису моноцитів-1 [148]. Він також активізує синтез ЛПНГ, знижує експресію і активність монооксид нітрогену (NO) в ендотелії судин. Отже, СРБ не тільки маркер процесу запалення, але і його індуктор. Результати дослідження підтверджують концепцію про те, що стан хронічного запалення може індукувати ІР і ЕД, які виступають як сполучна ланка ожиріння і подальших серцево-судинних ускладнень [251]. Існує припущення, що цей маркер запалення може бути важливим фактором ризику МС і ЦД 2 типу [127]. Проведені дослідження, які виявили підвищений рівень СРБ і гомоцистеїну (ранніх предикторів ЕД) при гіпотиреозі, причому виявлення цих показників стосувалося осіб з рівнем ТТГ в межах референтних значень, а конкретно - в хворих з високонормальним рівнем ТТГ. На фоні збільшення дози лівотироксину було зафіксовано достовірне зниження цих показників. Був встановлений статистично достовірний помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ і гомоцистеїну [134].

Стимуляція прозапальними цитокінами, насамперед ІЛ-6, активності ГГН осі в осіб із ожирінням призводить до гіперхолестеринемії, збільшення ступеня ІР, рівня гіперглікемії та потреб організму в інсуліні [215].

Отже, хронічний запальний процес порушує шлях передачі інсулінового сигналу, ушкоджує функції мітохондрій, що порушує гомеостаз глюкози. Зокрема, ІЛ-6 і TNF- α обтяжують ІР, а ангіотензин-II підвищує АТ і сприяє розвитку атеросклерозу. В цілому, цитокіни стають антагоністами дії інсуліну

[251]. Системне запалення відображає прозапальні зміни, які проявляються накопиченням у крові хемокінів і цитокінів та активацією клітинних елементів: лейкоцитів, моноцитів, тромбоцитів, лімфоцитів [17, 184].

В жировій тканині також є представленою ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), її активація є одним із важливих факторів зв'язку між системним запаленням та ІР при ожирінні [150]. Збільшена продукція ангіотензину-II (АТ-II), є однією з безпосередніх причин ІР і має відношення практично до всіх проявів МС [214].

Отже, наведені дані доводять, що системне запалення, яке притаманне пацієнтам з гіпотиреозом, лежить в основі зниження чутливості до інсуліну, в основі ІР [21, 66, 196, 233]. Хронічний неспецифічний запальний процес призводить до зміни чутливості рецепторного апарату клітин через прямий пошкоджуючий вплив прозапальних цитокінів на рецептор, через пригнічення активності GLUT-4 під їх впливом, через ЕД із зниженням трансендотеліального транспорту інсуліну та потенціюванням синтезу субстанцій з вазоконстрікторними та прокоагуляційними властивостями.

1.5. Роль печінки в формуванні ІР при гіпотиреозі

Гормони ЩЗ регулюють рівень базального метаболізму усіх клітин, включаючи гепатоцити, що позначається на функціонуванні печінки, а печінка, у свою чергу, метаболізує тиреоїдні гормони, тим самим регулює їх системні ендокринні ефекти. Печінка виступає як головний орган, який регулює концентрацію тиреоїдних гормонів в крові шляхом регуляції синтезу транспортних білків тиреоїдних гормонів [115], метаболізує гормони ЩЗ шляхом окислювального дезамінування, дейодування, кон'югації [273], а також регулюючи процеси ентеропатичної циркуляції, в результаті яких 80–90% йоду, що міститься в організмі, реутилізується і використовується в повторному біосинтезі тиреоїдних гормонів [20, 140, 192, 312].

Тому цілком зрозуміло, що розлад діяльності гепатобіліарної системи

може позначитися на метаболізмі гормонів ЩЗ і привести до розвитку відносної йодної недостатності. Це особливо важливо, оскільки збільшення патології ЩЗ пов'язане з дефіцитом йоду – найважливішого компоненту молекули головного гормону ЩЗ – тироксину.

Співвідношення T4:T3 в печінці складає 420:5, тоді як в позапечінкових внутрішньоклітинних просторах 100:5. Звідси передбачається, що в печінці людини зосереджено біля 30% позатиреоїдного пулу T4. Печінка в нормі забезпечує утворення біля 40% об'єму дейодованого T4 в усьому організмі та біля 70% об'єму T3, що утворюється за добу. Доказано, що при цирозі печінки рівень T3 в крові знижується [16, 55, 275, 281]. Причинами цього можуть бути зниження швидкості поглинання печінкою тироксину, зміна активності 5 і 5'-дейодинази, а також швидкості кон'югації йодтиронінів [242, 324].

Вивчення функціонального стану гепатобіліарної системи при різних тиреоїдній патології показало, що порушення утворення і виділення жовчі значною мірою залежить від функціонального стану ЩЗ [11, 33, 55, 128, 200, 287].

Молекулярні механізми дії гормонів ЩЗ на гепатоцит відомі. Вони проникають через цитоплазматичну мембрану гепатоцита, зв'язуються із специфічними рецепторами білкової природи, локалізованими в ядрі, і вибірково активують клітинний геном [166, 256].

В печінці відбувається синтез ферментних систем (ЛПЛ) та транспортних білків ліпідів (ХЕТБ), від активності яких залежить фізіологічно нормальний ліпідний обмін. Гормони ЩЗ регулюють активність вказаних субстанцій [199, 216, 323].

При порушенні тиреоїдного гомеостазу відзначають розвиток функціональних розладів жовчовивідної системи, при гіпотиреозі розвивається гіпокінетична дисфункція біліарного тракту з формуванням холестеринових каменів. При гіпофункції ЩЗ виявлено пригнічення активності білірубін-УДФ-глюкуронілтрансферази, що приводить до зменшення екскреції білірубіну. У 53,1% жінок з жовчнокам'яною хворобою виявлений СГ [68, 317].

Дослідження показують, що навіть при мінімальній тиреоїдній недостатності відзначається збільшення частоти розвитку дискінезій біліарного тракту по гіпотонічному типу з явищами холестазу, порушення процесу розщеплення і всмоктування жирів в свою чергу посилює атерогенну дисліпідемію, сприяючи ІР. Поряд з дисфункціональними розладами біліарного тракту за гіпокінетичним типом виявляються ознаки порушення функціонального стану печінки з підвищенням в окремих випадках рівня трансаміназ. Зниження функції ЩЗ може впливати безпосередньо на структуру і функцію печінки. При цьому зустрічається патологія печінки двох типів: гепатитна та холестатична. Патогенетичним механізмом гепатитного порушення є відносна перівенулярна гіпоксія, обумовлена збільшенням потреби печінки в кисні без підвищення печінкового кровотоку. Можливе прогресуюче ураження печінки в умовах вираженої гіпоксії. При холестатичному порушенні відмічається підвищення рівня лужної фосфатази, рівня гамма-глутамілтранспептидази і білірубину, вказуючи на холестаз [185, 112].

Отже, при гіпотиреозі спостерігається порушення жовчеутворювальної, жовчевидільної функцій печінки, формування холестатичного синдрому. Печінка бере безпосередню участь в регуляції метаболізму гормонів ЩЗ, регулює їх системні ендокринні ефекти, печінка може діяти як регулятор рівня вільного тироксину в крові, змінюючи темп екскреції та реабсорбції гормонів.

Важливо зазначити, що в печінці синтезуються білки-транспортери глюкози (GLUT-1-5), серед яких GLUT-4 – найважливіший переносчик глюкози. Відповідно, кількість та активність цих білків безпосередньо впливає на вуглеводний обмін, а при дисфункції печінки це відобразиться на процесах вуглеводного метаболізму [165, 168].

Отже, порушення функції печінки при гіпотиреозі обтяжують гіпотиреоз, сприяють прогресуванню хвороби та формуванню ІР через атерогенну дисліпідемію, зумовлену зниженням синтезу ферментних регуляторів ліпідного обміну (ХЕТБ, ЛПЛ) [114, 273], внаслідок частих запальних змін гепато-

біліарної системи, через гіпокінетичну дисфункцію біліарного тракту та холестаза, які зменшують виділення жовчних кислот, важливих регуляторів метаболізму ліпідів, а також внаслідок негативного впливу на синтез та активність білків-транспортів глюкози (GLUT-1-5), що створює передумови для виникнення порушень вуглеводного обміну.

1.6. Ризик серцево-судинних захворювань у хворих на гіпотиреоз

Механізми впливу тиреоїдних гормонів на серцево-судинні захворювання (ССЗ) різноманітні. Перший – проявляється у прямій дії гормонів на міокард. Другий механізм здійснюється через вплив на симпато-адреналову систему. Третій механізм залежить від периферичного ефекту гормонів ЩЗ, які можуть впливати на адренергічну інервацію і регулювати серцевий викид [50, 53].

Приблизно у 70-80 % хворих з гіпотиреозом, в тому числі і в пацієнтів з СГ, є симптоми пошкодження серця - гіпотиреоїдна міокардіодистрофія. Дослідження доводять, що при СГ спостерігається прогресування ІХС у порівнянні з хворими, у яких рівень ТТГ в нормальних межах [53,167,183, 201, 296].

Проведене раніше дослідження Cardiovascular Health Study не виявило будь-яких відмінностей у частоті стенокардії, ІМ та мозкового інсульту (МІ) у пацієнтів з СГ в порівнянні з особами з еутиреозом [234]. Кардинальним результатом цього дослідження стало виявлення позитивного взаємозв'язку між низько-нормальним рівнем вільного Т4 та показниками ІР, що дозволило авторам віднести отримані значення Т4(в.) до маркерів підвищеного ризику серцево-судинних захворювань.

Численні роботи свідчать про вплив гіпотиреозу на розвиток і прогресування ІХС. Гіпотиреоз, в тому числі і СГ, признаний фактором ризику ІХС не лише через ліпідні порушення [28, 182, 308, 318] і через вплив на гемодинаміку, але і у зв'язку з коагуляційними та мікроциркуляторними порушеннями [39, 106, 233].

Серед неліпідних факторів ризику серцево-судинних захворювань при гіпотиреозі, в тому числі при СГ, виявлені порушення вазодилатуючої функції судин. Гормони ЩЗ є вазодилататорами, що діють на судини гладеньких м'язів [321]. Некомпенсований гіпотиреоз веде до збільшення периферичного опору, викликаючи вазоконстрикцію судин, в т. ч. і ниркових, сприяючи розвитку АГ. Крім того, тиреоїдні гормони стимулюють активність 5-дейодинази другого типу гладеньком'язових клітин, які забезпечують конверсію Т4 в активний Т3 та сприяють релаксації судин [313]. Дисфункція судин при гіпофункції ЩЗ пояснюється також через накопичення в інтерстиції продуктів білкового обміну: глікозаміногліканів, похідних протеїнів, глюкуронової та хондроїтинсірчаної кислот, які зумовлюють муцинозний набряк [137]. Дефіцит NO при гіпотиреозі призводить до розвитку АГ, яка разом з ЕД приводить до стимуляції проліферації клітин судинної стінки, що сприяє розвитку фіброзу та змінює адаптаційні механізми судин [34, 52, 90], підвищує ризик виникнення ССЗ атеросклеротичної природи. Важливим наслідком ЕД є утворення пінистих клітин (макрофаги, насичені ЛПНГ) зі стимуляцією запального атеросклеротичного пошкодження судин.

Разом з тим, при пошкодженні ендотелію патогенними чинниками порушується трансендотеліальний транспорт інсуліну, сприяючи розвитку вторинної ІР [138, 226]. Таким чином, ЕД при гіпотиреозі є фактором ІР [20, 80, 319].

Інший чинник, що сприяє збільшенню кардіоваскулярного ризику – порушення в системі гемостазу. Зміни згортальної системи крові при явному і СГ залежать від ступеня тяжкості гормональної дисфункції ЩЗ. Зміни, які стосуються системи коагуляції, характеризуються можливим виникненням сладжу мікротромбів. Чинником, що впливає на такі зміни реології крові, вважається збільшення в'язкості та густини крові, що змінює мікроциркуляцію, сприяє периваскулярному набряку, виникненню опору крові та підвищенню кров'яного тиску [22, 27, 49].

У пацієнтів з СГ або помірною тиреоїдною недостатністю спостерігається

зниження фібринолітичної активності крові, що виявляється низьким рівнем d-димера, а також високим рівнем тканинного інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, який сприяє посиленню прокоагуляційної активності ендотелію [97, 240]. У цих хворих рівні вільного T4 тісно корелюють з концентрацією фібриногену в сироватці крові [240]. Вважається, що причиною підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену є: гіперінсулінемія, гіпертригліцеридемія і високий рівень TNF- α , який прямо корелює з ТТГ [160]. Зниження фібринолітичної активності крові особливо внаслідок підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену 1-го типу збільшує ризик виникнення інфаркта міокарду навіть при легкій тиреоїдній недостатності. Доведено високу активність VII фактора згортання крові та схильність до гіперкоагуляційних станів у пацієнтів з гіпотиреозом [29, 129, 240, 329].

У пацієнтів з гіпотиреозом виявлено збільшення товщини інтима-медіа сонних артерій у порівнянні з еутиреоїдними особами, причому ступінь потовщення тісно корелює з вмістом у крові ЛПНГ і ТТГ [293, 319].

Всупереч традиційним твердженням про те, що гіпотиреоз супроводжується гіпотензією, на даний час встановлено, що при гіпофункції ЩЗ у 15-28 % хворих є наявною артеріальна гіпертензія, яка зумовлена підвищенням загального периферичного судинного опору і жорсткістю артерій і має низькореніновий характер походження [43, 63, 113, 153, 212].

Зростання периферичного судинного опору, в тому числі, обумовлено компенсаторними гемодинамічними механізмами у відповідь на низький ударний і хвилинний об'єм крові [43]. Вважають, що тяжкість гіпотиреозу корелює зі ступенем підвищення діастолічного АТ, систолічний АТ підвищується меншою мірою. Додатковим аргументом слугує той факт, що замісна терапія у частини пацієнтів з гіпотиреозом призводить до нормалізації підвищеного діастолічного АТ [153, 268, 246].

Враховуючи новітні дослідження, зокрема доведену ІР при гіпотиреозі, гіпертензію можливо розглядати також і через послідовні реакції, зумовлені гіперінсулінемією. Інсулін, впливаючи на судини безпосередньо, спричиняє їх

дилатацію. Але при ІР вазодилатуючий ефект інсуліну зникає. Хронічна гіперінсулінемія викликає парадоксальну вазоконстрикцію і збільшення хвилинного об'єму кровотоку в результаті стимуляції симпатичної нервової системи, збільшення об'єму циркулюючої крові під впливом збільшення реабсорбції іонів натрію і води в проксимальних і дистальних канальцях нефронів, порушення функції ендотелію і нарешті звуження просвіту артеріол за рахунок проліферації їх гладком'язевих клітин. Тобто, хронічна гіперінсулінемія веде до розвитку артеріальної гіпертензії [47, 65].

Окремі дослідження вказують на переважання нічної гіпертензії у хворих з ІР, що може бути пов'язано з порушенням циркадного ритму симпатичної активності під дією гіперінсулінемії і підвищеного вмісту вільних жирних кислот в плазмі крові [59, 97]. При компенсації гіпотиреозу ризики ССЗ знижуються [293].

Вплив гіпотиреозу на ССС здійснюється через такі механізми як атерогенна дисліпідемія, ЕД, активація системи гемокоагуляції, підвищення периферичного опору судин, підвищення тонуусу симпатoadреналової системи, зниження вазодилатацийних властивостей судин.

Клінічні спостереження вказують на те, що часто при компенсованому гіпотиреозі у пацієнтів утримується дисліпідемія з проявами ІХС, АГ, ожиріння, є наявні порушення вуглеводного обміну [207, 213, 265]. Причому, вказані зміни не завжди достовірно корелюють з рівнем ТТГ і Т4 [225]. Ці висновки спонукають до пошуку додаткового впливу на патогенетичні механізми формування ІР при гіпотиреозі.

1.7. Корекція ІР у хворих на гіпотиреоз в умовах йодної недостатності

На основі викладеного стає зрозумілим, що гіпотиреоз супроводжується ІР, а клінічний досвід відмічає збереження проявів ІР після медикаментозного досягнення еутирозу. Тому, з метою покращення здоров'я пацієнтів та з метою ранньої профілактики проявів МС, на даний час ведеться пошук та обговорення

застосування препаратів, дія яких спрямована на більш якісну та ефективну терапію гіпотиреозу та ІР при цій хворобі [179].

Застосування метформіну в діабетології успішно продовжується протягом багатьох років. Метформін – препарат комплексної дії [57]. Його безпечність та ефективність доведена чисельними дослідженнями та позитивним багаторічним досвідом застосування у хворих з цукровим діабетом.

Механізм дії бігуанідів полягає в тому, що вони сповільнюють швидкість абсорбції глюкози в кишечнику, пригнічують глюконеогенез в печінці, покращують периферичну утилізацію глюкози, збільшують кількість інсулінових рецепторів, потенціюють ефект інсуліну, знижують інактивацію інсуліну, мають фібринолітичну, гіполіпідемічну та анорексигенну дію, підвищують анаеробний гліколіз. Останнім часом поряд із давно визнаними обговорюються додаткові ефекти метформіну: захисний вплив на ПШЗ, гепатопротекторна дія, прямі і непрямі ангіопротекторні, протипухлинні та кардіозахисні властивості [75, 98, 107, 123, 207, 280]. Окрім того, є признаним використання вказаного препарату у жінок з полікістозом яєчників, в тому числі і без порушення вуглеводного обміну, впливаючи на визначену при цьому стані ІР. Тому, довівши наявності ІР при гіпотиреозі, є виправданим обговорення використання метформіну при цій патології [99, 161].

Серцево-судинні захворювання, порушення толерантності до глюкози і синдром полікістозних яєчників в даний час визнаються як ускладнення ІРС, зростає інтерес до «управління» цими поширеними порушеннями обміну речовин. У той час як дієта і фізичні вправи залишаються наріжним каменем терапії впливу на ІР, фармакологічні втручання стають більш актуальними.

Зокрема, припущення про ефективність метформіну у пацієнтів з ожирінням без ЦД сформульовано на основі його впливу на ІР і зниження ваги. Desilets et al. розглянули всі проведені дослідження метформіну, що стосуються зниження маси тіла і довели, що в дорослих людей та підлітків без діабету з надмірною масою тіла або з ожирінням, при застосуванні метформіну спостерігалось значне зниження маси тіла та ОТ, виявлений позитивний вплив

на метаболічні параметри, такі як артеріальний тиск, рівень глюкози, ліпідів, інсуліну [279].

Також є дані про те, що метформін виявляє вплив на пептиди, які регулюють засвоєння їжі, такі як лептин, адипонектин, грелін і нейропептид [77]. Лікування метформіном підлітків з ожирінням без ЦД істотно знизило рівень глюкози та інсуліну плазми ($p < 0,02$) в порівнянні з вихідними показниками, ІМТ значимо знизився на тлі прийому метформіну, на відміну від плацебо [79, 98]. В даний час метформін – це єдиний пероральний цукрознижувальний препарат, схвалений для використання у підлітків і дітей, починаючи з 10-річного віку, згідно з наказом МОЗ України від 27.04.2006 № 254 [21, 44].

Вплив метформіну на зниження маси тіла при ожирінні пояснюється підвищенням чутливості до інсуліну, що знижує частоту постпрандіальної гіпоглікемії, яка спричиняється сповільненою постпрандіальною секрецією інсуліну з відстроченням її пікової концентрації. Зменшена частота постпрандіальної гіпоглікемії приводить до зменшення компенсаторного вживання їжі, особливо багатої вуглеводами. Відновлення чутливості периферичних тканин до інсуліну приводить до того, що рецептори жирової тканини менше «навантажуються» інсуліном, таким чином зменшуючи інтенсивність захоплення енергії жировою тканиною, що приводить до зменшення об'єму останньої.

Анорексигенний вплив також сприяє зниженню маси тіла. Клінічні дослідження стверджують, що прийом метформіну знижує масу тіла у пацієнтів незалежно від вихідного ступеню ожиріння, а також у пацієнтів із наявною ІР, так і без неї, причому у випадках, пов'язаних з ІР, ефект кращий [77].

Метформін позитивно впливає на метаболічні ускладнення, знижує рівень сироваткових трансаміназ. Ці дані отримані при дослідженні, проведеному в Греції (GREACE) [79] та в експериментальному застосуванні метформіну при МС без діабету (ATTEMPT) [80].

Іншими дослідницькими працями доведені наступні захисні механізми

метформіну при НАСГ: зниження активності фосфоліпази A2, зниження рівня лізофосфатидилхоліну, зниження запальної реакції [9]. Позитивно впливаючи на печінку, метформін знижує глюконеогенез в печінці, покращує ліпідний обмін [259], покращує чутливість рецепторів до інсуліну, усуваючи ІР. Доведено покращення та відновлення структури печінки при застосуванні цього препарату (за даними УЗД та гістології), що вказує на гепатопротекторні властивості препарату [19].

Переносимість препарату становить 80 %, абсолютна непереносимість – 5 %.

На фоні лікування метформіном відзначається зменшення порушень ліпідного спектра крові, пов'язаних з ІР. Рівень ТГ крові знижується в середньому на 20-30 %, головним чином, внаслідок того, що продукція ЛПДНГ печінкою зменшується, а елімінація – збільшується; збільшується кліренс ЛПДНГ; підвищується рівень ЛПВГ. Деяке зниження рівня загального холестерину крові (в середньому на 10%), що спостерігається на фоні лікування метформіном, є вторинним стосовно до зниження рівня ЛПДНГ, так як препарат не впливає на синтез холестерину в печінці [141].

У ряді робіт було показано, що метформін зменшує активність інгібітора тканинного активатора плазміногену 1 типу і збільшує фібринолітичну активність крові. Зазначені зміни системи фібринолізу, а також вплив метформіну на агрегацію тромбоцитів можуть сприяти зниженню ризику тромбоутворення і серцево-судинних ускладнень.

Проспективне Дослідження Діабету (UKPDS) у Великобританії показало, що лікування метформіном знижує макросудинні захворювання та смертність, незалежно від глікемічного контролю, покращує функцію ендотелію [178, 238].

Метформін часто використовується в лікуванні СПЯ у жінок, завдяки його антиандрогенним, а також інсулінсенсibiliзуючим властивостям. Препарат знижує вироблення тестостерону в яєчниках і покращує ріст фолікулів в них. Це відбувається опосередковано через зниження гіперінсулінемії і безпосередньо внаслідок збільшення АМПК. Ці ефекти

рекомендовано використовувати у клінічних випадках гірсутизму та при розладах менструального циклу [315].

Значну увагу привертають до себе фізіологічні потенційні механізми, що лежать в основі позитивного, особливо кардіопротекторного, ефекту метформіну [277]. Основний механізм - активація аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази (АМПК), що сприяє збільшенню фосфорилування ендотеліальної синтетази оксиду азоту (eNOS) та усуненню ЕД [9, 276].

Другий механізм полягає у зменшенні кардіального фіброзу шляхом інгібування дії трансформуючого фактора росту бета (TGF- β 1) в кардіальних фібробластах.

Третій механізм дії метформіну пов'язаний із збільшенням утилізації глюкози через її окислення в клітинах міокарда. Метформін збільшує кількість білків – транспортерів глюкози GLUT-1 і GLUT-4, що полегшує внутрішньоклітинне поглинання та утилізацію глюкози і блокує перекисне окислення ВЖК [284, 266].

Метформін також сприяє позитивному ремоделюванню і запобігає серцевій недостатності в постінфарктний період, зменшує прояви несумісності після трансплантації серця, нирок [203, 278, 295], позитивно впливає на рівень АТ [59, 103]. Є дані про застосування метформіну для «відстрочення» старіння, для первинної профілактики і лікування ракових захворювань. Метформін протипоказаний пацієнтам на діалізі і з клубочковою фільтрацією <30 мл/хв.

Лікування метформіном знижує рівень ТТГ в сироватці крові [99, 100, 101]. Хоча механізми впливу препарату на гіпофізарну регуляцію ЩЗ досі залишаються загадкою, ряд гіпотез були запропоновані. Одне з можливих пояснень є сенсibiliзація клітин в передній долі гіпофіза до тироксину, що покращує фізіологічний ефект зворотнього зв'язку. Цей же механізм може також призвести до сенсibiliзації периферичних тканин до дії тироксину. Цей ефект не спостерігається в еутиреоїдних пацієнтів, але він реалізується у пацієнтів з порушенням осі гіпофіз – щитоподібна залоза. Також встановлено, що ступінь зниження ТТГ не залежить від рівня антитіл до ТПО [217].

Спостереження демонструють втрату ефекту «покращеної компенсації» гіпотиреозу при відміні метформіну. Цей вплив може бути названий тиропротекторним.

Серед маловивчених впливів метформіну обговорюється його здатність знижувати рівень TNF- α [67] – прозапального цитокіну, який, доведено, позитивно корелює і з рівнем ТТГ. Також дані досліджень свідчать про збільшення концентрації адипонектину у хворих на ЦД 2 типу при лікуванні метформіном [237]. Є припущення, що метформін є міметиком адипонектину і активує внутрішньомітохондріальне β -окислення жирних кислот, ліквідуючи токсичну дію їх надмірного внутрішньоклітинного вмісту [168].

Отже, на основі проведеного аналізу природи синдрому ІР при гіпофункції ЩЗ, враховуючи доведені механізми впливу метформіну на різні патогенетичні ланки метаболічних порушень, які знижують чутливість тканин до інсуліну, є обґрунтованим проведення дослідження з метою вивчення застосування метформіну для можливої корекції ІР у хворих на гіпотиреоз.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Відповідно до мети та поставлених завдань була розроблена структура дослідження та розподіл обстежених пацієнтів за групами.

В дослідження включено 120 хворих. Дослідження проводилися на базі ендокринологічного відділення та поліклініки Івано - Франківської ОКЛ.

На етапі обстеження до призначення лікування пацієнти були розділені на чотири групи, залежно від наявності явного чи субклінічного гіпотиреозу і враховуючи наявність або відсутність ожиріння:

I група – хворі з явним гіпотиреозом з ожирінням (n = 45);

II група – хворі з явним гіпотиреозом без ожиріння (n = 40);

III група – хворі з субклінічним гіпотиреозом з ожирінням (n = 15);

IV група – хворі з субклінічним гіпотиреозом без ожиріння (n = 20).

Середній вік пацієнтів становив 56,3 роки (від 42 до 65 років). Кількість жінок сумарно у досліджуваних групах становила 65 (54,2%), чоловіків – 55 (45,8%) (табл. 2.1).

З метою порівняння досліджуваних показників з варіантами норми обстежено 15 практично здорових осіб (ПЗО), донорів віком від 44 до 65 років, підбір яких здійснювався із врахуванням даних анамнезу, при відсутності клінічних ознак гіпотиреозу та ожиріння, за умови нормоглікемії та нормоліпідемії, при відсутності структурно-функціональних змін ЩЗ.

За етіологічними чинниками в групах хворих з явним гіпотиреозом (ЯГ) гіпофункція ЩЗ виникла на фоні гіпоплазії ЩЗ у 18 осіб (21,2%); ідіопатичний гіпотиреоз діагностований в 24 осіб (28,2%); післяопераційний - в 43 осіб (50,6%).

Згідно даних, наведених в таблиці 2.1, досліджувані групи були однорідні за віком, статтю, важкістю захворювання.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих у групах та донорів за віком і статтю

Група пацієнтів	Стать	п	Вік, років						Разом	
			40-49		50-59		60 і старші			
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	% до підсумку
I	Чоловіки	20	3	15,0	10	50,0	7	35,0	20	44,4
	Жінки	25	3	12,0	14	56,0	8	32,0	25	55,6
	Разом	45	6	13,3	24	53,4	15	33,3	45	100,0
II	Чоловіки	18	4	22,2	11	61,1	3	16,7	22	55,0
	Жінки	22	3	13,6	14	63,7	5	22,7	18	45,0
	Разом	40	7	17,5	25	62,5	8	20,0	40	100,0
III	Чоловіки	8	1	12,5	6	75,0	1	12,5	8	53,3
	Жінки	7	1	14,3	5	71,4	1	14,3	7	46,7
	Разом	15	2	13,3	11	73,4	2	13,3	15	100,0
IV	Чоловіки	9	2	22,2	5	55,6	2	22,2	9	45,0
	Жінки	11	3	27,3	7	63,6	1	9,1	11	55,0
	Разом	20	5	25,0	12	60,0	3	15,0	20	100,0
Разом	Чоловіки	55	10	18,2	32	58,2	13	23,6	55	45,8
	Жінки	65	10	15,4	40	61,5	15	23,1	65	54,2
	Разом	120	20	16,7	72	60,0	28	23,3	120	100,0
Донори	Чоловіки	8	1	12,5	5	62,5	2	25,0	8	53,3
	Жінки	7	1	14,3	5	71,4	1	14,3	7	46,7
	Разом	15	2	13,3	10	66,7	3	20,0	15	100,0

Примітка: різниця показників між групами порівняння за віком і статтю недостовірною (за критерієм χ^2).

У хворих з субклінічним гіпотиреозом (СГ) ЩЗ є незміненою в 21 з 35 пацієнтів (60,0%); в 5-ти осіб (14,3%) гіпотиреоз розвинувся на фоні гіпоплазії ЩЗ і 9 обстежених (25,7%) мають зоб різного ступеню (табл. 2.2).

Згідно даних таблиці 2.2., тривалість гіпотиреозу коливалась від вперше виявленого до 12 років хвороби. В I групі пацієнтів тривалість гіпотиреозу до 1 року виявлена в 14 осіб (31,1%), більше 1 року – у 31 особи (68,9%). Середня тривалість хвороби становила 6,35 років.

В II групі хворих з ЯГ без ожиріння тривалість гіпотиреозу до 1 року виявлена в 15 осіб (37,5 %), більше 1 року – у 25 осіб (62,5%). Середня тривалість хвороби - 5,36 років.

У пацієнтів з СГ з ожирінням та без надмірної маси тіла, в III і в IV групах відповідно, захворювання виявлено первинно на етапі дослідження, з тривалістю хвороби до 1-го року (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика хворих з гіпотиреозом за тривалістю, етіологією та частотою зобу

Ознака	Градації ознаки	I група n=45		II група n=40		III група n=15		IV група n=20		p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Тривалість	< року	14	31,1	15	37,5	15	100,0	20	100,0	<0,001
	>року	31	68,9	25	62,5	0	0,0	0	0,0	
Етіологія	п/оп.	21	46,7	22	55,0	0	0,0	0	0,0	<0,001
	гіпопл.	9	20,0	9	22,5	3	20,0	2	10,0	
	ідіоп.	15	33,3	9	22,5	9	81,8	12	85,7	
Зоб		14	31,1	10	25,0	4	26,7	5	25,0	>0,05

Примітки: 1. % – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі;

2. p – різниця показників між групами порівняння (за критерієм χ^2).

При огляді пацієнтів визначено частоту клінічних проявів гіпотиреозу, які представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Частота клінічних ознак у хворих на гіпотиреоз (на 100 обстежених)

Ознака	I група n=45		II група n=40		III група n=15		IV група n=20		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Загальна слабкість	38	84,4	34	85,0	5	33,3	6	30,0	<0,001
Сонливість	32	71,1	28	70,0	2	13,3	3	15,0	<0,001
Погіршення пам'яті	18	40,0	22	55,0	4	26,7	4	20,0	<0,05
Головокружіння	16	35,6	12	30,0	4	26,7	4	20,0	>0,05
Депресивні стани	23	51,1	15	37,5	2	13,3	3	15,0	<0,01
Змерзання	32	71,1	25	62,5	3	20,0	4	20,0	<0,001
Затерпання в кінцівках	28	62,2	21	52,5	3	20,0	3	15,0	<0,001
Набряки	21	46,7	24	60,0	1	6,7	2	10,0	<0,05
Підвищення АТ	39	86,7	27	67,5	13	86,7	14	70,0	>0,05
Біль в серці	18	40,0	11	27,5	5	33,3	8	40,0	>0,05
Сухість шкіри	36	80,0	29	72,5	4	26,7	5	25,0	<0,001
Випадіння волосся	36	80,0	32	80,0	5	33,3	4	20,0	<0,001
Надмірна вага	45	100,0	40	100,0	0	0,0	0	0,0	<0,001
Спрага	16	35,5	8	20,0	3	20,0	2	10,0	>0,05
Поліурія	12	26,7	10	25,0	1	6,7	2	10,0	>0,05
Дискомфорт в правому підребер'ї	15	33,3	10	25,0	2	13,3	2	10,0	>0,05
Закрепи	14	31,1	11	27,5	2	13,3	3	15,0	>0,05

Примітки: 1.% – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі;

2. p – різниця показників між групами порівняння (за критерієм χ^2).

У дослідженні приймали участь пацієнти з ЯГ середньої та важкої форми важкості хвороби, які потребують замісної терапії. Серед пацієнтів з ЯГ середню важкість хвороби мали 66 осіб (77,6%), важкий гіпотиреоз – 19 осіб

(22,3%). У хворих I групи середня важкість гіпотиреозу встановлена в 38 осіб (84,4%), важка форма – в 7 осіб (15,6%), в II групі гіпотиреоз середньої важкості у 28 осіб (70,0%), важка форма гіпофункції ЩЗ в 12 осіб (30,0%) (рис. 2.1). У хворих з СГ захворювання виявлене вперше.

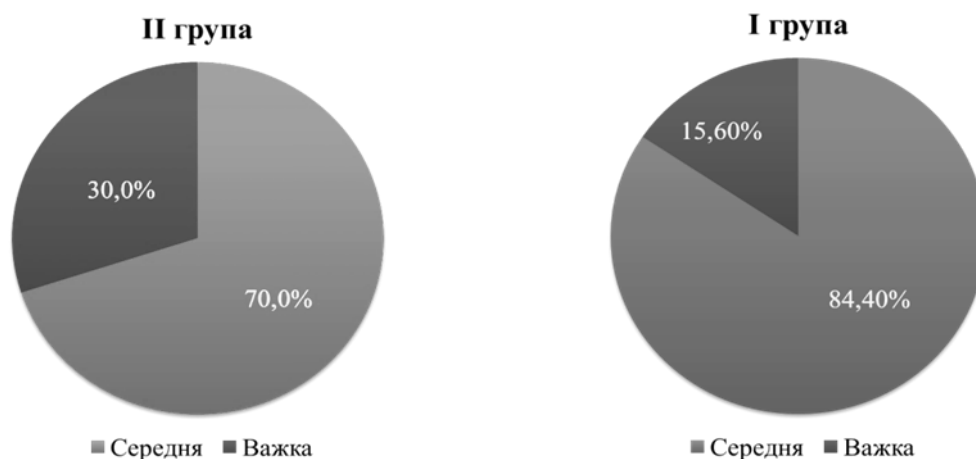


Рис. 2.1. Характеристика хворих з явним гіпотиреозом за важкістю.

Примітка: 1. % – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі.

Для верифікації ожиріння визначали індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували як співвідношення маси тіла (кг) до зросту (м^2). За норму вважали ІМТ менший ніж 24 кг/м^2 , а критерієм ожиріння ІМТ понад 30 кг/м^2 (ВООЗ, 1997).

ІМТ пацієнтів I групи становив $35,4 \pm 0,65 \text{ кг/м}^2$, в II групі – $22,8 \pm 0,27 \text{ кг/м}^2$, у III групі – $33,9 \pm 0,40 \text{ кг/м}^2$, в IV групі – $21,6 \pm 0,23 \text{ кг/м}^2$. ІМТ ПЗО становив – $22,4 \pm 0,21 \text{ кг/м}^2$ (табл. 2.4).

Для діагностики вісцерального типу ожиріння вимірювали обвід талії (ОТ), який вважається нормальним до 80 см. для жінок і до 94 см. для чоловіків, враховуючи критерії МС міжнародної федерації діабету (IDF, 2005).

ОТ пацієнтів I групи становив $99,6 \pm 1,74 \text{ см}$ у жінок, $105,4 \pm 2,33 \text{ см}$ в чоловіків, в II групі ОТ у жінок – $78,5 \pm 1,43 \text{ см}$, а в чоловіків – $91,2 \pm 1,67 \text{ см}$; у III групі пацієнти з СГ з ожирінням мали ОТ $96,8 \pm 1,85 \text{ см}$ (у жінок), $104,9 \pm 4,43 \text{ см}$ (у чоловіків), в IV групі СГ без ожиріння ОТ $75,6 \pm 1,09 \text{ см}$. у жінок, $89,1 \pm 0,91$

см. у чоловіків. В групі ПЗО ОТ $72,7 \pm 0,69$ см. був визначений у жінок і $88,6 \pm 0,50$ см. у чоловіків (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Характеристика хворих за ІМТ та ОТ, (М $\pm$ m)

Показник	ПЗО	I група n=45	II група n=40	III група n=15	IV група n=20
ІМТ, кг/м ²	$22,4 \pm 0,21$	$35,4 \pm 0,65$ *	$22,8 \pm 0,27$ #	$33,9 \pm 0,40$ *	$21,6 \pm 0,23$ #
ОТ, см., ж	$72,7 \pm 0,69$	$99,6 \pm 1,74$ *	$78,5 \pm 1,43$ *#	$96,8 \pm 1,85$ *	$75,6 \pm 1,09$ *#
ОТ, см., ч	$88,6 \pm 0,50$	$105,4 \pm 2,33$ *	$91,2 \pm 1,67$ *#	$104,9 \pm 4,43$ *	$89,1 \pm 0,91$ #

Примітки: 1.* – різниця достовірна по відношенню до пацієнтів у групі ПЗО;
2. # – різниця достовірна по відношенню до пацієнтів I групи.

При обстеженні у пацієнтів з гіпотиреозом були виявлені клінічні прояви інсулінорезистентного синдрому (ІРС): АГ, ІХС, подагра, неалкогольний стеатогепатоз (НЕСГ) (табл.2.5).

Таблиця 2.5

Клінічні прояви ІРС у хворих з гіпотиреозом

Захворювання	I група n=45		II група n=40		III група n=15		IV група n=20		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
АГ	39	86,7	27	67,5	13	86,7	14	70,0	>0,05
ІХС	16	35,6	11	27,5	5	33,3	8	40,0	>0,05
Подагра	5	20,0	4	18,2	2	25,0	2	15,4	>0,05
НЕСГ	20	44,4	11	27,5	2	13,3	2	10,0	<0,05

Примітки: 1. % – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі;
2. p – різниця показників між групами порівняння (за критерієм χ^2).

В I групі АГ мали 39 пацієнтів (86,7%), ІХС - 16 осіб (35,6%), подагра виявлена у 5 чоловіків (20,0% чоловіків), НЕСГ в 20 обстежених (44,4%).

В II групі АГ виявлена в 27 осіб (67,5%), ІХС в 11 пацієнтів (27,5%), подагра - в 4-х чоловіків (18,2% чоловіків), НЕСГ в 11 обстежених (27,5%).

Серед хворих III групи АГ була підтверджена в 13 осіб (86,7%), ІХС в 5 пацієнтів (33,3%), подагра в 2-х чоловіків (25,0% чоловіків), НЕСГ в 2-х осіб (13,3%).

В IV групі АГ діагностовано в 14 пацієнтів (70,0%), ІХС в 8 хворих (40,0%), 2 осіб мали подагру (15,4% чоловіків), НЕСГ - 2 обстежених (10,0%).

В пацієнтів всіх груп був визначений ризик серцево-судинних захворювань за системою SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation – Систематична Оцінка Коронарного Ризику), яка базується на даних ряду останніх європейських багатоцентрових досліджень і враховує всі варіанти фатальних атеросклеротичних кінцевих точок, тобто фатальних серцево-судинних подій за 10-ти річний період. Ризик підраховувався для кожного пацієнта за допомогою діаграми з урахуванням статі, віку, паління, САТ, рівня загального холестерину. Індекс SCORE < 5 % визначений як показник низького ризику серцево-судинних захворювань, 5-10% - середнього, >10% - високого ризику серцево-судинних подій.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спирались на Постанову МОЗ України № 58 від 24 травня 2001 р. державної санітарно-епідеміологічної служби «Про запровадження першочергових заходів подолання йодної недостатності у населення України»; Постанову Кабінету Міністрів України № 1418 від 26 вересня 2002 р. «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення»; Законопроект №1110 від 06.07.2006р. «Про попередження станів і захворювань, спричинених йодною недостатністю», на Алгоритми діагностики та лікування в клінічній ендокринології, розроблені співробітниками ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України» за редакцією професора Караченцева Ю. І. та професора Хижняк О. О., затверджені Вченою Радою 11 квітня 2011 року, протокол № 5, а також керуючись положеннями наказу МОЗ України № 507 від 28.12.2002 року «Про затвердження нормативів

надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги».

Окрім того, в роботі використані постанови Методичних рекомендацій Асоціації кардіологів України, Київ-2012, щодо діагностики, профілактики та лікування дисліпідемії. Застосовано алгоритм діагностики порушень вуглеводного обміну згідно прийнятих критеріїв діагностики та класифікації порушень вуглеводного обміну.

Критеріями включення хворих у дослідження були: діагноз явного та субклінічного гіпотиреозу у поєднанні з ожирінням та без надлишку маси тіла, згода пацієнта.

Критерії виключення при проведенні дослідження: аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет, активні захворювання печінки або підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові більше ніж у 3 рази, хронічний алкоголізм, інфекційні захворювання, міопатія, вагітність, період годування груддю, порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); стан гіпоксії, або загроза його, наявність у хворих нейропсихічної патології, непереносимість пацієнтами препаратів, що застосовуватимуться в дослідженні, відмова від участі в дослідженні.

Враховуючи доведений на етапі обстеження пацієнтів стан ІР у хворих з гіпотиреозом, для детального вивчення клініко-функціонального впливу чинників ІРС, для уточнення диференційованої важливості ожиріння у формуванні цього синдрому, а також враховуючи найбільш виражену ІР у пацієнтів з ЯГ та ожирінням, задля достовірності очікуваних результатів, в етапі застосування досліджуваних препаратів, приймали участь пацієнти з ЯГ та ожирінням ($n=45$).

Для вивчення впливу досліджуваного препарату на перебіг захворювання обстежені були поділені на групи.

Контрольна група (23 особи) представлена пацієнтами, які отримували базову терапію лівотироксином та калію йодидом. В групі порівняння (22 особи) хворі приймали комбіновану терапію лівотироксином, калію йодидом і метформіном (табл. 2.6).

Досліджувані групи були однорідні за віком, статтю, важкістю захворювання.

Таблиця 2.6

Розподіл хворих на групи в залежності від призначеного лікування

Хворі з явним гіпотиреозом та ожирінням, n = 45	
Група I Базова терапія Лівотироксин + калію йодид n = 23	Група II Комбінована терапія Базова терапія + метформін n = 22

Примітка: 1. n – абсолютна кількість хворих;

В якості базової терапії гіпотиреозу використовували L-тироксин і йодид – Фармак.

L-тироксин препарат з групи тиреотропних засобів (лівотироксин, «Фармак», Україна), реєстраційне посвідчення №UA/2551/01/03 від 18.11.2014 по 18.11.2019, таб. 100мкг. 1 р/добу, за 30 хв. перед сніданком. Доза лівотироксину коливалась від 50 до 200 мкг/добу (залежно від важкості гіпотиреозу), середня доза препарату 82,6 мкг/добу.

Йодид - Фармак (калію йодид, «Фармак», Україна, табл. 200 мкг реєстраційне посвідчення № UA/6821/01/01 від 26.07.2012 до 26.07.2017), по 1 таб. 1р/д всередину, для повноцінної йодопрофілактики в ендемічній зоні Прикарпатського регіону.

Препарат дослідження, з огляду на доведену інсулінорезистентність при гіпотиреозі – Діаформін, група бігуанідів (метформін, «Фармак», Україна, реєстраційне посвідчення №UA/2508/01/01 від 07.12.2012 по 07.12.2017) таб. 850 мг. 1р./добу, всередину, після вечері.

Препарати супутньої терапії, диференційовано, згідно показів: статини (згідно протоколу), діуретики, гіпотензивні, метаболічна серцева терапія та інші призначення відповідно до наявної супутньої патології.

Окрім того, пацієнтам з ожирінням було призначено гіпокалорійну дієту № 8 (для чоловіків 1500 ккал./добу, для жінок - 1300 ккал./ добу).

Згідно протоколу дослідження, проводили вивчення клінічних, інструментальних і лабораторних показників до лікування та в певні визначені терміни, відповідно до плану обстеження пацієнтів.

Так, показники вуглеводного обміну (HbA1C%, глікемія натще, постпрандіальна глікемія), функції гепатобіліарної системи (АсАТ, АлАТ, загальний білірубін), компенсації гіпотиреозу за рівнем ТТГ, Т3 (вільн.), Т4(вільн.) та антропометричні дані (ІМТ, ОТ) оцінювали до лікування, через 3 міс. та через 6 міс. терапії. Рівні ендogenous інсуліну, прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6), адипонектину, СРБ індекс НОМА ІR, індекс Саго, показники ліпідного обміну (рівні ЗХ, ТГ, ХС ЛПВГ, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ), загальних аналізів крові і сечі визначалися до лікування та через 6 міс., в ці ж терміни розраховували індекс SCORE. Рівень антитіл до тиропероксидази (АТТПО) визначався одноразово, на етапі відбору пацієнтів.

Визначення йодурії проводили одноразово, на етапі обстеження, для оцінки йодного забезпечення пацієнтів з гіпотиреозом, які проживають в різних регіонах Прикарпаття.

УЗД ОЧП та ЩЗ, ЕКГ проводили до лікування та через 6 місяців терапії.

Проводили оцінку основних симптомів гіпотиреозу: сонливість, швидка втома, погіршення пам'яті, запаморочення, біль в серці, гіпертензія до лікування та через 6 міс. за системою оцінки вираженості симптомів: + симптом слабо виражений, ++ виражений, +++ значно виражений.

В кінці дослідження, пацієнти, які отримували метформін, визначали заключну оцінку ефективності та сприймання препарату: "1" - дуже добра, "2" - добра, "3" - помірна, "4 - низька", "5" - незадовільна.

Також до лікування визначали показники, що характеризують якість життя пацієнтів, а після курсу терапії оцінювали динаміку змін за дослідницький період за шкалою оцінки якості життя EURO QOL 5D.

За отриманими даними обстежених пацієнтів доведено зниження якості життя у всіх групах хворих, зокрема найбільше знижені показники виявлені в І

групі осіб, дещо кращі показники в II групі, а найменш негативно оцінили якість свого життя пацієнти із СГ без ожиріння (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Оцінка якості життя обстежених хворих (EURO QOL 5D) (M±m)

Показники в балах (EURO QOL 5D)	Група I n =45	Група II n =40	Група III n =15	Група IV n =20
Рухливість	0,87±0,15	0,53±0,14	0,40±0,13*	0,25±0,10*
Самообслуговування	0,60±0,08	0,28±0,07*	0,40±0,13	0,05±0,05*
Повсякденна активність	0,71±0,07	0,70±0,07	0,47±0,13	0,10±0,07*
Біль/дискомфорт/задишка	0,73±0,07	0,45±0,08*	0,40±0,13*	0,10±0,07*
Занепокоєння /депресія	0,76±0,06	0,70±0,07	0,27±0,11*	0,15±0,08*

Примітка: 1.* – різниця вірогідна по відношенню до I групи (p<0,05).

Використання простої та зручної анкети оцінки якості життя пацієнтів з гіпотиреозом, дозволяє оцінити перебіг хвороби та її вплив на соціальні функції людини, а також допомагає провести аналіз ефективності лікувальних схем, особливо при тривалому призначенні однотипного лікування.

Оцінку ефективності та безпечності досліджуваного препарату проводили за його впливом на перебіг гіпотиреозу, ефективність і швидкість досягнення стану компенсації, враховуючи динаміку показників, які характеризують вуглеводний і ліпідний обмін, стан і вираженість ІР, системну імунозапальну активацію, оцінюючи ефективність впливу на ризики розвитку ССП, динаміку перебігу НАСГ, а також за їх впливом на покращення якості життя в періоді після проведеного лікування.

Проведені дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини, відповідно до рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

2.2. Методи обстеження

Дослідження проводилось відповідно до заздалегідь розробленої програми з ретельною оцінкою загальноклінічних, а також спеціальних лабораторних, інструментальних методів обстеження.

Наукова програма обстеження хворих включала наступні методи дослідження:

1. Загальне клінічне обстеження хворих: збір скарг, анамнез хвороби та життя, пальпація щитоподібної залози, антропометричні методи (ріст, маса тіла, ОТ, ІМТ), вимірювання артеріального тиску (АТ).
2. Загальні клінічні аналізи крові та сечі.
3. Глюкозооксидазний метод для визначення показників вуглеводного обміну: глюкоза натще, постпрандіальна глікемія (в капілярній крові), глюкозо-толерантний тест
4. Метод іонообмінної хроматографії для визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).
5. Біохімічні методи для визначення ліпідного спектру крові, рівня С-реактивного білка (СРБ), дослідження функції печінки: активність ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), рівня загального білірубіну.
6. Імуноферментні дослідження: визначення концентрації ендogenous інсуліну (ЕІ), тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4вільн.), вільного трийодтироніну (Т3вільн.), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТТПО), адипонектину, інтерлейкіну - 6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин- α (TNF- α).
7. Визначення йодурії у разових порціях сечі реакцією Sandell-Kolthoff за методом Dunn et al.
8. Інструментальні методи дослідження: електрокардіограма, УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози.
9. Статистичні методи дослідження: варіаційно-статистичний аналіз для оцінки ступеня достовірності результатів за допомогою персонального

комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel.

Загально-клінічне обстеження хворих проводилось на базі Івано-Франківської обласної клінічної лікарні (стаціонарне ендокринологічне відділення, поліклінічне відділення ендокринологічного диспансеру в ОКЛ).

З метою оцінки ожиріння визначали ряд антропометричних показників: зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ. Наявність та ступінь ожиріння оцінювали за ІМТ: $ІМТ = (маса\ тіла\ (кг) / (зріст\ (м^2)))$.

Дотримувались класифікації ступенів ожиріння: I ступінь – $ІМТ = 30,0 - 34,9\ кг/м^2$, II ступінь – $ІМТ = 35,0 - 39,9\ кг/м^2$, III ступінь – $ІМТ > 40,0\ кг/м^2$. Для визначення ОТ використовували гнучку сантиметрову стрічку. ОТ вимірювали на середині відстані між пупком та мечоподібним відростком. Для оцінки типу розподілу жирової тканини, а саме визначення абдомінального ожиріння, використовували критерії МС міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF, 2005), згідно з якими збільшення $ОТ > 94\ см.$ у чоловіків та $> 80\ см.$ у жінок вважається ознакою абдомінального ожиріння.

Вимірювання АТ проводили ртутним сфігмоманометром у спокійному стані після 5-хвилинного відпочинку вранці між восьмою та десятою годинами відповідно до Рекомендацій української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Реєстрацію систолічного та діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи проводили на одній і тій же руці два рази з інтервалом у дві хвилини, якщо величина АТ не різнилась більше як на 5 мм. рт. ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами проводили третє вимірювання та обчислювали середнє значення з двох або трьох послідовних вимірювань.

Визначення глюкози крові натще та постпрандіальної глікемії (через 2 години після прийому їжі) проводилося за допомогою автоматичного аналізатора АГКМ-01 (Кверті-Мед», Україна) глюкозооксидазним методом. Глікозилований гемоглобін визначали методом іонообмінної хроматографії, з

допомогою аналізатора BIO-RAD D-10, реактиви фірми BIO-RAD (США).

Імуноферментні дослідження проведені в акредитованій міжкафедральній науково-практичній імуноферментній лабораторії на базі кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є. М. Нейка ІФНМУ (зав. кафедри – д. мед. н, професор Яцишин Р. І.) (свідоцтво про атестацію № 020/12 видане 12.12.2012 року) за консультативної допомоги старшого лаборанта Козоріз Т. Б.

Імунореактивний інсулін (ІРІ), інтерлейкін – 6 (ІЛ-6), адипонектин (А-Н), туморнекротичний фактор- α (TNF- α) визначалися методом імуноферментного аналізу на автоматичному аналізаторі Stat fax 303 + (США), реактиви для визначення ІРІ фірми DRG (США), ІЛ-6 фірми Bender Med System (Австрія), А-Н визначався реактивами фірми Bio Vendor Human Adiponectin (Чехія), TNF- α реактивами фірми Diaclone (Франція). Визначення концентрації гормонів ЩЗ проводили методом імуноферментного аналізу, на автоматичному аналізаторі Stat fax 303 + (США), набором реактивів «Диагностические системы» (Росія). Антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТТПО) визначали набором реактивів Orgentec (Німеччина).

Біохімічні аналізи крові проводились в біохімічній лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України (лабораторія акредитована на термін 09 вересня 2014 року - 08 вересня 2019 року, серія ІМЛ, № 001272).

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) та високої густини (ЛПВГ). Рівень ХС, ТГ, ЛПВГ у сироватці крові визначали автоматичним аналізатором Humma Star 600 (Німеччина) ферментативним методом. ЗХ і ТГ з допомогою реактивів фірми Cormay (Польща), а ЛПВГ з допомогою реактивів фірми Діакон – ДС.

Нормами показників ліпідограми, згідно реактивів, які використовувалися, вважали: ХС 3,2 – 5,2 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВГ > 1,3 ммоль/л (для жінок), > 1,1 ммоль/л (для чоловіків).

Рівень ЛПДНГ, ЛПНГ та коефіцієнт атерогенності (КА) вираховували за алгоритмом діагностики дисліпопротеїдемії, за допомогою математичної формули W. T. Friedwald: $\text{ХС ЛПНГ} = 3\text{ХС} - [\text{ХС ЛПВГ} + (\text{ТГ} / 2,2)]$. Рівень ЛПДНГ у крові обчислювали шляхом застосування математичної формули: $\text{ЛПДНГ} = \text{ТГ} / 2,2$ ммоль/л. За норму ХС ЛПНГ вважали рівень $< 2,6$ ммоль/л. Розраховували також КА за формулою: $\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ЛПВГ}) / \text{ЛПВГ}$.

Визначення загального білірубіну проводилось на автоматичному аналізаторі Huma Star 600 за загальноприйнятою модифікованою методикою, метод з діазореактивом (DPD).

Визначення рівнів аспартат-амінотрансферази (АсАТ) і аланін-амінотрансферази (АлАТ), рівня загального білірубіну проводилось на автоматичному аналізаторі Huma Star 600 кінетичним методом (IFCC), з використанням реактивів фірми Human (Німеччина).

С-реактивний білок визначали біохімічним методом на автоматичному аналізаторі Huma Star 600, використовуючи принцип латексної аглютинації.

Визначення концентрації йоду в сечі проводилося методом «сліпого», закритого рандомізованого дослідження у разових порціях сечі згідно з реакцією Sandell-Kolthoff за методом Dunn et al. в лабораторії відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. Комісаренка В. П.» НАМН України, м. Київ., свідоцтво про атестацію видане на термін 06.12.2013 - 05.12.2016 № ПТ-429/13. (керівник – професор Кравченко В. І.). Результати вмісту йоду в сечі представлені в мкг/л. У реакції Sandell-Kolthoff іонізований йод каталізує відновлення чотиривалентного іона церію до тривалентного з одночасним окисненням миш'яку. Комплекс сірчаноокислого амонію з чотиривалентним церієм має жовте забарвлення, тоді як відновлений комплекс є безколірний. Швидкість зникнення жовтого забарвлення пропорційна кількості присутнього в пробі йоду.

Згідно з епідеміологічними критеріями, визначеними ВООЗ/ ЮНІСЕФ/ ICCIDD, при медіані йодурії менше ніж 20 мкг/л споживання йоду вважають

недостатнім, а дефіцит йоду важким; при медіані йодурії 20-49 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду помірним; при медіані йодурії 50-99 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду слабким. Якщо медіана перевищує 100 мкг на літр, то це засвідчує відсутність дефіциту йоду у певній популяції. При медіані йодурії 100-199 мкг/л споживання йоду вважають нормальним та забезпеченість йодом оптимальною; при медіані йодурії 200-299 мкг/л споживання йоду вважають більшим від потрібного, а забезпеченість йодом може становити незначний ризик надмірного споживання для всього населення; при медіані йодурії більше або рівне 300 мкг/л споживання йоду вважають надмірним, існує небезпека негативних наслідків для здоров'я (йод-індукованого гіпертиреозу, аутоімунних захворювань щитоподібної залози) [157].

Нами використовувались також епідеміологічні критерії для оцінки забезпеченості йодом [63]. З метою оцінки важкості йодного дефіциту використовували рекомендації, визначені ВООЗ / ЮНІСЕФ / ICCIDD: частота зоба за даними пальпаторного обстеження і тиреомегалії за даними УЗД, медіана екскреції йоду з сечею, рівень ТТГ.

Функціональні дослідження пацієнтів проведені у відділенні функціональної діагностики Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Електрокардіографія хворим проводилась з використанням апарату електрокардіограф Юкард (Україна) в кабінеті функціональної діагностики Івано-Франківської ОКЛ. Визначення розмірів та структури ЩЗ проводилось з використанням ультразвукового діагностичного апарату Logiq Booq XR (GE) з датчиком 7,5 МГц. в кабінеті ультразвукової діагностики ендокринологічного диспансеру поліклініки Івано-Франківської ОКЛ. Об'єм кожної частки розраховували за формулою (Brunn J., 1986): Об'єм = (довжина x ширина x товщина) x 0,479; де 0,479—коефіцієнт поправки на еліпсоїдність. УЗД щитоподібної залози оцінювали згідно з міжнародними нормативами при використанні УЗД у дорослих осіб. Зоб діагностували, якщо об'єм щитоподібної залози у жінок перевищує 15см³, а у чоловіків - 18 см³.

Пальпаторне обстеження щитоподібної залози проводилось з оцінкою розмірів за класифікацією ВООЗ, 2001 року [255]. Обстеження органів черевної порожнини (ОЧП) проводили з використанням ультразвукового діагностичного апарату Logiq Booq XP (GE). Оцінку ступеня стеатозу печінки здійснювали за класифікацією С.С. Бацкова (1995).

Варіаційно-статистичний аналіз для оцінки ступеня достовірності результатів проводився за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-8 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу.

Кількісні дані перевірили на тип розподілу. У більшості він відповідав нормальному закону розподілу даних. Тому для представлення даних використали середню арифметичну величину M та середню похибку середньої арифметичної m , число варіанта (n), а достовірність різниці двох середніх арифметичних визначали за t -критерієм Ст'юдента. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона (r_{xy}).

Для порівняння достовірності різниці між групами дослідження щодо виникнення клінічних симптомів та фізикальних змін використовувався критерій χ^2 .

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА СТУПЕНЯ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ В РЕГІОНАХ УКРАЇНСЬКИХ КАРПАТ

3.1. Критерії важкості йодного дефіциту у Карпатському регіоні

У розділі наведені критерії важкості йодного дефіциту у Карпатському регіоні, вивчення особливостей структури тиреоїдної патології у хворих на гіпотиреоз в різних клімато-географічних зонах Українських Карпат.

Західний регіон України, що представлений різними клімато-географічними зонами (гори, передгір'я, рівнини), вважається найбільшим ендемічним регіоном щодо зобу.

Пацієнти, які обстежувалися, проживають в різних географічних ярусах Українських Карпат: високогірному (Косівський, Верховинський райони), рівнинному (Калуський, Галицький, Долинський, м. Івано-Франківськ), передгірному (Коломийський, Богородчанський, Надвірнянський, Рожнятівський, Снятинський).

З метою оцінки важкості ЙДЗ використовували рекомендації, визначені ВООЗ / ЮНІСЕФ / ICCIDD [117].

Для аналізу виявлених змін використано оцінку клінічних та лабораторних параметрів йододефіциту [255].

Збір клініко-епідеміологічних даних із візуально-мануальним визначенням ступеня збільшення щитоподібної залози, проведений у 120 хворих на гіпотиреоз. Метод пальпації дозволив оцінити розміри ЩЗ, ступінь її збільшення та наявність вузлів. Для виявлення ознак йододефіциту проводилось визначення структури і розмірів ЩЗ з допомогою УЗД. Крім того, цінність УЗД була в тому, щоб виявити наявність у пацієнтів з гіпотиреозом аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), який є одним з критеріїв виключення в нашому

дослідженні. Зіставлення даних ультразвукових і пальпаторних досліджень показало в цілому добре узгодження. Ступінь збільшення ЩЗ визначали згідно з класифікацією ВООЗ.

З метою визначення та оцінки ступеню йододефіциту проводилось визначення йодурії в сечі із розрахунком медіани йодурії. Для обстеження пацієнти були відібрані рандомізованим методом, проведено аналіз 90 зразків сечі, обстежена рівна кількість хворих із різних клімато-географічних регіонів, по 30 осіб, які проживають в рівнинному, передгірному та високогірному ярусах Українських Карпат (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Медіана йодурії у пацієнтів з первинним гіпотиреозом, (M±m)

Показники	рівнинний регіон	передгірний регіон	високогір ний регіон	усі обстежені
Кількість обстежених	30	30	30	90
Медіана йодурії, мкг/л	179,17±4,57	119,44±6,55 *	83,08±6,71 *	126,04±5,40

Примітки:

1. * – різниця вірогідна по відношенню до показників групи в рівнинному регіоні ($p < 0,05$);
2. достовірність різниці розподілу концентрації йоду за територіями спостереження за критерієм χ^2 – $p < 0,001$

Медіана йодурії загалом по регіону становила 126,04±5,40 мкг/л.; в високогірному регіоні 83,08±6,71 мкг/л., в рівнинному регіоні 179,17±4,57 мкг/л., а в жителів передгірного ярусу Українських Карпат 119,44±6,55 мкг/л. За отриманими результатами в високогірному регіоні виявлений йододефіцит легкого ступеню, в рівнинному і передгірному регіонах йододефіциту не виявлено, що пояснюється ефективною йодопрофілактикою в цій місцевості.

Оцінка значень медіани йодурії проводилась відповідно до епідеміологічних критеріїв, визначених ВООЗ / ЮНІСЕФ / ICCIDD [157].

Проведений аналіз частотного розподілу концентрації йоду в сечі у хворих з гіпотиреозом в різних регіонах Прикарпаття, який підтверджує

наявність найбільш низьких значень йодурії в жителів високогірного регіону (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Частотний розподіл показників йодурії в хворих з первинним гіпотиреозом різних регіонів

Показники	рівнинний регіон	передгірний регіон	високогірний регіон	усі обстежені
Кількість обстежених	30	30	30	90
Кількість зразків сечі (в %) з концентрацією йоду:				
>100 мкг/л	30 (100%)	22 (73,3%)	14 (46,7%)	66(73,3%)
50-99 мкг/л	0	5 (16,7%)	11 (36,7%)	16 (17,8%)
20-49 мкг/л	0	3 (10%)	4 (13,3%)	7 (7,8%)
<20 мкг/л	0	0	1(3,3%)	1 (1,1%)

Примітка: 1. достовірність різниці розподілу концентрації йоду за територіями спостереження за критерієм χ^2 – $p < 0,001$

Проведено порівняння рівнів йодурії в групах пацієнтів незалежно від регіону проживання (рис.3.1). Як демонструють дані рис. 3.1, середні показники в групах обстежених хворих вказують на добре забезпечення йодом, що не відповідає справжній достовірній картині, яка висвітлена в аналізі медіани йодурії у пацієнтів з гіпотиреозом в окремих ярусах Українських Карпат.

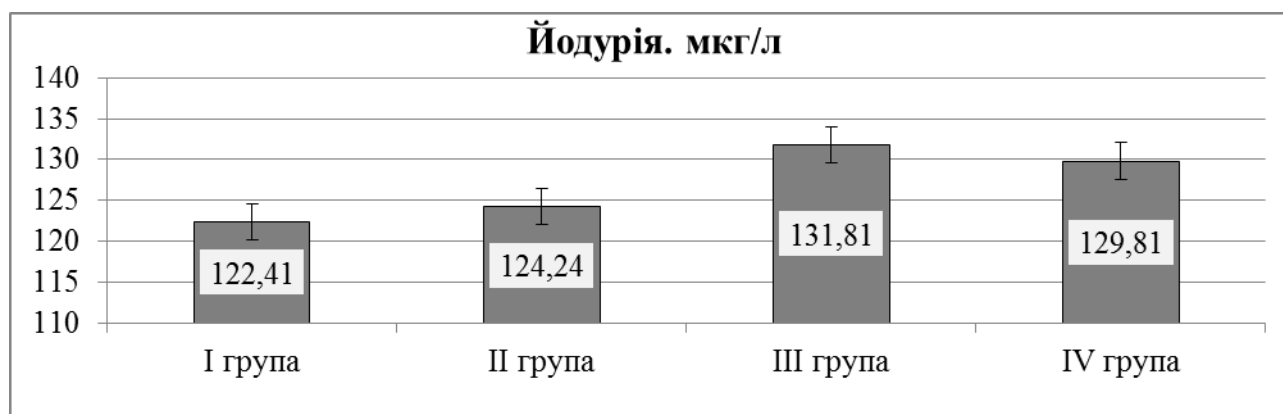


Рис. 3.1. Показники йодурії у пацієнтів з первинним гіпотиреозом

Примітка: 1.* – достовірність різниці розподілу йодурії між групами $p < 0,001$

За даними, отриманими при ультрасонографічному обстеженні ЩЗ, вираховували об'єм кожної частки і зіставляли з рекомендованими нормативами об'ємів ЩЗ. Діагностичну цінність методу пальпації у вимірюванні розмірів ЩЗ визначали ретроспективно, зіставляючи результати з даними УЗД. В обстежених нами пацієнтів з гіпотиреозом виявлено гіпертрофію ЩЗ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Структурна характеристика ЩЗ у пацієнтів з первинним гіпотиреозом

Ступінь зобу	I група n=45		II група n=40		III група n=15		IV група n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
О ст.	31	69,0	29	72,5	11	73,3	15	75,0
I ст. (IA + IB ст.)	12	26,6	8	20,0	3	20,0	5	25,0
II ст.	2	4,4	2	5,0	1	6,7	0	0,0
III ст.	0	0	1	2,5	0	0	0	0
Зоб всього	14	31,0	11	27,5	4	26,7	5	25,0

Примітка: 1.% – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі.

В I групі, зоб виявлений в 14 осіб (31,0%), з них I ст. в 12 пацієнтів (26,6%), II ст. – в 2-х хворих (4,4%). В II групі зоб діагностований в 11 осіб (27,5%), з них I ст. - в 8 пацієнтів (20,0%), II ст. - в 2-х пацієнтів (5,0%), III ст. - в 1-го хворого (2,5%). Серед хворих III групи зоб мали 4 особи (26,7%), з них I ст. - 3 пацієнти (20,0%), II ст. - 1 пацієнт (6,7%). В IV групі в 5 осіб (25,0%) виявлений зоб I ст.

Загалом частота зобу у пацієнтів, які обстежені – 28,33%. Наявність гіпертрофії ЩЗ позитивно корелює з показниками йодурії, що підтверджує йододефіцитний стан та його етіологічну роль в пацієнтів з гіпотиреозом.

3. 2. Функціональний стан щитоподібної залози у хворих на гіпотиреоз у Карпатському регіоні

У обстежених пацієнтів всіх груп гіпотиреоз був некомпенсований, що підтверджено відповідними лабораторними показниками (табл. 3.4).

Таблиця 3. 4

Функціональна характеристика ЩЗ у хворих з гіпотиреозом ($M \pm m$)

Показник	ПЗО	I група n=45	II група n=40	III група n=15	IV група n=20
ТТГ, мкМО/мл	2,08±0,16	16,68±0,73 *	12,74±0,40 */#	7,25±0,32 */#	6,49±0,34 */#
Т3 (вільн.) пг/мл	4,54±0,09	2,27±0,10 *	1,99±0,11 *	4,39±0,29 #	5,43±0,36 */#
Т4 (вільн.) пмоль/л	16,05±0,93	7,59±0,24 *	6,72±0,30 */#	14,54±0,80 #	16,20±0,71 #

Примітки: 1.* – різниця вірогідна по відношенню до показників ПЗО ($p < 0,05$);

2. # – різниця вірогідна по відношенню до показників хворих I групи ($p < 0,05$).

При нормальному показнику ТТГ 0,23-3,4 мкМО/мл (відповідно до набору реактивів, які використовувались), рівні ТТГ у хворих всіх груп були достовірно вищі від значень ПЗО ($p < 0,05$); визначені в межах 16,68±0,73 мкМО/мл в I групі, 12,74±0,40 мкМО/мл в II групі, 7,25±0,32 мкМО/мл в III групі, 6,49±0,34 мкМО/мл в пацієнтів IV групи. В хворих II, III і IV груп рівні ТТГ були достовірно нижчими від значень в I групі ($p < 0,05$).

Рівні Т3 (вільн.) в хворих з ЯГ до лікування були визначені в межах 2,27±0,10 пг/мл в пацієнтів I групи, 1,99±0,11 пг/мл в II групі. В обстежених із СГ рівні трийодтироніну визначені в межах 4,39±0,29 пг/мл в III групі, 5,43±0,36 пг/мл в хворих IV групи. Лише в пацієнтів з ЯГ обох груп рівні Т3 (вільн.) були достовірно нижчі, аніж в ПЗО ($p < 0,05$).

Рівні Т4 (вільн.) в пацієнтів з ЯГ обох груп були знижені у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). Середні значення тетраодтироніну визначені в I групі 7,59±0,24 пмоль/л, в II групі 6,72±0,30 пмоль/л. В пацієнтів з СГ III і IV груп рівні

T4(вільн.) визначені в межах $14,54 \pm 0,80$ пмоль/л і $16,20 \pm 0,71$ пмоль/л відповідно, були наближені до значень ПЗО ($p > 0,05$). В хворих II, III і IV груп рівні T4 (вільн.) були достовірно вищими від значень в I групі ($p < 0,05$) (табл.3.3).

Рівні гормонів ЩЗ T3 (вільн.) і T4 (вільн.) в пацієнтів III і IV груп відповідали показникам норми, при підвищеному ТТГ до 10 мкМО/мл, що підтверджує діагноз субклінічного гіпотиреозу. Нормальні показники T3 (вільн), відповідно до набору реактивів, які використовувались, 2,5-7,5 пг/мл, T4 (вільн) 10,0-23,2 пмоль/л.

Одноразово, на етапі відбору пацієнтів, проводилося визначення рівня антитіл до тиропероксидази (АТТПО), для виключення АІТ, при виявленні якого пацієнти не залучалися до дослідження.

Виявлений зворотній кореляційний зв'язок середньої сили ТТГ з T4 (вільн.) ($r = -0,6831$, $p = 0,0001$) і T3 (вільн.) ($r = -0,5816$, $p = 0,0001$) при явному гіпотиреозі, що пояснюється регуляторним впливом гіпоталамо-гіпофізарної системи. Відсутність позитивної кореляції між ТТГ і периферичними тиреоїдними гормонами у пацієнтів з СГ зумовлена існуванням тривалих адаптивно-компенсаторних фізіологічних процесів при СТД.

Вказані показники функціональної активності ЩЗ та гіпофізу є підтвердженням діагнозу явного та субклінічного гіпотиреозу. Виявлений зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між йодурією та ТТГ у пацієнтів, які проживають у високогірному ярусі Українських Карпат ($r = -0,3123$, $p = 0,0024$) підтверджує значення йододефіциту у виникненні гіпофункції ЩЗ. Наявність зобу позитивно корелює з йододефіцитом.

Отже, для пацієнтів з гіпотиреозом, переважно для жителів високогірного регіону характерна наявність ендемічного зобу (виявленого в 28,33% обстежених).

За медіаною йодурії в пацієнтів, які проживають в високогірному регіоні Прикарпаття, виявлений йододефіцит легкого ступеня, в жителів рівнинного та передгірного регіонів йодне забезпечення достатнє.

Кореляційний аналіз доводить значення йододефіциту у виникненні гіпофункції та гіпертрофії ЩЗ.

Результати дослідження, подані у даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Вацеба Т. С. Взаємозв'язок між інсулінорезистентністю та йодною недостатністю у хворих на первинний гіпотиреоз в Карпатському регіоні. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» / Т. С. Вацеба, Н. В. Скрипник // Івано-Франківськ, 2013. – С.20.
2. Оцінка ступеня йодного дефіциту в Карпатському регіоні. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю « Бабенківські читання » / Н. В. Скрипник, В. І. Болцюрко, Т. С. Вацеба, І. Г.Бабенко, О. М. Дідушко, І. О. Костіцька // Івано-Франківськ, 2015. — С.100.

РОЗДІЛ 4

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ РЕЧОВИН ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ ТА ЇХ РОЛЬ В РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

4.1. порушення вуглеводного обміну та показники інсулінорезистентності у хворих на гіпотиреоз

У цьому розділі подані результати аналізу вуглеводного обміну та ІР у хворих з гіпотиреозом залежно від форми гіпотиреозу та наявності чи відсутності ожиріння.

Згідно критеріїв виключення, хворі з цукровим діабетом не включалися в дослідження, але при обстеженні пацієнтів виявлено осіб з порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету. Гіперглікемія натще (ГГН) виявлена в 15 осіб (12,5%) сумарно в усіх групах. В I групі в 8 осіб (17,8%), в II групі в 6 осіб (15,0%), в III групі підвищення цукру крові натще виявлено в 1 особи (6,7%), а в IV групі ГГН у пацієнтів не виявлено (табл.4.1).

Таблиця 4. 1

Порушення вуглеводного обміну у хворих на гіпотиреоз

Показник	Всього n=120		I група n=45		II група n=40		III група n=15		IV група n=20		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ГГН	15	12,5	8	17,8	6	15,0	1	6,7	0	0,0	>0,05
ПТГ	16	13,3	8	17,8	5	12,5	1	6,7	2	10,0	>0,05

Примітки:

1. % – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі;
2. p – показник достовірності різниці по відношенню до показників I групи.

Порушення толерантності до глюкози (ПТГ) сумарно виявлено в 16 осіб (13,3%) серед всіх обстежених. В I групі - в 8 хворих (17,8%), в II групі - в 5 осіб (12,5 %), в III групі – в 1 пацієнта (6,7 %), в IV групі підвищення рівня глюкози від 7,7 до 11.1 ммоль/л через 2 год. після їжі виявлено в 2-х осіб (10,0 %) (табл.4.1).

Загалом порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету виявлені в 31 особи, що становить 25,8 % всіх обстежених, в переважній більшості вказані зміни виявлені у пацієнтів з ЯГ у 27 осіб, що становить 22,5% всіх хворих.

Переважаюча кількість осіб із виявленою ГГН та ПТГ в I групі доводить залежність порушень вуглеводного обміну від ІМТ, а дещо менша, але друга по частоті кількість змінених рівнів глікемії виявлена в II групі у пацієнтів без ожиріння, вказує на зв'язок порушень вуглеводного обміну з вираженістю гіпофункції ЩЗ, в даному випадку без впливу ожиріння.

Показники середніх значень постпрандіальної глікемії в хворих усіх груп достовірно не відрізнялися від значень ПЗО. Рівень ГН в пацієнтів IV групи був достовірно нижчим, аніж в групі контролю ($p < 0,05$). Рівень HbA1c в хворих I групи був достовірно вищим, аніж в групі ПЗО ($p < 0,05$) (табл.4.2) (рис. 4.1).

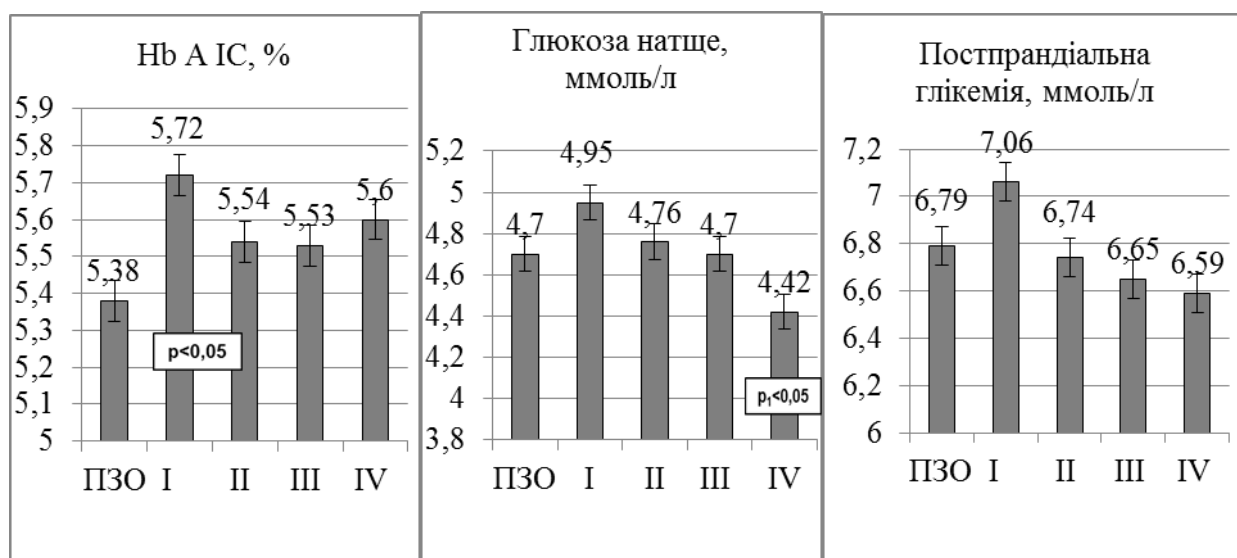


Рис. 4.1. Показники HbA1c, глюкози натще, постпрандіальної глікемії у пацієнтів з гіпотиреозом

Примітки: 1. p- достовірність середніх значень у порівнянні з ПЗО;

2. p₁-достовірність середніх значень у порівнянні з I групою.

Отже, незважаючи на відповідність середніх показників вуглеводного обміну значенням ПЗО, нами встановлено, що пацієнтам з гіпотиреозом притаманні порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету, такі як гіперглікемія натще та порушена толерантність до глюкози; в переважній більшості вказані зміни стосуються хворих з явним гіпотиреозом в поєднанні з ожирінням.

З метою оцінки ІР визначався індекс НОМА ІР, для розрахунку якого досліджували рівень ендogenous інсуліну (ЕІ) крові (табл.4.2).

Таблиця 4.2

**Показники вуглеводного обміну та ІР у хворих на первинний гіпотиреоз,
(M±m)**

Показник	ПЗО n=15	I група n=45	II група n=40	III група n=15	IV група n=20
ГН, ммоль/л	4,70±0,097	4,95±0,11	4,76±0,13	4,70±0,16	4,42±0,13 #
ППГ, ммоль/л	6,79±0,13	7,06±0,11	6,74±0,15	6,65±0,27	6,59±0,19
Нь А ІС, %	5,38±0,11	5,72±0,09*	5,54±0,11	5,53±0,14	5,60±0,10
ІМТ, кг/м ²	22,4±0,20	35,4±0,59 *	22,8±0,26 #	33,5±0,47 */#	21,6±0,23 */#
ОТ,см, ж	72,9±0,62	99,8±1,64 *	78,8±0,96 */#	96,4±1,01 *	75,6±1,00 */#
ч	88,6±0,57	105,2±1,75 *	91,2±1,67 #	104,2±3,11 *	89,1±0,73 #
ЕІ, мкМО/мл	12,22±0,32	39,68±1,77 *	30,90±1,24 */#	28,33±2,61 */#	25,81±1,19 */#
Індекс НОМА ІР	2,52±0,05	8,70± 0,41 *	6,62±0,35 */#	5,83±0,65 */#	5,09±0,29 */#
Індекс Сагo	0,39±0,02	0,14±0,01 *	0,16±0,01 */#	0,19±0,02 */#	0,18±0,01 */#

Примітки: 1.* –різниця вірогідна по відношенню до показників ПЗО (p<0,05);
2.# – різниця вірогідна по відношенню до показників хворих I групи (p<0,05).

Виявлено достовірну гіперінсулінемію в пацієнтів всіх груп: 39,68±1,77 мкМО/мл в хворих I групи; 30,90±1,24 мкМО/мл в обстежених II групи;

28,33±2,61 мкМО/мл в III групі; 25,81±1,19 мкМО/мл в осіб IV групи в порівнянні з ПЗО ($p<0,05$). В групі контролю рівень ЕІ становив 12,22±0,32 мкМО/мл ($p<0,05$). У хворих I групи ЕІ був найвищий і перевищував показник ПЗО в 3 рази ($p<0,05$).

Індекс НОМА ІР виявився підвищеним у хворих всіх груп в порівнянні з ПЗО ($p<0,05$). В групі ПЗО вказаний показник визначений в межах 2,52±0,05. У хворих I групи індекс НОМА ІР мав найбільше значення 8,70±0,41, перевищував рівень ПЗО осіб майже в 3,5 рази; в II групі пацієнтів показник визначений в межах 6,62 ±0,35, у обстежених III групи індекс ІР становив 5,83±0,65, в IV групі 5,09±0,29. Виявлено достовірну різницю значень індексу НОМА ІР та ЕІ в II, III, IV групах у порівнянні з I групою ($p<0,05$) (табл.4.2).

У хворих всіх груп індекс Саго був знижений у 1,5-2,0 рази порівняно із здоровими, достовірно відрізнявся від значень ПЗО в усіх групах обстежених пацієнтів з гіпотиреозом ($p<0,05$). Виявлено достовірну різницю значень індексу Саго в II, III, IV групах у порівнянні з I групою ($p<0,05$) (табл.4.2).

Виявлене при обстеженні пацієнтів підвищення індексів ІР доводить наявність патогенетичних чинників, які негативно впливають на стан чутливості клітин до інсуліну при гіпотиреозі.

Обчислення інших загальноприйнятих індексів ІР, зокрема ІМТ, ОТ вказує на наявність ІР за цими критеріями у групах обстежених хворих з ЯГ та з СГ в поєднанні з ожирінням, а також свідчить про наявність вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$).

З метою пошуку взаємозалежних зв'язків між показниками функції ЩЗ, станом вуглеводного обміну та показниками ІР при гіпотиреозі, проводився кореляційний аналіз за Pearson.

Встановлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між НОМА ІР і ТТГ ($r=0,3369$, $p=0,0136$), прямий кореляційний зв'язок середньої сили між НОМА ІР та ОТ у чоловіків ($r=0,5812$, $p=0,0036$) та жінок ($r=0,5197$, $p=0,0012$), між НОМА ІР та ІМТ ($r=0,5282$, $p=0,00002$), між ТТГ і ЕІ ($r=0,5175$, $p=0,0001$), зворотні зв'язки помірної сили НОМА ІР з Т4 ($r=-0,3527$, $p=0,0139$), ТТГ з

індексом Саго ($r=-0,4133$, $p=0,00003$).

Отримані результати вказують на наявні патогенетичні чинники формування ІР при гіпотиреозі, підкреслюють важливість вісцерального ожиріння в формуванні ІРС.

Гіперінсулінемія при гіпотиреозі є лабораторним індикатором ІР, а її клінічним проявом є порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету, які виявлені в 25,8% пацієнтів, переважно в групах з ЯГ. Залежність збільшення показника НОМА ІР від рівня ТТГ демонструє найбільш виражену ІР при ЯГ, але вказує водночас на наявну ІР у всіх групах пацієнтів.

Таким чином, зміни маркерів ІР (підвищення індексу НОМА-ІР, зниження індексу Саго) у хворих на гіпотиреоз вказують на наявні взаємозалежні зв'язки між гіпофункцією ЩЗ та порушенням чутливості тканин до інсуліну.

4.2. Порушення ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз та їх роль у формуванні синдрому інсулінорезистентності

У цьому розділі подані результати оцінки ліпідного спектру крові та особливостей ліпідного обміну у хворих з гіпотиреозом в залежності від вираженості ІР.

Згідно наведених у таблиці 4.3 даних, встановлено, що в пацієнтів всіх досліджуваних груп рівні атерогенних ліпідів (ЗХ, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ, ТГ) були вірогідно вищі, ніж в групі контролю ($p<0,05$).

Рівень ЗХ у пацієнтів І групи становив $6,59\pm0,11$ ммоль/л, показник перевищував відповідний в групі ПЗО на 44%, в II групі хворих ЗХ становив $5,93\pm0,07$ ммоль/л, перевищував значення в ПЗО на 30%.

В групах пацієнтів із СГ з ожирінням та з нормальним ІМТ рівень ЗХ перевищував значення ПЗО на 37% і на 20% відповідно. Змінені показники в усіх групах достовірно відрізнялися від групи ПЗО, при рівні ЗХ у них $4,55\pm0,06$ ммоль/л ($p<0,05$). Найвищі значення ЗХ виявлені в пацієнтів з ЯГ і з

СГ з надмірною масою тіла, що засвідчує важливість впливу ожиріння на розвиток дисліпідемії.

Достовірне підвищення показника ЗХ в групах обстежених з нормальним ІМТ ($p < 0,05$) у порівнянні із особами контрольної групи доводить, що навіть при відсутності ожиріння некомпенсований гіпотиреоз є причиною атерогенної дисліпідемії, зокрема і в хворих з СГ.

Встановлено вірогідне підвищення рівня ТГ у хворих всіх груп у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). В пацієнтів I групи середнє значення ТГ визначене в межах $4,86 \pm 0,14$ ммоль/л, в II групі $4,26 \pm 0,15$ ммоль/л, в III групі $3,63 \pm 0,19$ ммоль/л, в IV групі $2,13 \pm 0,19$ ммоль/л. Показники ТГ у II, III, IV групах обстежених були достовірно вищими у порівнянні з I групою хворих ($p < 0,05$) (табл. 4.3).

Значення ХС ЛПВГ у пацієнтів всіх груп серед жінок та чоловіків були достовірно нижчими від групи ПЗО ($p < 0,05$). Порівняно кращі показники ХС ЛПВГ виявлені у пацієнтів з СГ обох груп, в жінок III групи і в чоловіків IV групи рівні «корисних ліпідів» були достовірно вищими від I групи ($p < 0,05$), що доводить залежність показників дисліпідемії від форми та важкості гіпотиреозу (табл. 4.3).

Рівні ХС ЛПНГ в пацієнтів всіх груп, як в чоловіків так і в жінок були достовірно вищими від показників ПЗО ($p < 0,05$), перевищували значення в контрольній групі в 1,3-1,6 разів. Найбільш значимі зміни вказаного показника виявлені в групах хворих з ожирінням (табл. 4.3).

Показники ХС ЛПДНГ у пацієнтів всіх груп були достовірно вищими у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Рівні їх в I групі були найвищими і достовірно відрізнялися від значень в II, III, IV групах обстежених хворих з гіпотиреозом ($p < 0,05$) (табл. 4.3).

Виявлено достовірне підвищення рівня КА в усіх групах хворих в порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). Найбільше значення КА в I групі: $6,40 \pm 0,16$ (у жінок), $6,66 \pm 0,25$ (у чоловіків) при відповідному показнику в ПЗО $2,09 \pm 0,03$ (у жінок), $2,12 \pm 0,04$ (у чоловіків). Найбільш високий показник КА в хворих I

групи достовірно відрізнявся від показників в інших групах обстежених ($p<0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники ліпідного обміну у хворих на первинний гіпотиреоз, ($M\pm m$)

Показник	ПЗО n=15	I група n=45	II група n=40	III група n=15	IV група n=20
ЗХ, ммоль/л	4,55±0,06	6,59±0,11 *	5,93±0,07 */#	6,27±0,11 *	5,47±0,10 */#
ТГ, ммоль/л	1,38±0,04	4,86±0,14 *	4,26±0,15 */#	3,63±0,19 */#	2,13±0,19 */#
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,63±0,02	2,21±0,06 *	1,94±0,07 */#	1,65±0,09 */#	0,97±0,08 */#
ХС ЛПВГ, ммоль/л, ж	1,46±0,03	0,87±0,02 *	0,90±0,03 *	0,99±0,05 */#	0,99±0,05 *
Ч	1,48±0,05	0,90±0,02 *	0,90±0,03 *	0,99±0,04 *	1,10±0,06 */#
ХС ЛПНГ, ммоль/л, ж	2,47±0,03	3,34 ±0,15 *	2,96±0,14 *	3,47±0,18 *	3,46±0,15 *
Ч	2,44±0,05	3,69±0,19 *	3,28±0,11 *	3,78±0,16 *	3,50±0,19 *
КА ж	2,09±0,03	6,40±0,16 *	5,61±0,25 */#	5,15±0,28 */#	4,54±0,30 */#
Ч	2,12±0,04	6,66±0,25 *	5,89±0,23 */#	5,64±0,25 */#	4,33±0,40 */#

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна по відношенню до показників ПЗО ($p<0,05$);
2. # – різниця вірогідна по відношенню до показників хворих I групи ($p<0,05$).

Нами встановлені взаємозв'язки між рівнями ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНГ, ХС ЛПНГ, КА і ТТГ, що відображає функціональний стан ЩЗ. Прямі кореляційні зв'язки помірної сили доведені між рівнем ТТГ і ЗХ ($r=0,3758$, $p=0,00004$), ТТГ та ТГ ($r=0,4958$, $p=0,0001$), ТТГ і ХС ЛПДНГ ($r=0,4958$, $p=0,0001$), ТТГ та КА у жінок ($r=0,4655$, $p=0,0002$), і в чоловіків ($r=0,4264$, $p=0,0016$). Виявлений зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між ТТГ і ХС ЛПВГ ($r=-0,4090$, $p=0,0526$).

Проведений аналіз показав наявність прямих кореляційних зв'язків

помірної сили між індексом HOMA IR та 3X ($r=0,3400$, $p=0,0471$), HOMA IR та ТГ ($r=0,3821$, $p=0,0304$), HOMA IR та КА у жінок ($r=0,3005$, $p=0,0449$) і в чоловіків ($r=0,4340$, $p=0,0385$), зворотній зв'язок помірної сили між HOMA IR та ХС ЛПВГ у чоловіків ($r=-0,4090$, $p=0,0526$), між індексом Саго та ТГ виявлений зворотній слабкий зв'язок ($r=-0,2587$, $p=0,0097$).

Найбільш виражену дисліпідемію виявлено в пацієнтів з ЯГ з ожирінням, у чоловіків - більш агресивну.

Отже, нами встановлено, що дисліпідемія є наявною у всіх пацієнтів з некомпенсованим гіпотиреозом; ожиріння не єдиний чинник розвитку дисліпідемії та формування ІР, хоча, безумовно, потенціює і водночас є незалежним фактором її формування, але, в випадку нашого дослідження не завжди обов'язковим. Сам гіпотиреоз із підвищеним рівнем ТТГ веде до дисліпідемії, до порушеної тканинної чутливості до інсуліну, до гіперінсулінемії. Вираженість дисліпідемії зумовлена важкістю гіпотиреозу.

Кореляційний аналіз доводить наявність взаємозалежних зв'язків між функцією ЩЗ, дисліпідемією та індексами ІР.

4.3. Дослідження активності ферментів сироватки крові, що характеризують функцію печінки у хворих на гіпотиреоз в залежності від важкості захворювання та вираженості інсулінорезистентності

В даному розділі представлені результати аналізу функції гепатобіліарної системи за оцінкою показників АлАТ, АсАТ та загального білірубіну, а також враховуючи результати УЗД ОЧП у хворих на гіпотиреоз.

При обстеженні пацієнтів з первинним гіпотиреозом виявлені неоднозначні зміни показників функції печінки. Переважна більшість виявлених порушень стосується пацієнтів з ЯГ, причому як з ожирінням, так і з нормальним ІМТ.

Згідно даних таблиці 4.4, в групі пацієнтів із ЯГ, підвищений рівень загального білірубіну виявлено в 32,9% хворих, а в групі із СГ в 8,6% пацієнтів,

що доводить залежність гіпербілірубінемії від важкості гіпотиреозу. В I групі рівень загального білірубіну перевищував показник норми в 15 пацієнтів (33,3%), в II групі в 13 осіб (32,5%), в III групі в 2-х пацієнтів (13,3%), в IV групі в 1-го хворого (10,0%). Всього серед обстежених нами пацієнтів порушення обміну білірубіну зафіксовано в 31 хворого (25,8%) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Частота порушень функції гепатобіліарної системи у хворих гіпотиреозом
за лабораторними даними (на 100 обстежених)**

Показник	Всього n=120		I група n=45		II група n=40		III група n=15		IV група n=20	
	абс	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загал.білірубін, мкМ/л	31	25,8	15	33,3	13	32,5	2	13,3	1	5,0
АсАТ, од./л	5	4,1	4	8,9	1	2,5	0	0	0	0
АлАТ, од./л	31	25,8	17	37,8	12	30,0	1*	6,7	1*	5,0
Коеф. де Рітіса	29	24,2	16	35,5	12	30,0	1*	6,7	0*	0

Примітки:

1. % – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі;
- 2.* – різниця вірогідна по відношенню до I групи ($p < 0,05$).

Аналізуючи рівні АлАТ і АсАТ, як основних ферментних індикаторів дисфункції печінки із проявом цитолізу, виявлено відносно незначне по частоті підвищення рівня АсАТ у пацієнтів з гіпотиреозом. Лише в 5 пацієнтів з групи ЯГ рівень АсАТ був підвищений, що становить 4,1% всіх обстежених (табл.4.4).

Інші значення отримані при аналізі рівня АлАТ. Лабораторні показники вказують на підвищення значення цього ферменту у 31 пацієнта (25,8%). Виявлено неоднозначне відхилення цього показника в різних групах. Так, в I групі підвищений рівень АлАТ мали 17 пацієнтів (37,8%), в II групі - 12 осіб (30,0%), в III і в IV групах лише в 1-го пацієнта з кожної групи рівень АлАТ перевищував межі норми, що відповідає частоті 6,7% і 5,0% серед хворих зазначених груп (табл.4.4).

В обстежених пацієнтів рівні АлАТ були підвищені помірно, в 1,5-2 рази у порівнянні з групою ПЗО.

Зміна показника коефіцієнта де Рітіса також засвідчує пошкодження печінки у хворих з некомпенсованим первинним гіпотиреозом. В осіб, які мають змінені рівні трансаміназ, значення < 1 виявлено у 32,9 % хворих з ЯГ і в 2,9 % хворих із СГ.

Результати обстеження за даними УЗД доводять наявність структурних змін печінки та жовчного міхура в пацієнтів з гіпотиреозом (рис.4.2).

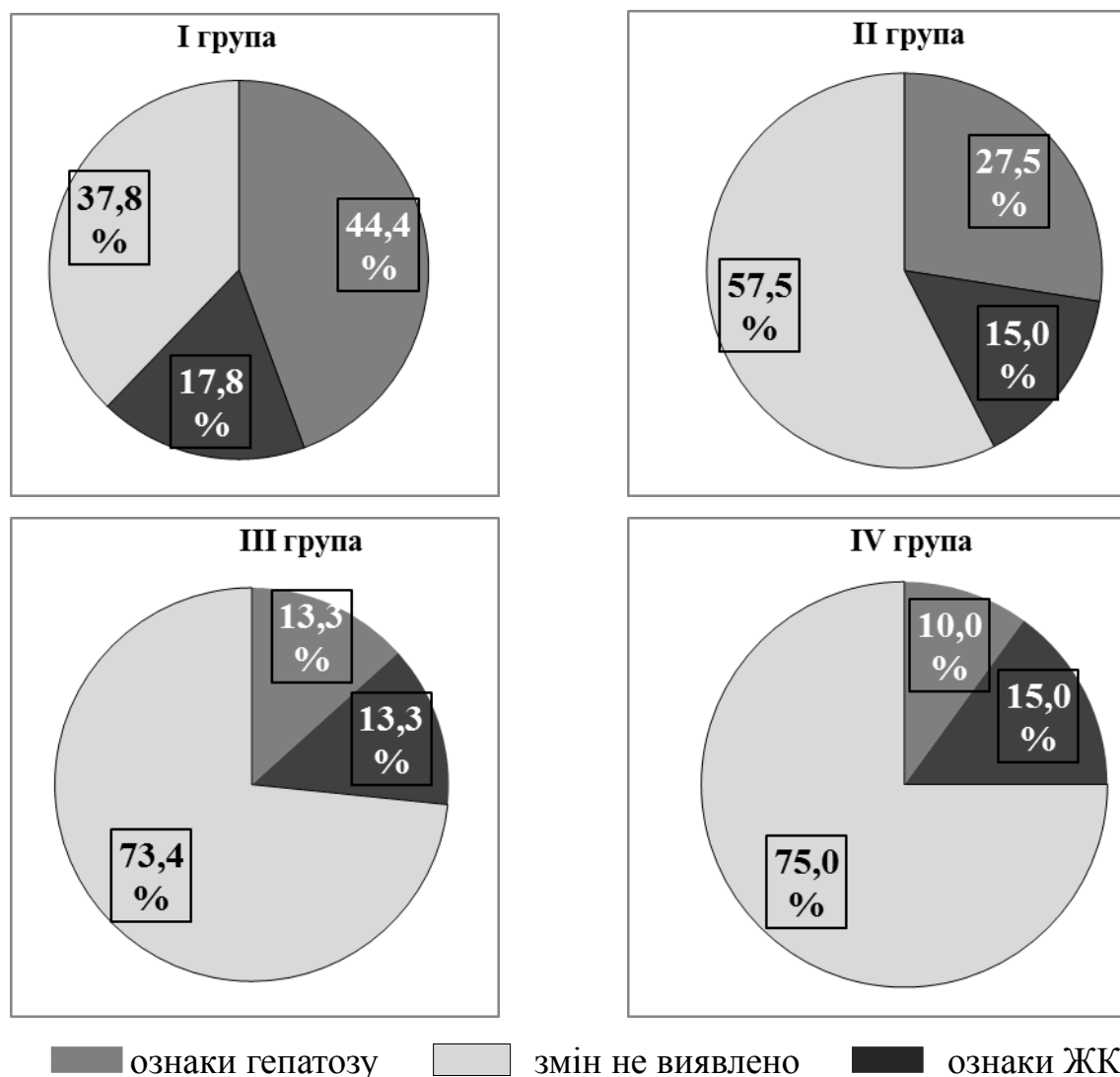


Рис.4.2 Частота гепатозу і ЖКХ у пацієнтів з гіпотиреозом за даними УЗД
Примітка: 1. % – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі.

Ознаки гепатозу виявлені в 35 осіб, що становить 29,2% всіх пацієнтів. Переважна більшість виявлених змін стосується хворих з ЯГ, що відповідає

44,4% осіб I групи, 27,5% пацієнтів II групи, 13,3% в III групі і 10,0% обстежених в IV групі.

Серед всіх обстежених пацієнтів з гіпотиреозом у 19-ти виявлено ознаки ЖКХ (15,3%); в I групі - в 8 осіб (17,8%), в II групі - в 6 осіб (15,0%), в III групі - в 2-х хворих (13,3%), в IV групі ознаки холелітіазу виявлено в 3-х пацієнтів (15,0%) (рис. 4.2). Структурні та лабораторні зміни функції печінки у пацієнтів є взаємовідповідними.

Отримані результати підтверджують часті порушення функції гепатобіліарної системи у хворих з гіпотиреозом, в тому числі і з субклінічним. Співставлення відсоткових значень досліджуваних показників у обстежених нами пацієнтів вказує на переважаючу дисфункцію печінки у хворих з явним гіпотиреозом. За даними досліджень виявлено, що частота проявів ЖКХ у пацієнтів II і IV груп є практично однаковою, що свідчить про важливе значення компенсації та корекції дисліпідемії при гіпотиреозі, оскільки в хворих без порушення білірубінового обміну (група із СГ), холелітіаз, ймовірно, потенціюється дисліпідемією.

Аналізуючи середні показники функції гепатобіліарної системи в обстежених хворих, виявлено найбільш значиме підвищення рівнів загального білірубіну та АлАТ в I та II групах, де кількість змінених показників була найбільшою.

За даними таблиці 4.5, в пацієнтів I і в II груп рівень загального білірубіну крові перевищував показник ПЗО більше як в 1,5 рази. В хворих III і в IV груп отримані значення перевищували відповідні в групі контролю на 27,4% і на 6,2%.

Показники загального білірубіну крові в усіх групах пацієнтів достовірно відрізнялися від ПЗО ($p < 0,05$), окрім осіб IV групи, в яких рівень білірубіну становив $15,30 \pm 0,58$ мкМ/л, а в групі ПЗО $14,41 \pm 0,44$ мкМ/л ($p > 0,05$). Рівні загального білірубіну в хворих III і IV груп достовірно різнилися із значеннями I групи, в якій показник був найвищим і становив $23,96 \pm 0,95$ мкМ/л ($p < 0,05$).

Рівень АсАТ в ПЗО становив $21,18 \pm 0,58$ од/л (у жінок) і $22,69 \pm 0,83$ од/л

(у чоловіків). Значення АсАТ в усіх групах достовірно не відрізнялися від показника ПЗО ($p > 0,05$), окрім жінок I групи з ЯГ з ожирінням, в яких рівень АсАТ становив $24,66 \pm 0,93$ од/л ($p < 0,05$) (табл.4.4).

Рівні АлАТ були найвищими в групах хворих з ЯГ, в I групі визначені в межах $35,18 \pm 1,88$ од/л (у жінок), $43,93 \pm 2,24$ од/л (у чоловіків), в II групі $33,59 \pm 1,83$ од/л (у жінок), $42,78 \pm 1,61$ од/л (у чоловіків), достовірно відрізнялися від показника контрольної групи $19,59 \pm 0,52$ од/л (у жінок), $21,53 \pm 0,67$ од/л (у чоловіків) ($p < 0,05$). В III групі рівень АлАТ був достовірно підвищений лише в жінок $23,84 \pm 1,56$ од/л ($p < 0,05$). В представників IV групи рівні АлАТ достовірно не відрізнялися від відповідних значень ПЗО ($p > 0,05$). Рівні АлАТ у пацієнтів з СГ достовірно відрізнялися від показників I групи з ЯГ та ожирінням ($p < 0,05$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Функціональні показники печінки у хворих з гіпотиреозом, ($M \pm m$)

Показник	ПЗО	I група n=45	II група n=40	III група n=15	IV група n=20
Загал. білірубін, мкМ/л	$14,41 \pm 0,44$	$23,96 \pm 0,95$ *	$22,97 \pm 0,81$ *	$18,36 \pm 0,50$ */#	$15,30 \pm 0,58$ #
АсАТ, од./л ж	$21,18 \pm 0,58$	$24,66 \pm 0,93$ *	$22,11 \pm 0,85$	$23,53 \pm 1,29$	$20,30 \pm 0,96$ #
ч	$22,69 \pm 0,83$	$23,18 \pm 1,13$	$20,79 \pm 1,28$	$22,12 \pm 1,43$	$20,60 \pm 1,04$
АлАТ, од./л ж	$19,59 \pm 0,52$	$35,18 \pm 1,88$ *	$33,59 \pm 1,83$ *	$23,84 \pm 1,56$ */#	$19,90 \pm 2,12$ #
ч	$21,53 \pm 0,67$	$43,93 \pm 2,24$ *	$42,78 \pm 1,61$ *	$28,33 \pm 3,46$ #	$23,60 \pm 0,87$ #
Коеф. де Рітиса, ж	$1,08 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,03$ *	$0,70 \pm 0,05$ *	$1,00 \pm 0,06$ #	$1,14 \pm 0,10$ #
ч	$1,06 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,03$ *	$0,50 \pm 0,03$ *	$0,83 \pm 0,10$ */#	$0,87 \pm 0,03$ */#

Примітки: 1.* – різниця вірогідна по відношенню до ПЗО ($p < 0,05$);

2. # – різниця вірогідна по відношенню до I групи ($p < 0,05$).

Коефіцієнт де Рітиса, як один з важливих показників дисфункції печінки, в I, II, і в чоловіків III і IV груп мав значення менше 1 (що вказує на порушення

функції гепатоцитів), достовірно вірізнявся від показника ПЗО ($p < 0,05$). В жінок III і IV груп вказаний коефіцієнт не мав достовірної різниці із значенням ПЗО, становив $1,00 \pm 0,06$ в III групі і $1,14 \pm 0,10$ в IV групі при відповідному показнику в ПЗО $1,08 \pm 0,02$.

Кореляційний аналіз показав наявність прямих кореляційних зв'язків помірної сили між функціональними показниками печінки та показниками ІР: між АлАТ та індексом НОМА ІР ($r = 0,4049$, $p = 0,0026$), між загальним білірубіном крові та індексом НОМА ІР ($r = 0,4977$, $p = 0,0005$). Зворотній кореляційний зв'язок помірної сили встановлений між коефіцієнтом де Рітиса і індексом НОМА ІР ($r = -0,4075$, $p = 0,0027$), прямі слабкі зв'язки виявлені між білірубіном та ЕІ ($r = 0,2977$, $p = 0,0081$), між АлАТ та ЕІ ($r = 0,2836$, $p = 0,0071$).

Встановлені корелятивні відношення між показниками функції печінки і атерогенними ліпідами. Показники загального білірубіну співвідносяться через прямі кореляційні зв'язки помірної сили з ХС ($r = 0,4313$, $p = 0,00001$), ТГ ($r = 0,4902$, $p = 0,0001$), КА у жінок ($r = 0,3954$, $p = 0,0045$), ЛПДНГ ($r = 0,4902$, $p = 0,0001$). Прямий кореляційний зв'язок середньої сили виявлений між загальним білірубіном і КА в чоловіків ($r = 0,5403$, $p = 0,0001$).

Між АлАТ і ХС встановлений прямий слабкий кореляційний зв'язок ($r = 0,2825$, $p = 0,0031$), прямі зв'язки помірної сили виявлені між АлАТ і ТГ ($r = 0,4803$, $p = 0,0001$), між АлАТ і КА у жінок ($r = 0,4341$, $p = 0,0008$) і в чоловіків ($r = 0,3920$, $p = 0,0041$), між АлАТ і ЛПДНГ ($r = 0,4803$, $p = 0,0002$).

Коефіцієнт де Рітиса співвідносився з ХС через зворотній слабкий кореляційний зв'язок ($r = -0,2672$, $p = 0,0054$). Зворотні зв'язки помірної сили встановлені між коефіцієнтом де Рітиса і ТГ ($r = -0,4687$, $p = 0,0001$), КА у жінок ($r = -0,4348$, $p = 0,0008$) і в чоловіків ($r = -0,3600$, $p = 0,0095$). Прямий зв'язок помірної сили встановлений між коефіцієнтом де Рітиса і ЛПВГ у жінок ($r = 0,3097$, $p = 0,0202$) і в чоловіків ($r = 0,4490$, $p = 0,0010$).

Корелятивні відношення встановлені між показниками функції печінки і показниками тиреоїдної компенсації. Прямі кореляційні зв'язки середньої сили встановлені між білірубіном і ТТГ ($r = 0,5276$, $p = 0,0002$), помірної сили між

АлАТ і ТТГ ($r=0,4972$, $p=0,0001$); зворотній зв'язок помірної сили виявлений між коефіцієнтом де Рітіса і ТТГ ($r=-0,3774$, $p=0,0001$).

Отже, в хворих на гіпотиреоз виявлені структурно-функціональні порушення гепато-біліарної системи. Печінка відіграє надважливу роль в регуляції ліпідного обміну і в метаболізмі гормонів ЩЗ, але, водночас, сам еутироз забезпечує «здорову» функцію гепато-біліарної системи та нормальний ліпідний обмін, які запобігають ІР. Кореляційний аналіз доводить наявність зв'язку між показниками функції печінки, дисліпідемії, гіпофункції ЩЗ та ІР.

4.4. Встановлення ролі порушень системи прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) та гострофазних протеїнів (СРБ) у формуванні інсулінорезистентності у хворих на гіпотиреоз

У цьому розділі подані результати оцінки рівня прозапальних цитокінів TNF- α , IL-6, СРБ у хворих на первинний гіпотиреоз.

Отримані нами результати обстеження демонструють підвищення рівня прозапальних цитокінів крові у пацієнтів з первинним гіпотиреозом.

Рівні TNF- α у обстежених всіх груп перевищували показник ПЗО ($p<0,05$). При концентрації TNF- α в здорових осіб $8,39\pm0,47$ пг/мл, його рівень в I групі становив $36,00\pm1,21$ пг/мл, в II групі $30,93\pm1,30$ пг/мл, перевищуючи показники ПЗО в 4 і в 3,7 рази. В III і в IV групах хворих з СГ показник TNF- α визначений в межах $30,94\pm0,43$ пг/мл і $22,54\pm0,99$ пг/мл відповідно, вказані рівні перевищували значення в ПЗО в 3,7 і в 2,7 разів. Рівні TNF- α в II, III і в IV групах були достовірно нижчими від показника I групи ($p < 0,05$) (табл. 4.6).

Аналізуючи значення цитокіну в різних групах, відмічено відсутність вираженої різниці між показниками TNF- α в II групі (ЯГ без ожиріння) і в III групі (СГ з ожирінням), що вказує на важливу роль самої гіпофункції ЩЗ, а також ожиріння в активації імунзапальної системи при гіпотиреозі.

Рівень IL-6 у пацієнтів з первинним гіпотиреозом був достовірно вищим у всіх групах обстежених у порівнянні з ПЗО ($p<0,05$). В I групі рівень вказаного

цитокіну становив $34,80 \pm 1,80$ пг/мл, в II групі $27,88 \pm 1,54$ пг/мл, перевищуючи показник ПЗО в 2,6 і в 2,1 рази відповідно. В III групі при показнику $31,11 \pm 1,44$ пг/мл, IL-6 був вищим ніж в групі ПЗО в 2,3 рази, в пацієнтів IV групи рівень IL-6 визначений в межах $24,61 \pm 0,93$ пг/мл, що в 1,8 рази більше від значення ПЗО. Рівні IL-6 в I і в III групах в хворих з ожирінням були найвищими, що доводить важливу роль ожиріння в активації імунзапальної відповіді організму (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Рівень прозапальних цитокінів–TNF- α , IL-6 і СРБ у хворих гіпотиреозом,
($M \pm m$)**

Показник	ПЗО n=15	I група n=45	II група n=40	III група n=15	IV група n=20
TNF – α , пг/мл	$8,39 \pm 0,47$	$36,00 \pm 1,21$ *	$30,93 \pm 1,30$ */#	$30,94 \pm 0,43$ */#	$22,54 \pm 0,99$ */#
IL-6, пг/мл	$13,36 \pm 2,01$	$34,80 \pm 1,80$ *	$27,88 \pm 1,54$ */#	$31,11 \pm 1,44$ *	$24,61 \pm 0,93$ */#
СРБ, мг/л	$4,21 \pm 0,33$	$12,03 \pm 0,22$ *	$10,73 \pm 0,20$ */#	$9,02 \pm 0,26$ */#	$5,04 \pm 0,08$ */#

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна по відношенню до показників ПЗО ($p < 0,05$);
2. # – різниця вірогідна по відношенню до показників I групи ($p < 0,05$).

СРБ, важливий індикатор імунзапальної відповіді, своїм підвищенням підтверджує активацію системи запалення при гіпотиреозі.

Так, в пацієнтів всіх досліджуваних груп рівень СРБ перевищував показник ПЗО ($p < 0,05$). Значення цього білка в усіх групах, окрім IV, перевищували межі норми (згідно набору реактивів, які використовувалися). В I групі обстежених встановлений найвищий рівень СРБ $12,03 \pm 0,22$ мг/л, в II групі $10,73 \pm 0,20$ мг/л; вказані значення перевищували показник в контрольній групі в 2,9 рази і в 2,5 рази відповідно. В пацієнтів III групи рівень протеїну визначений в межах $9,02 \pm 0,26$ мг/л, а в хворих IV групи $5,04 \pm 0,08$ мг/л; отримані цифри перевищували показник в ПЗО в 2,1 рази і в 1,2 рази відповідно. В ПЗО концентрація СРБ визначена в межах $4,21 \pm 0,33$ мг/л. Рівні

СРБ в II, III, IV групах обстежених були нижчими відносно відповідного значення в I групі ($p < 0,05$) (табл. 4.6).

Отримані результати підтверджують активацію імунзапальної відповіді при гіпотиреозі, вираженість якої залежить від важкості гіпотиреозу і від ІМТ. Кореляційний аналіз доводить наявність прямих кореляційних зв'язків помірної сили між TNF- α і ТТГ ($r = 0,4811$, $p = 0,0002$), між IL-6 і ТТГ ($r = 0,3575$, $p = 0,0026$), середньої сили між СРБ і ТТГ ($r = 0,6684$, $p = 0,0002$). Зворотні кореляційні зв'язки помірної сили виявлені між TNF- α і Т4 ($r = -0,3497$, $p = 0,0028$), між TNF- α і Т3 ($r = -0,4305$, $p = 0,0004$). Зворотній кореляційний зв'язок середньої сили встановлений між СРБ і Т4 ($r = -0,6908$, $p = 0,0001$), сильний зв'язок між СРБ і Т3 ($r = -0,7202$, $p = 0,0002$) у обстежених пацієнтів.

Корелятивні зв'язки між рівнями прозапальних цитокінів та показниками ІР засвідчують наявність прямих кореляційних зв'язків середньої сили між TNF- α та індексом НОМА ІР ($r = 0,5851$, $p = 0,0002$), між IL-6 та індексом НОМА ІР ($r = 0,6403$, $p = 0,00005$), помірний зв'язок між СРБ та індексом НОМА ІР ($r = 0,4298$, $p = 0,0009$).

Проведений кореляційний аналіз між рівнями прозапальних цитокінів та антропометричними показниками ІМТ і ОТ вказує на наявність прямого зв'язку середньої сили між TNF- α та ІМТ ($r = 0,5008$, $p = 0,0001$), прямі зв'язки помірної сили виявлені між СРБ та ІМТ ($r = 0,4760$, $p = 0,0002$), між TNF- α та ОТ ($r = 0,3595$, $p = 0,0289$), між СРБ і ОТ ($r = 0,3693$, $p = 0,0071$).

Прямі кореляційні зв'язки встановлені між прозапальними цитокінами, СРБ і зміненими показниками функції гепато-біліарної системи: помірної сили між TNF- α і АлАТ ($r = 0,3715$, $p = 0,0017$), між IL-6 та АлАТ ($r = 0,3657$, $p = 0,0030$), між TNF- α і білірубінном ($r = 0,3746$, $p = 0,0025$), між IL-6 та білірубінном ($r = 0,3054$, $p = 0,0187$), середньої сили між СРБ та АлАТ ($r = 0,5329$, $p = 0,0005$), між СРБ та білірубінном ($r = 0,5039$, $p = 0,0005$).

Аналіз отриманих результатів засвідчує активацію імунзапальної системи організму при гіпотиреозі з підвищенням продукції TNF- α , IL-6, СРБ, яка є взаємозалежною з рівнем гормонів ЩЗ та ТТГ.

Ожиріння при гіпотиреозі є важливим додатковим чинником цитокінового дисбалансу. Встановлена достовірна кореляція прозапальних цитокінів та СРБ із зміненими показниками функції гепато-біліарної системи (загальним білірубіном та АлАТ), показниками ІР (індексом НОМА ІР, ОТ) та ІМТ.

4.5. Оцінка рівня гормону жирової тканини адипонектину у хворих на гіпотиреоз в залежності від важкості захворювання і вираженості інсулінорезистентності

В цьому розділі представлений аналіз рівня адипонектину, визначеного у хворих з первинним гіпотиреозом.

При обстеженні пацієнтів отримали дані, які вказують на знижений рівень адипонектину в усіх групах пацієнтів з гіпотиреозом у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). В І групі у пацієнтів з ЯГ та ожирінням рівень адипонектину був визначений в межах $4,42 \pm 0,34$ мкг/мл, в II групі хворих з ЯГ без ожиріння – $5,13 \pm 0,37$ мкг/мл, у порівнянні з ПЗО показники знижені в 1,8 рази і в 1,6 разів відповідно. В пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом адипонектин також був знижений в 1,8 рази в III групі і в 1,4 рази в IV групі, що підтверджено значеннями показників $4,58 \pm 0,35$ мкг/мл і $5,93 \pm 0,16$ мкг/мл в цих групах відповідно. Лише в IV групі рівень адипонектину був вищим від показника в I групі обстежених ($p < 0,05$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Рівень адипонектину у хворих з первинним гіпотиреозом, ($M \pm m$)

Показник	ПЗО n=15	I група n=45	II група n=40	III група n=15	IV група n=20
Адипонектин, мкг/мл	$8,16 \pm 0,32$	$4,42 \pm 0,34$ *	$5,13 \pm 0,37$ *	$4,58 \pm 0,35$ *	$5,93 \pm 0,16$ */#

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна по відношенню до показників ПЗО ($p < 0,05$);
2. # – різниця вірогідна відносно показників I групи ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз засвідчує наявність взаємозв'язку між адипонектином і ТТГ, що відображає функціональний стан ЩЗ. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між ТТГ і адипонектином ($r=-0,4742$, $p=0,0318$), прямий зв'язок помірної сили між адипонектином і гормонами ЩЗ: Т4 ($r=0,3674$, $p=0,0218$), Т3 ($r=0,4742$, $p=0,0318$).

Кореляційний аналіз доводить наявність зворотнього кореляційного зв'язку між адипонектином і НОМА ІР у хворих на гіпотиреоз. В І групі хворих з ЯГ і ожирінням нами виявлений зворотній сильний зв'язок між адипонектином і НОМА ІР ($r=-0,8763$, $p=0,042$). Зворотній зв'язок помірної сили доведений між адипонектином та ОТ у чоловіків ($r=-0,3728$, $p=0,0461$) і в жінок ($r=-0,3257$, $p=0,0481$).

Нами не знайдено достовірних кореляційних взаємозв'язків між адипонектином та ІМТ, що підтверджує висновки вчених, що рівень адипонектину в плазмі крові, в основному, визначається кількістю вісцерального жиру.

Виявлений зворотній кореляційний зв'язок помірної сили адипонектину з ЗХ ($r=-0,4620$, $p=0,0008$), ЛПНГ у жінок ($r=-0,4614$, $p=0,0356$) і в чоловіків ($r=-0,4635$, $p=0,0343$), ТГ ($r=-0,3564$, $p=0,0119$), а також прямий кореляційний зв'язок помірної сили з ЛПВГ у жінок ($r=0,3420$, $p=0,0320$) і в чоловіків ($r=0,4124$, $p=0,0437$), що підтверджує позитивний вплив адипонектину на ліпідний обмін.

Встановлений зворотній зв'язок помірної сили між адипонектином і $\text{TNF-}\alpha$ ($r=-0,3221$, $p=0,0240$), зворотній слабкий зв'язок між адипонектином і СРБ ($r=-0,2893$, $p=0,0461$).

Отримані результати вказують на гіпоадипонектинемію при гіпотиреозі, яка визначається вираженістю гіпофункції ЩЗ та значенням ІМТ. Кореляційний аналіз доводить антиатерогенні і протизапальні властивості адипонектину.

4.6. Оцінка ризику серцево-судинних захворювань у хворих на гіпотиреоз

В цьому розділі представлені результати аналізу частоти і проявів серцево – судинної патології, встановлення ризику її виникнення, а також прогностичної небезпеки цих порушень у хворих з первинним гіпотиреозом.

ССЗ у обстежених нами пацієнтів з первинним гіпотиреозом представлені АГ та ІХС (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Клінічні прояви ССЗ у хворих з гіпотиреозом (на 100 обстежених)

Захворювання	I група n=45		II група n=40		III група n=15		IV група n=20		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
АГ, в т.ч.	39	86,7	27	67,5	13	86,7	14	70,0	>0,05
- I ст.	10	25,6	6	22,2	6	46,2	5	35,7	>0,05
- II ст.	26	66,7	19	70,4	7	53,8	9	64,3	
- III ст.	3	7,7	2	7,4	0	0,0	0	0,0	
ІХС	16	35,6	11	27,5	5	33,3	8	40,0	>0,05

Примітки: 1. % – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі;

2. p – різниця показників між групами порівняння (за критерієм χ^2).

Так, у I групі пацієнтів з ЯГ з ожирінням АГ виявлена в 39 пацієнтів (86,7%), з них АГ I ст. - 10 осіб, АГ II ст. - 26 осіб, АГ III ст. є наявною в 3 осіб, котрі перенесли ішемічні інсульти в анамнезі. ІХС в цій же групі діагностована в 16 осіб (35,6%), з них перенесений інфаркт міокарду в анамнезі в 4-х осіб (8,8%) (табл. 4.8).

В II групі АГ виявлена в 27 осіб (67,5%), з них АГ I ст. в 6 осіб, АГ II ст. в 19 осіб, АГ III ст. є наявною в 2 осіб, з перенесеними раніше ішемічними інсультами. ІХС в цій групі є діагностованою в 11 осіб (27,5%), з них перенесений інфаркт міокарду в анамнезі в 3-х осіб (7,5%) (табл. 4.8).

В III групі у пацієнтів з СГ з ожирінням АГ виявлена в 13 осіб (86,7%), з них АГ I ст. в 6 хворих, АГ II ст. в 7 пацієнтів. ІХС в анамнезі в 5 пацієнтів (33,3%) (табл. 4.8).

В IV групі АГ діагностовано в 14 пацієнтів (70,0%), з них АГ I ст. наявна в 5 осіб, II ст. в 9 пацієнтів. ІХС в анамнезі в 8 обстежених (40,0%), в 1-го перенесений ІМ в анамнезі (табл. 4.8).

При оцінці ризику серцево-судинних захворювань нами використана модель, заснована на системі SCORE. Загальний серцево-судинний ризик підраховувався для кожного пацієнта за допомогою діаграми з урахуванням статі, віку, паління, САТ, рівня загального холестерину. Індекс SCORE < 5 % визначений як низький, 5-10% - середній, >10% - показник високого ризику серцево-судинних подій. Значення індексу в обстежених пацієнтів представлені в табл.4.9.

Таблиця 4.9

Визначення ризику загальної серцево-судинної смертності у хворих на гіпотиреоз з використанням системи SCORE

Група пацієнтів	Стать	п	Показник SCORE						р (за статтю)
			< 5 %		5-10 %		>10%		
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I	Чоловіки	20	1	2,2	5	11,1	14	31,1	<0,001
	Жінки	25	20	44,5	4	8,9	1	2,2	
	Разом	45	21	46,7	9	20,0	15	33,3	
II	Чоловіки	18	2	5,0	7	17,5	9	22,5	<0,001
	Жінки	22	20	50,0	1	2,5	1	2,5	
	Разом	40	22	55,0	8	20,0	10	25,0	
III	Чоловіки	8	0	0,0	3	20,0	5	33,3	<0,001
	Жінки	7	6	40,0	1	6,7	0	0	
	Разом	15	6	40,0	4	26,7	5	33,3	
IV	Чоловіки	9	2	10,0	5	25,0	2	10,0	<0,001
	Жінки	11	10	50,0	1	5,0	0	0	
	Разом	20	12	60,0	6	30,0	2	10,0	
р (за групами)	Чоловіки	>0,05							
	Жінки	>0,05							
	Разом	>0,05							

Примітка: 1. % – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі.

Отримані нами результати вказують, що в I групі індекс SCORE < 5 % виявлено в 21 з 45 пацієнтів, що становить 46,7% хворих в цій групі, показник

відповідає низькому ризику серцево-судинних подій (ССП). Індекс SCORE в межах 5-10%, з середнім ризиком ССП виявлено в 9 пацієнтів, тобто в 20,0% осіб цієї групи. Значення індексу SCORE $> 10\%$ в цій групі визначено в 15 пацієнтів, тобто в 33,3% обстежених.

В II групі показники індексу SCORE були дещо кращими від відповідних в I групі. Помірний ризик виникнення ССП з індексом SCORE $< 5\%$, виявлено в 22 пацієнтів, що відповідає 55,5% хворих цієї групи, з переважаючою кількістю жінок. Середній ризик, із значенням показника в межах 5-10%, був встановлений в 8 пацієнтів, тобто в 20% обстежених цієї групи. Індекс SCORE $> 10\%$ визначений в 10 осіб, що відповідає 25,0% обстежених II групи до призначення лікування.

В групі пацієнтів із СГ та ожирінням низький ризик ССП за індексом SCORE $< 5\%$ був визначений в 6 пацієнтів, що відповідає 40% осіб цієї групи, середній ризик із значенням індексу SCORE 5-10% встановлено у 4-х хворих, тобто в 26,7% пацієнтів III групи, високий ризик загрозливих ССП мали 5 осіб, тобто 33,3% обстежених даної групи.

В IV групі низький ризик ССП з індексом SCORE $< 5\%$ мали 12 осіб, що складає 60% всіх пацієнтів групи, показник індексу SCORE 5-10% був визначений в 6-ти осіб, тобто в 30,0% хворих, високий ризик із значенням індексу $> 10\%$ виявлений в 2-х осіб, що відповідає 10,0% хворих цієї групи.

Проведений кореляційний аналіз доводить наявність прямих зв'язків помірної сили індексу SCORE з показниками ТТГ ($r=0,4434$, $p=0,0495$), індексом HOMA IR ($r=0,3582$, $p=0,0239$), EI ($r=0,4175$, $p=0,0149$), ХС ($r=0,3909$, $p=0,0001$), ТГ ($r=0,3972$, $p=0,0316$), ЛПНГ у жінок ($r=0,3463$, $p=0,0488$) і в чоловіків ($r=0,3387$, $p=0,0088$), зворотній зв'язок помірної сили виявлений між індексом SCORE та індексом Caro ($r=-0,3780$, $p=0,0465$).

Отже, аналіз описаних показників доводить, що при некомпенсованому гіпотиреозі у пацієнтів є серйозні ризики загрозливих ССП, в тому числі і в хворих з СГ. Ожиріння та атерогенна дисліпідемія негативно впливають на стан

ССС, значно збільшують прогнозовані негативні ризики у пацієнтів з гіпотиреозом.

Кореляційний аналіз доводить залежність показника індексу SCORE від вираженості гіпотиреоїдної дисфункції та ІР.

На основі отриманих результатів обстеження пацієнтів з первинним гіпотиреозом нами встановлені патогенетичні механізми формування ІР при цьому захворюванні, а саме пострецепторний дефект, зумовлений атерогенною дисліпідемією, пошкоджуючим впливом прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) та СРБ з паралельним зниженням рівня адипонектину крові.

Гіперінсулінемія та зміни індексів ІР (підвищення індексу НОМА-ІР, зниження індексу Саго) виявлені у всіх групах обстежених нами пацієнтів, більш виражені в хворих з ожирінням і при ЯГ. Дані проведених досліджень підкреслюють важливість вісцерального ожиріння, як однієї з причин виникнення ІРС. Виявлена залежність збільшення показника НОМА ІР від рівня ТТГ.

Лабораторним індикатором ІР при гіпотиреозі є гіперінсулінемія, а клінічними проявами - виявлені порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету в 25,8 % серед всіх обстежених, в переважній більшості в пацієнтів з ЯГ.

Нами встановлено наявність дисліпідемії у всіх пацієнтів з некомпенсованим гіпотиреозом. Ожиріння не єдиний чинник розвитку дисліпідемії та формування ІР. Сам гіпотиреоз із підвищеним рівнем ТТГ веде до дисліпідемії, до порушеної тканинної чутливості до інсуліну, до гіперінсулінемії. Вираженість дисліпідемії зумовлена важкістю гіпотиреозу.

У хворих з некомпенсованим гіпотиреозом виявлені ознаки дисфункції гепато-біліарної системи з підвищеними рівнями загального білірубіну та АлАТ. Підвищення показників виявлено у 25,8% обстежених. За результатами УЗД виявлено ознаки гепатозу в 29,2% пацієнтів, ознаки ЖКХ в 15,8% всіх обстежених. Переважна більшість виявлених лабораторних та функціональних

змін стосується хворих з ЯГ, причому, як в групах з ожирінням, так і при нормальному ІМТ.

Аналіз отриманих результатів засвідчує активацію імунозапальної системи організму при гіпотиреозі з підвищенням продукції TNF- α , IL-6, СРБ, яка є взаємозалежною з рівнем гормонів ЩЗ та ТТГ. Ожиріння при гіпотиреозі є важливим додатковим чинником цитокінового дисбалансу.

В обстежених пацієнтів виявлено гіпоадипонектинемію, яка визначається вираженістю гіпофункції ЩЗ та значенням ІМТ.

Встановлені підвищені ризики загрозливих ССП при гіпотиреозі, в тому числі і при СГ. Виявлена залежність показника індексу SCORE від вираженості гіпотиреоїдної дисфункції.

Кореляційний аналіз доводить наявність взаємозалежних зв'язків між функцією ЩЗ, дисліпідемією, показниками активації імунозапальної системи організму, рівнем адипонектину, порушеннями функції гепато-біліарної системи, індексом SCORE та маркерами ІР.

Результати дослідження, подані у даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Діагностичне значення глікованого гемоглобіну в клінічній практиці / М. А. Оринчак, Н. В. Скрипник, І. О. Гаман, О.І. Бабенко, Т. С. Вацеба // Галицький лікарський вісник. – 2012 – Т. 19, № 1. – С. 103–106.
2. Вацеба Т. С. Взаємозв'язок між дисліпідемією та інсулінорезистентністю у хворих на первинний гіпотиреоз / Т. С. Вацеба // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – №2 (44). – С.42-46.
3. Вацеба Т. С. Порушення вуглеводного обміну та інсулінорезистентність у хворих на первинний гіпотиреоз / Т. С. Вацеба // Вісник наукових досліджень. – 2013. – №3(72). – С. 27-30.
4. Вацеба Т. С. Патогенетические взаимосвязи между показателями инсулинорезистентности и биомаркерами иммунного воспаления у

- больных первичным гипотиреозом / Т. С. Вацеба // Лабораторна діагностика. – 2014. – №4 (12). – С.79-87.
5. Вацеба Т. С. Зміни показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз. Тези доповідей другого міжнародного конгресу «Профілактика. Антиейджинг. Україна» / Т. С. Вацеба, Н. В. Скрипник // Ліки України. – 2012. – № 4 (11-12) – С.
 6. Вацеба Т. С. Взаємозв'язок між інсулінорезистентністю та дисліпідемією у хворих на первинний гіпотиреоз. Матеріали науково - практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» / Т. С. Вацеба, Н. В. Скрипник / – Харків, 2012. – С.25.
 7. Orynychak M. A. Insulin resistance and hypothyroidism in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus: abstracts of the American Society of Hypertension 27rd Annual Scientific Meeting and Exposition, May, 2012, Nev-York / M. A. Orynychak, N.V. Skrypnyk, T. S. Vatsaba // The Journal of Clinical Hypertension. – 2012. – Vol. 14. – Suppl 1:55.
 8. Вацеба Т. С. Взаємозв'язок між інсулінорезистентністю та йодною недостатністю у хворих на первинний гіпотиреоз в Карпатському регіоні. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» / Т. С. Вацеба, Н. В. Скрипник // ІваноФранківськ, 2013. – С.20.
 9. Вацеба Т. С. Роль адипоцитокінів у формуванні інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз / Т.С. Вацеба // Лікарська справа. –2014. –№ 9-10. – С.123-128.

РОЗДІЛ 5

ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПОТИРЕОЗУ В УМОВАХ ЙОДНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

5.1. Ефективність лікування порушення тиреоїдної функції у хворих на гіпотиреоз в Карпатському регіоні

В цьому розділі представлені результати диференційованого лікування пацієнтів з явним некомпенсованим гіпотиреозом шляхом призначення стандартної замісної терапії лівотироксином у порівнянні з комбінованою терапією лівотироксином та метформіном.

Враховуючи доведену на етапі обстеження пацієнтів найбільш виражену ІР у хворих з ЯГ, виявлені в них часті порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету, значний цитокіновий дисбаланс та виражену дисліпідемію, а також, враховуючи обтяжливий вплив ожиріння на формування ІР, задля достовірності очікуваних результатів, в етапі застосування досліджуваного препарату приймали участь пацієнти з ЯГ та ожирінням (n=45).

При проведенні аналізу ефективності лікування пацієнтів з первинним гіпотиреозом використовувалась схема із застосуванням базової терапії лівотироксином та йодидом, а в якості порівняння - лікування лівотироксином, йодидом в поєднанні з метформіном для впливу на ІР, яка доведена у обстежених нами пацієнтів із гіпофункцією ЩЗ.

Результати призначеної протягом 6-ти місяців терапії оцінювали за зміною частоти клінічних проявів гіпотиреозу у пацієнтів після лікування, порівнюючи їх в групах базової та комбінованої терапії з застосуванням метформіну (табл. 5.1).

Дані, наведені в таблиці, вказують на позитивну динаміку самопочуття

після лікування у пацієнтів обох груп, що пояснюється досягненням медикаментозної компенсації гіпотиреозу.

Таблиця 5.1

Динаміка частоти клінічних проявів гіпотиреозу після лікування

Ознака	Всього го	І група n = 23				ІІ група n = 22			
		до лікув.		після лікув.		до лікув.		після лікув.	
		Абс	%.	Абс.	%.	Абс.	%.	Абс.	%.
Заг. слабкість	31	16	69,6	12	52,2	15	68,2	6*/#	27,3
Сонливість	34	18	78,3	10*	43,5	16	72,7	4*/#	18,2
Погіршення пам'яті	29	15	65,2	9*	39,1	14	63,6	5*	22,7
Запаморочення	22	12	52,2	6*	26,1	10	45,5	4*	18,2
Депресивні стани	31	16	69,6	6*	26,1	15	68,2	48*	18,2
Змерзання	38	18	78,3	11*	47,8	20	90,9	7*	31,8
Затерпання в кінцівках	26	14	60,9	6*	26,1	12	54,5	4*	18,2
Набряки	31	16	69,6	7*	30,4	15	68,2	2*/#	9,1
Підвищення АТ	35	18	78,3	12*	43,5	17	77,3	5*/#	36,4
Біль в серці	23	12	52,2	8	34,8	11	50,0	4*	18,2
Сухість шкіри	38	20	86,9	12*	52,2	18	81,8	*	36,4
Випадіння волосся	25	12	52,2	5*	21,7	13	59,1	5*	22,7
Надмірна вага	45	23	100,0	23	100,0	22	100,0	19/#	86,4
Спрага	33	12	52,2	10	30,4	11	50,0	4*/#	18,2
Поліурія	22	10	43,5	8	34,8	12	54,5	3*/#	13,6
Дискомфорт в правому підреб.	11	6	26,1	4	17,4	5	22,7	2*	9,1
Закрепи	33	16	69,6	8*	34,8	17	77,3	6*	27,3

Примітки:

1. % – по відношенню до всіх пацієнтів у кожній окремій групі;
2. * – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування;
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи І ($p < 0,05$).

Проте, достовірно кращою є ефективність лікування АГ, ліквідація набрякового синдрому, зниження маси тіла, зменшення сонливості та загальної слабості в хворих II групи, котрі отримували комбіновану терапію з призначенням метформіну - препаратом для впливу на ІР ($p<0,05$).

За 6 міс. базової терапії гіпотиреозу, а також при застосуванні комбінованої терапії, в обох групах спостерігалась позитивна динаміка в досягненні тиреоїдної компенсації. Але, через вказаний період, рівень ТТГ лише в хворих II групи набув значення, наближеного до показника ПЗО ($p<0,05$). Окрім того, показник ТТГ в II групі вже через 3 міс. був достовірно нижчим, аніж в групі, де пацієнти отримували базову терапію ($p<0,05$) (рис.5.1.).

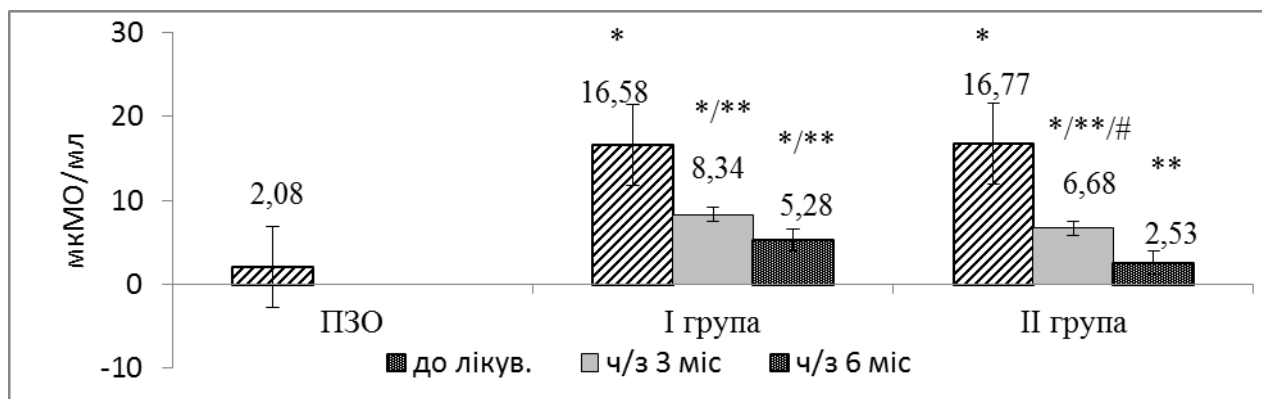


Рис. 5.1. Динаміка рівня ТТГ після лікування

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p<0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p<0,05$).

Подібна тенденція спостерігається в динаміці змін периферичних гормонів. Після 3 міс. лікування показники Т3 (вільн.) лише в пацієнтів II групи, котрі отримували комбіновану терапію з метформіном, досягли значення ПЗО і були достовірно кращими в порівнянні із значеннями у групі хворих, які отримували базову терапію. Через 6 міс. терапії в I групі показник Т3 (вільн.) не досягнув значення ПЗО, був кращим, аніж до лікування, але достовірно гіршим у порівнянні з II групою ($p<0,05$) (рис. 5.2).

Рівень Т4 (вільн.) у хворих на гіпотиреоз в процесі призначеного лікування підвищувався поступово. Через 3 міс. показник достовірно знизився ($p<0,05$), відрізнявся від ПЗО в обох групах ($p<0,05$), але в II групі був достовірно кращим у порівнянні із групою базової терапії ($p<0,05$), що вказує на швидше досягнення компенсації гіпотиреозу при комбінованій терапії з використанням метформіну. Через 6 міс. в обох групах пацієнтів рівні Т4 (вільн.) набули значень, наближених до показника ПЗО (рис. 5.2).

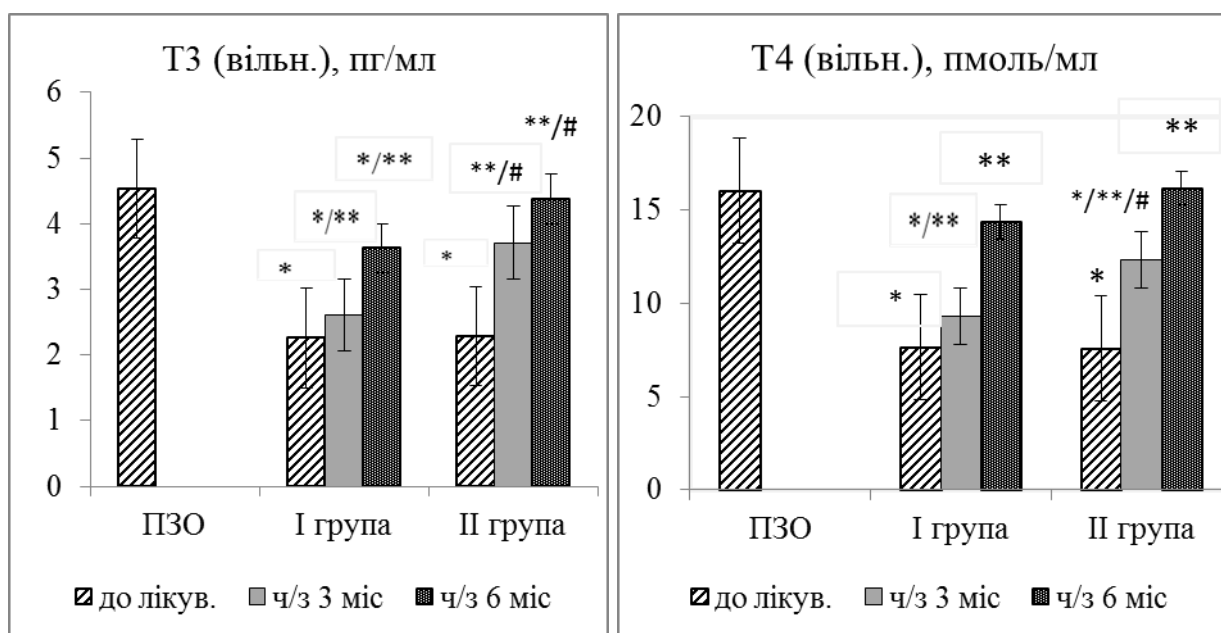


Рис. 5.2. Динаміка рівнів Т3 (вільн.) і Т4 (вільн.) після лікування.

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p<0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p<0,05$).

Динаміка показників вуглеводного обміну та ІР у пацієнтів з гіпотиреозом після лікування

Середні значення глікемії натще, постпрандіальної глікемії та глікозильованого гемоглобіну до лікування в усіх групах хворих достовірно не відрізнялися від показників в групі ПЗО, хоча в 27 осіб з ЯГ (25,8%) обстежених були виявлені порушення вуглеводного обміну на стадії

предіабету. Через 3 міс. та через 6 міс. після проведеної терапії рівні вказаних показників в обох групах також достовірно не відрізнялися від відповідних значень в ПЗО (рис. 5.3).

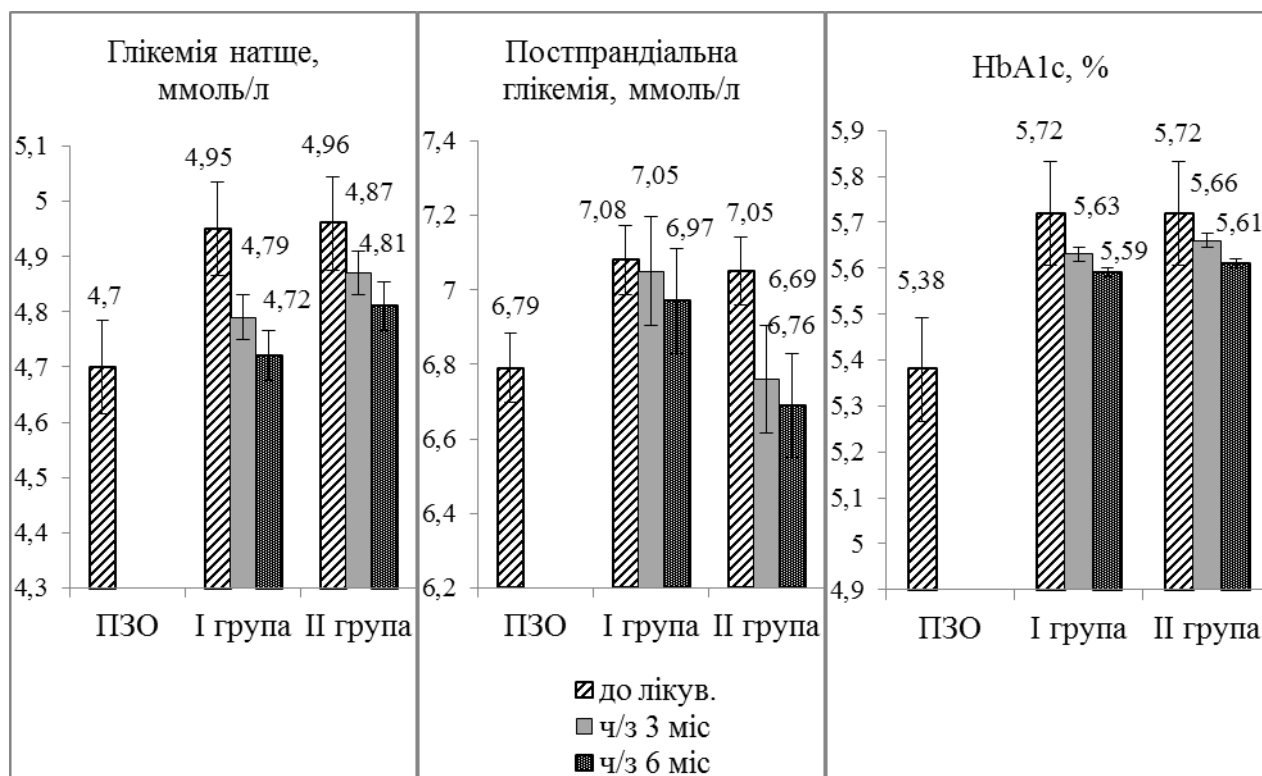


Рис. 5.3. Динаміка рівнів глікемії натще, постпрандіальної глікемії та HbA1c

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$).

Однак, потрібно зазначити, що із 8-ми пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету із II групи, при застосуванні комбінованої терапії гіпотиреозу з використанням метформіну, лише в 1-го хворого після лікування виявлено гіперглікемію натще, тоді як в пацієнтів I групи після вказаного періоду з 8-ми осіб у 5-ти зберігаються зміни глікемії (в 3-х гіперглікемія натще, в 2-х порушена толерантність до глюкози).

За час диференційованого лікування пацієнтів двох груп виявлено неоднозначний позитивний вплив застосованої терапії на антропометричні показники пацієнтів (рис. 5.4).

Так, в I групі, через 3 міс. базової терапії, ІМТ знизився на 5,3%, а через 6 міс. на 9,9% у порівнянні з вихідним значенням. Але, при застосуванні комбінованої терапії гіпотиреозу з прийомом метформіну у пацієнтів II групи спостерігалось більш ефективне зниження маси тіла: через 3 міс. на 7,7%, а через 6 міс. на 17,7% у порівнянні із значенням ІМТ до лікування. Окрім того, показник ІМТ 28.4 ± 0.64 кг/м² в II групі через 6 міс. відповідає характеристиці пацієнтів з надмірною масою тіла, без ожиріння. Слід відмітити, що ІМТ в II групі через 3 і через 6 міс. достовірно позитивно відрізнявся від показника до лікування ($p < 0,05$) і був достовірно нижчим, аніж в I групі ($p < 0,05$), але значення ПЗО не досягнув. В пацієнтів I групи ІМТ лише через 6 міс. достовірно відрізнявся від значення до лікування ($p < 0,05$), показник 32,8 кг/м² підтверджує ожиріння в цій групі хворих після проведеної терапії (рис.5.4).

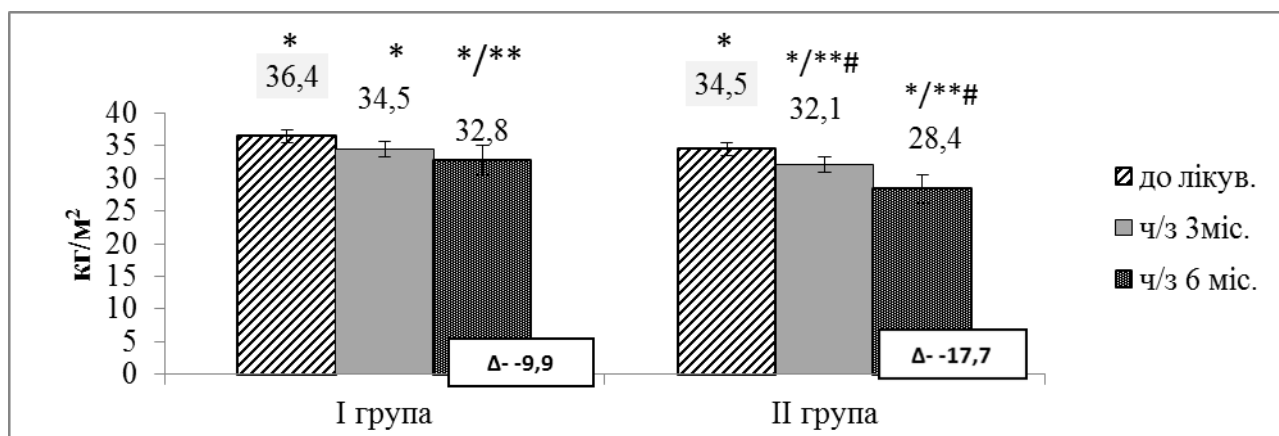


Рис. 5.4. Динаміка ІМТ після лікування

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$).
4. Δ – різниця показника у відсотках порівняно з показниками до лікування, %.

Подібна позитивна динаміка є наявною при оцінці зміни ОТ пацієнтів в порівнюваних групах (рис.5.5).

Більш ефективно ОТ зменшився у хворих II групи. Через 6 міс. показник зменшився від 99.4 ± 2.64 см. до 84.2 ± 2.23 см. (у жінок), тобто на 15,3% і від 103.4 ± 2.35 см. до 92.4 ± 2.09 см. (у чоловіків), що відповідає різниці 10,6%, тоді

як в пацієнтів I групи ОТ зменшився менш показово, в жінок на 2,1%, а в чоловіків на 1,2% за однаковий період. Значення ІМТ та ОТ в пацієнтів II групи через 3 та через 6 міс. лікування були достовірно нижчі у порівнянні з показниками I групи ($p<0,05$) (рис.5.5).

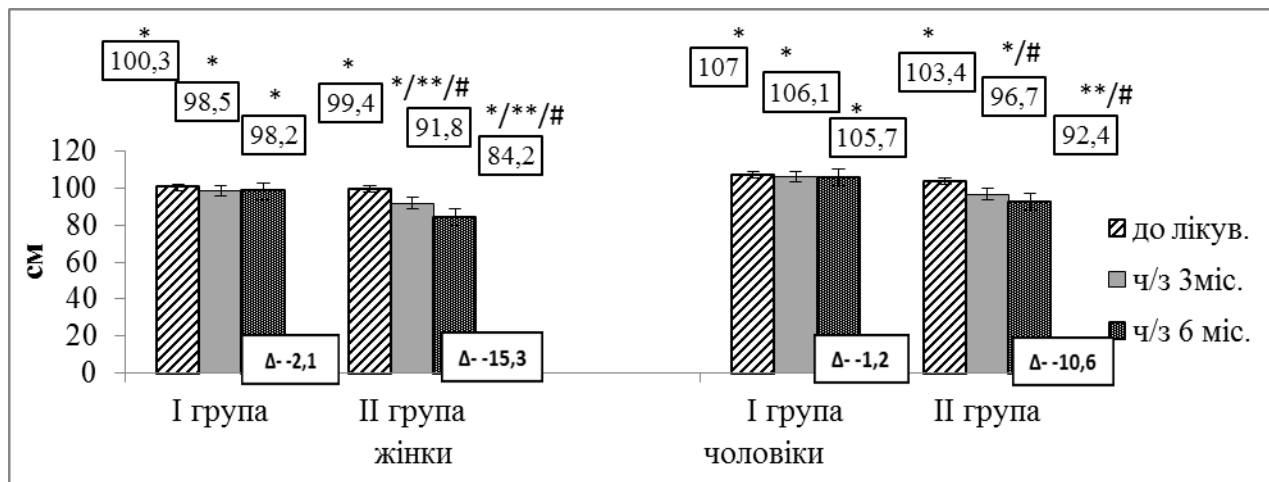


Рис. 5.5. Динаміка ОТ після лікування

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p<0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p<0,05$).
4. Δ – різниця показника у відсотках порівняно з показниками до лікування, %.

Отримані дані вказують на те, що зменшення ІМТ при ожирінні, при компенсації гіпотиреозу, відбувається насамперед внаслідок зменшення гідрофільності тканин та виведення надміру води з організму, але це не пов'язано із впливом на товщину і масу вісцерального жиру, тому немає вираженої динаміки зменшення ОТ, при тенденції до зниження ІМТ у пацієнтів на фоні базової терапії. В той час як застосування метформіну з позитивними позапанкреатичними ефектами, анорексигенною дією, а особливо впливом на ІР, більш якісно та ефективно коригує надмірну масу тіла пацієнтів з ожирінням, в тому числі і з гіпотиреозом (рис.5.4, рис.5.5).

Рівень ендогенного інсуліну є лабораторним індикатором ІР при гіпотиреозі в обстежених нами пацієнтів. В періоді проведеного нами дослідження він визначався двічі: до лікування та через 6 міс. після призначеної

терапії. Як зазначалося, у пацієнтів з ЯГ з ожирінням виявлений рівень ЕІ, який достовірно перевищує значення ПЗО ($p<0,05$)

Порівнюючи значення інсулінемії в обстежених нами пацієнтів після лікування, виявлено достовірне зниження рівнів ЕІ в обох групах при застосуванні як базової терапії, так і комбінованої терапії (табл.5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка показників ІР у пацієнтів з гіпотиреозом на фоні базової терапії у порівнянні з комбінованою терапією, ($M\pm m$)

Показники	Терміни лікув.	ПЗО	I група n = 23	II група n = 22
ЕІ, мкМО/мл	до лік.	12,22±0,32	39,39±2,71 *	39,96±2,29 *
	ч/з 6 міс		25,74±1,91 */**	16,46±0,72 */**/#
Індекс НОМА ІР	до лік.	2,52±0,05	8,76±0,56 *	8,78±0,52 *
	ч/з 6 міс		5,52±0,41 */**	3,50±0,16 */**/#
Індекс Саго	до лік.	0,39±0,02	0,14±0,01 *	0,13±0,01 *
	ч/з 6 міс		0,20±0,02 */**	0,0±0,02 */**/#

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p<0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p<0,05$).

Дані, приведені в таблиці, демонструють більш ефективне зниження підвищеного ЕІ при комбінованій терапії гіпотиреозу. Так в I групі ЕІ знизився на 34,7%, а в II групі на 59,8 %. Окрім того, рівні ЕІ в II групі через 6 міс. лікування стали достовірно нижчими в порівнянні з I групою у вказаний період ($p<0,05$) (табл. 5.2).

Індекси ІР: НОМА ІР та Саго за результатами обстеження до лікування підтверджують стан ІР при гіпотиреозі. Отримані показники після проведеної терапії за обома схемами вказують на зниження ІР у пацієнтів з гіпофункцією

ЩЗ. Через 6 міс. досягнуто достовірного зниження ІР в обох групах у порівнянні з показниками до призначення лікування. Однак, лише хворі ІІ групи досягнули значень маркерів ІР, близьких до ПЗО. Індeksi НОМА ІР та Саго в ІІ групі при комбінованій терапії гіпотиреозу достовірно позитивно відрізнялися від показників І групи ($p < 0,05$) (табл.5.2).

Аналізуючи співвідношення між рівнями ТТГ, індексами НОМА ІР та Саго через 6 міс. терапії, є наявним той факт, що навіть при досягненні компенсації гіпотиреозу маркери ІР залишаються підвищеними. Це вказує на паралельні, незалежні від компенсації гіпофункції ЩЗ механізми ІР, які загрозово впливають на здоров'я пацієнтів і, коригуючи які, ми зможемо запобігти розвитку МС.

Динаміка показників ліпідного обміну у пацієнтів з гіпотиреозом

Отримані результати показників ліпідного обміну в обох групах підтверджують позитивний вплив терапії, яка проводилась.

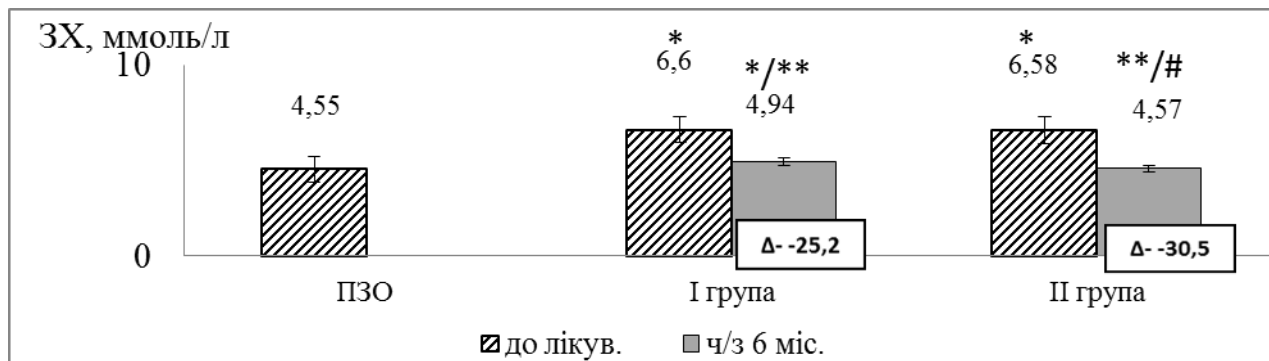
Так, рівень ЗХ в обох групах достовірно знизився у порівнянні з показниками до лікування. Через 6 міс. за результатами контрольної ліпідограми рівні холестерину досягли значення ПЗО в обох групах. Але більш ефективно, достовірно краще, знизився рівень ЗХ в ІІ групі, пацієнти якої приймали комбіновану терапію ($p < 0,05$). В І групі рівень ЗХ знизився у порівнянні з показником до лікування на 25,2%, а в ІІ групі – на 30,5% (рис.5.6).

Таким чином, рівень холестерину в обстежених нами пацієнтів залежить від компенсації гіпотиреозу, він знижується по мірі нормалізації ТТГ, але більш ефективно при комбінованій терапії з використанням метформіну.

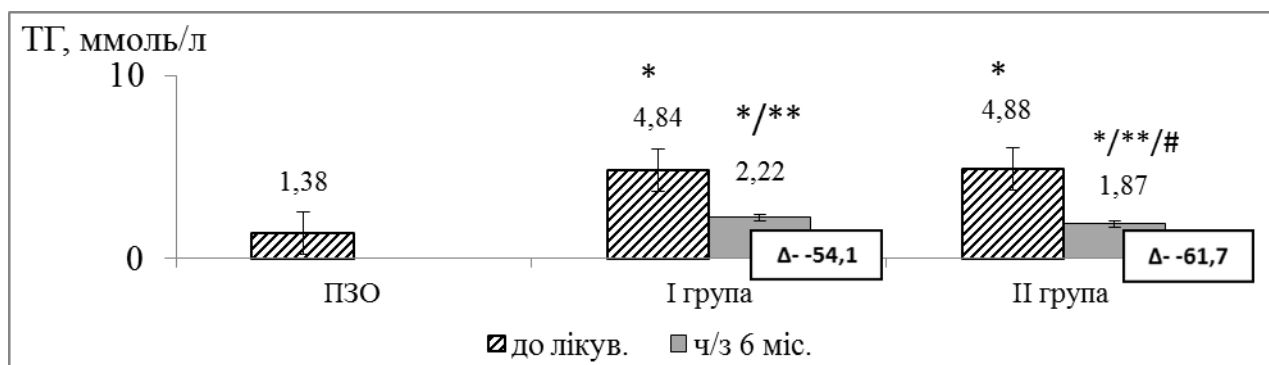
Слід відмітити, що зниження рівня ЗХ крові, що спостерігається на фоні лікування метформіном, є вторинним, так як препарат не впливає на синтез холестерину в печінці.

За результатами повторних ліпідограм відмічалась позитивна динаміка вмісту ТГ (рис.5.6). Через 6 міс. лікування, в обох групах, рівень ТГ достовірно

відрізнявся від показника до лікування ($p < 0,05$), хоча не досягнув значення ПЗО. Ефективність зниження ТГ була достовірно кращою в пацієнтів із застосованою комбінованою терапією ($p < 0,05$). В I групі рівень ТГ знизився на 54,1% у порівнянні з показником до лікування, а в II групі на 61,7% (рис.5.6).



а



б

Рис. 5.6. Динаміка ліпідів крові після лікування: а – ЗХ, б – ТГ.

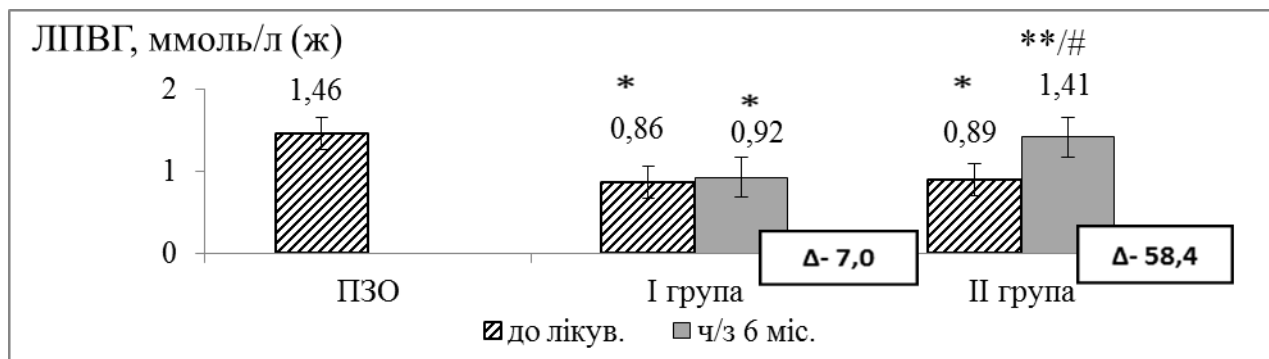
Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$);
4. Δ – різниця показника у відсотках порівняно з показниками до лікування, %.

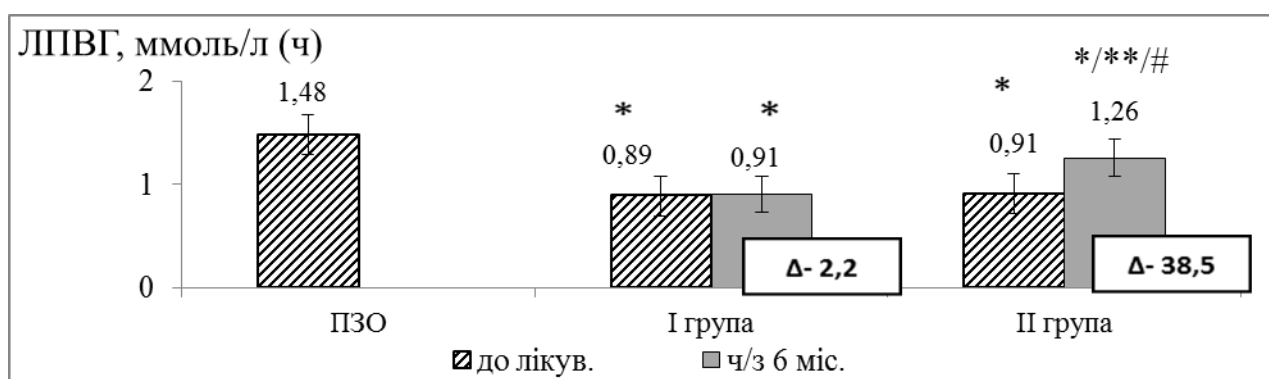
Отже, комбінована терапія гіпотиреозу сприяла більш якісній корекції дисліпідемії в обстежених пацієнтів ($p < 0,05$).

Неоднозначним є вплив проведеної терапії на рівні ЛПВГ. В II групі рівні «корисних» ліпідів підвищилися на 58,4% (у жінок) і на 38,5 (у чоловіків), у порівнянні з показником до лікування, позитивна динаміка цих значень у цих групах є достовірно кращою, аніж в пацієнтів, які отримували стандартну схему

лікування ($p < 0,05$). В I групі ЛПВГ підвищилися менш показово, на 7,0% (у жінок) і на 2,3% (у чоловіків) (рис. 5.7).



а



б

Рис. 5.7. Динаміка ліпідів крові після лікування: а – ЛПВГ(ж), б - ЛПВГ(ч)

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$);
4. Δ – різниця показника у відсотках порівняно з показниками до лікування, %.

Після лікування спостерігалась неоднозначна динаміка зниження ЛПНГ в обох групах. Показники ЛПНГ через 6 міс. в I групі змінились недостовірно ($p > 0,05$), а в II групі рівень ЛПНГ знизився достовірно ($p < 0,05$), досягнув значення ПЗО і був кращим у порівнянні з I групою хворих, котрі отримували базову терапію ($p < 0,05$) (рис.5.8).

Рівень ЛПНГ після лікування у жінок I групи знизився на 14,7%, а в II групі на 36,2%; в чоловіків I групи атерогенні ліпіди стали нижчими на 14,4% а в II групі на 26,2% (рис. 5.8).

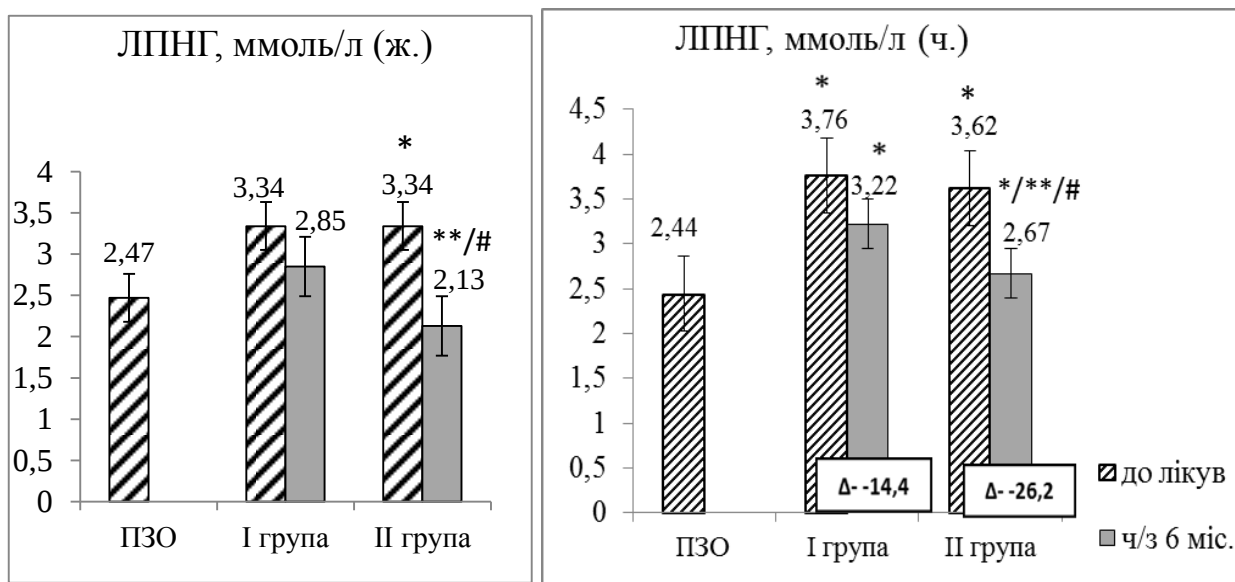


Рис. 5.8. Динаміка показників ЛПНГ після лікування

- Примітки: 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
 3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$);
 2. Δ – різниця показника у відсотках порівняно з показниками до лікування, %.

Зміни КА після проведеної терапії представлені на рис.5.9.

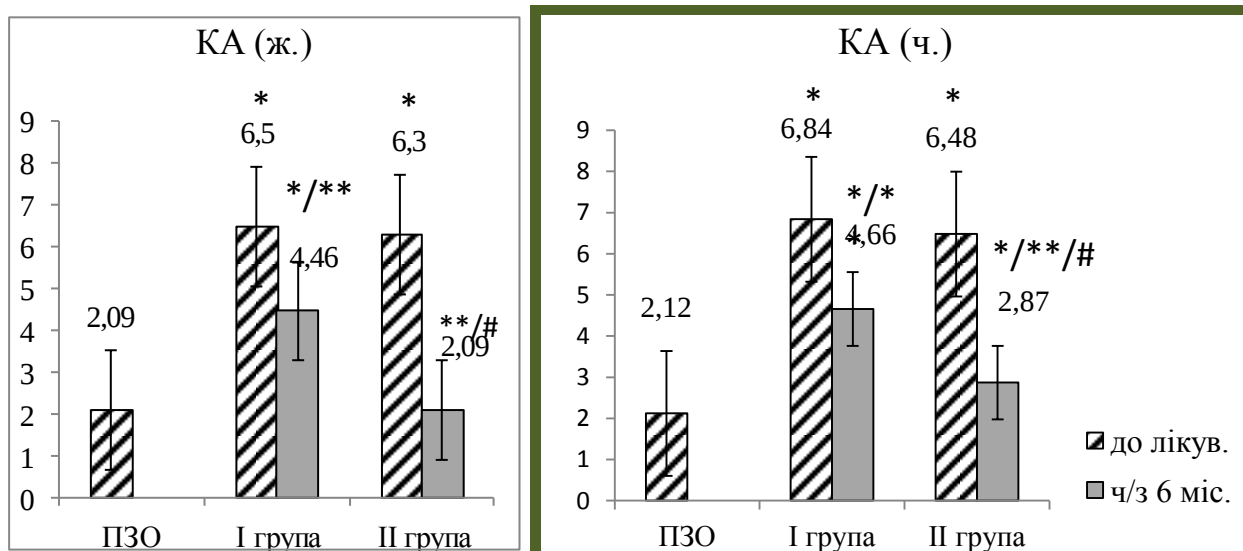


Рис. 5.9. Динаміка показників КА після лікування

- Примітки: 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
 3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$);
 4. Δ – різниця показника у відсотках порівняно з показниками до лікування, %.

КА і в чоловіків, і в жінок I групи через 6 міс. лікування достовірно знизився ($p < 0,05$), але продовжував достовірно відрізнятися від ПЗО ($p < 0,05$). В II групі КА став достовірно нижчим від показника до лікування ($p < 0,05$), і кращим, аніж відповідний показник у I групі базової терапії ($p < 0,05$), а в жінок став наближеним до показника ПЗО (рис. 5.9).

В процентному порівнянні рівень КА в пацієнтів, які отримували базову терапію, знизився у жінок на 31,4%, а в чоловіків на 31,9%. При комбінованій терапії КА знизився більш ефективно: на 66,8% у жінок і на 58,0% у чоловіків.

Рівні ЛПДНГ в обох групах після лікування не досягли значень ПЗО, але достовірно позитивно відрізнялися від показників до лікування ($p < 0,05$), але в II групі були достовірно кращими від відповідних значень в I групі ($p < 0,05$).

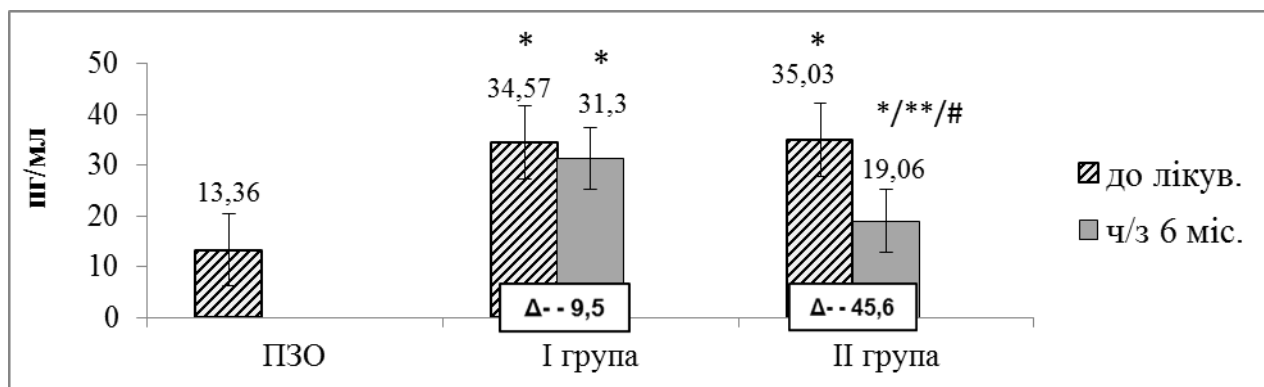
Результати порівняння впливу базової терапії гіпотиреозу та комбінованої терапії із застосуванням метформіну вказують на більш ефективну корекцію дисліпідемії при комбінованій терапії. За рахунок додаткового паралельного впливу метформіну на ІР, а саме внаслідок відновлення чутливості до інсуліну, продукція ЛПДНГ печінкою зменшується, а елімінація збільшується. Таким чином, збільшення кліренсу ЛПДНГ супроводжується підвищенням синтезу ЛПВГ, це підтверджують отримані результати.

Динаміка показників імунозапальної активації у пацієнтів з гіпотиреозом

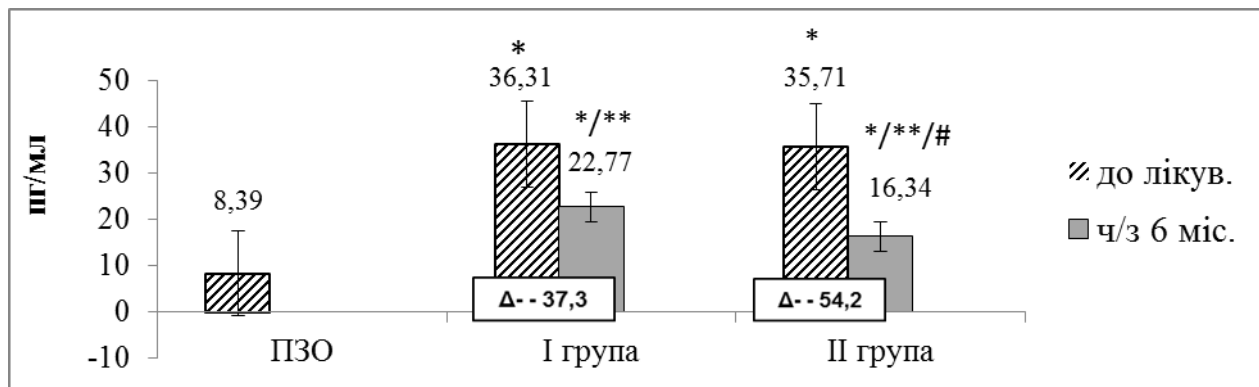
Через 6 міс. терапії хворих з первинним гіпотиреозом отримані результати обстеження вказують на більш позитивний вплив комбінованої терапії із застосуванням метформіну на показники імунозапальної активації організму (рис.5.10).

Рівень ІЛ-6 – прозапального цитокіну, після проведеного лікування протягом 6 міс. у пацієнтів I групи, які не отримували метформін, достовірно не знизився ($p > 0,05$). В хворих II групи показник ІЛ-6 в крові знизився достовірно ($p < 0,05$), відрізнявся від показника до лікування ($p < 0,05$), а також від значень цитокіну в представників I групи ($p < 0,05$). В процентному порівнянні рівень ІЛ-6 в I групі знизився на 9,5 %, а в II групі на 45,6% (рис.5.10).

Рівень TNF- α в процесі диференційованого лікування змінився неоднозначно, більш ефективно знизився у пацієнтів II групи (рис. 5.10). Через 6 міс. вказаний показник не досягнув діапазону значень ПЗО в жодній з груп дослідження. В обох групах після контрольного обстеження отримані результати відрізнялися від показників ПЗО ($p<0,05$), від показників до лікування ($p<0,05$), але в хворих II групи рівні TNF- α були кращі (нижчі) у порівнянні з пацієнтами I групи ($p<0,05$). В процентному вираженні рівень TNF- α в I групі знизився на 37,3%, а в II групі на 54,2% (рис.5.10).



а



б

Рис.5.10. Динаміка прозапальних цитокінів: а-IL-6, б-TNF- α після лікування
Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p<0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p<0,05$);
4. Δ – різниця показника у відсотках порівняно з показниками до лікування, %.

Рівень СРБ крові після 6 міс. терапії достовірно знизився в обох групах пацієнтів ($p<0,05$). В II групі, хворі якої приймали метформін, зниження

протеїну відбулося більш ефективно, показник став достовірно нижчим, ніж в І групі базової терапії ($p < 0,05$). Після лікування рівні СРБ залишилися підвищеними в обох групах і достовірно відрізнялися від показника ПЗО ($p < 0,05$). В процентному порівнянні рівень СРБ в І групі знизився на 48,1%, а в ІІ групі на 56,0% (рис.5. 11).

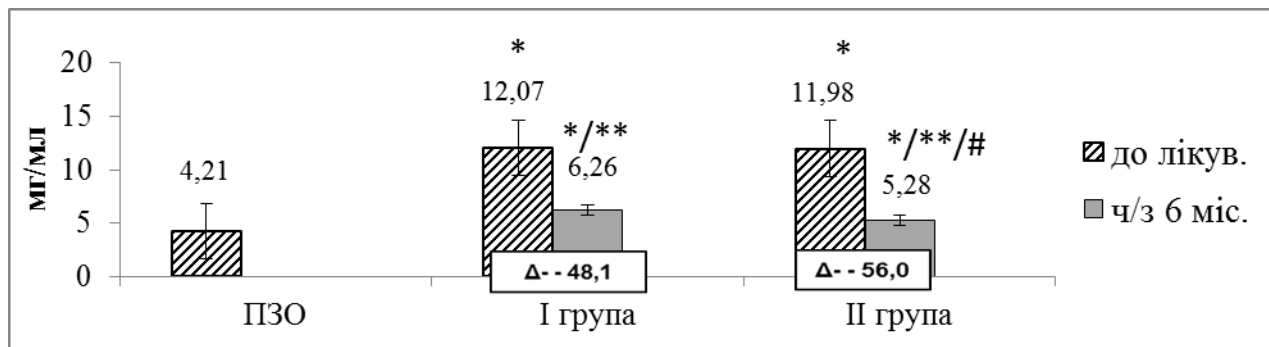


Рис. 5.11. Динаміка рівня СРБ після лікування

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих І групи ($p < 0,05$);
4. Δ – різниця показника у відсотках порівняно з показниками до лікування, %.

Рівень адипонектину, який має протилежні за своєю дією відносно прозапальних цитокінів властивості, змінювався також по-іншому (рис. 5.12).

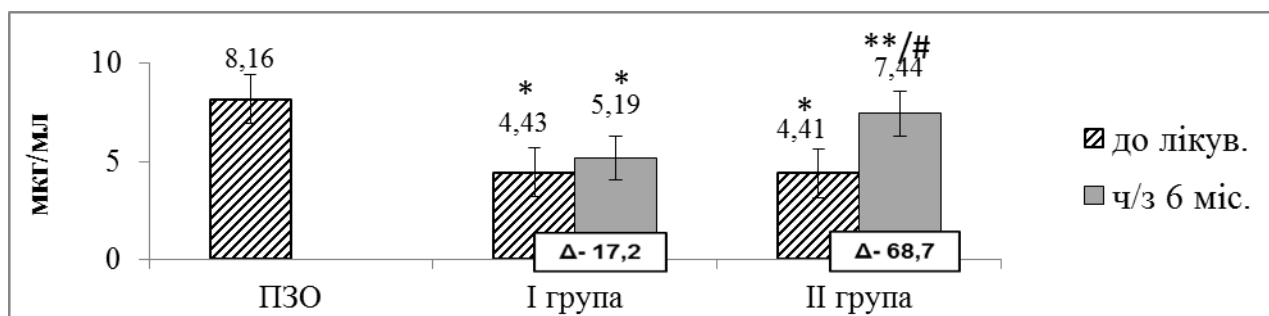


Рис. 5.12. Динаміка рівня адипонектину після лікування.

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих І групи ($p < 0,05$);
3. Δ – різниця показника у відсотках порівняно з показниками до лікування, %.

Лише в хворих II групи рівень адипонектину через 6 місяців достовірно підвищився і досягнув значення ПЗО ($p<0,05$). В процентному порівнянні рівень адипонектину в осіб I групи зріс на 17,2%, а в осіб II групи – на 68,7%.

Описані результати обстеження пацієнтів після лікування демонструють відмінності впливу стандартної базової терапії у порівнянні з комбінованим лікуванням гіпотиреозу із застосуванням метформіну. Наявним є достовірний більш ефективний вплив метформіну на зниження рівня прозапальних цитокінів та підвищення рівня адипонектину у хворих з некомпенсованим гіпотиреозом ($p<0,05$).

Динаміка показників гепатобіліарної системи при лікуванні пацієнтів з первинним гіпотиреозом.

Після курсу диференційованої терапії пацієнтів з гіпотиреозом отримані результати вказують на позитивну динаміку показників гепато-біліарної системи у хворих обох груп з некомпенсованим гіпотиреозом. Результатом досягнення стану компенсації при гіпотиреозі є покращення функції печінки та жовчного міхура, оскільки нормальне функціонування цих систем є взаємозалежним, а позитивна динаміка є закономірною (рис. 5.13).

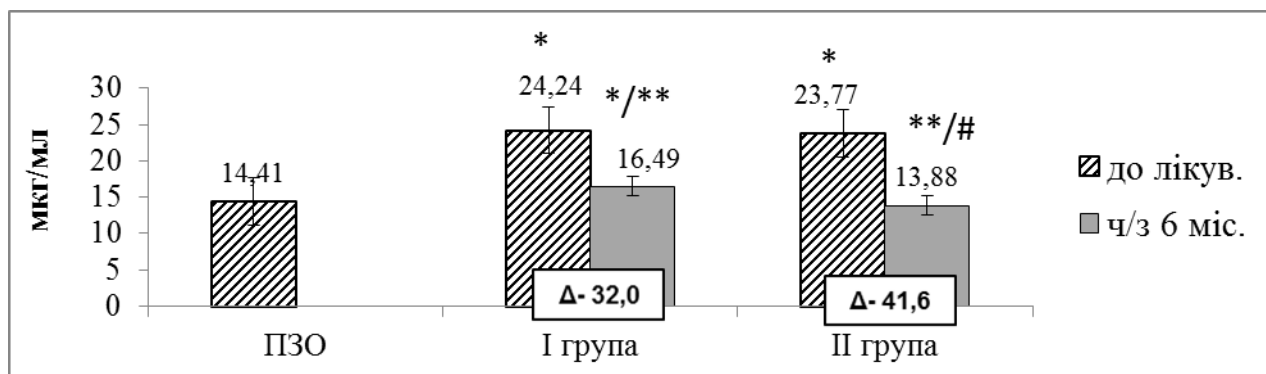


Рис. 5.13. Динаміка рівня загального білірубіну після лікування

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p<0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p<0,05$);
4. Δ – різниця показника у відсотках порівняно з показниками до лікування, %.

Показники загального білірубіну крові у пацієнтів II групи, які отримували метформін, вже через 3 міс. досягли значень, які були кращими ніж до лікування і від показників в порівнюваній I групі ($p<0,05$). Через 6 міс. терапії рівень загального білірубіну крові в обох групах достовірно знизився, був кращим, аніж до лікування ($p<0,05$), але лише в хворих II групи наблизився до значення ПЗО ($p<0,05$) і був кращим ніж в I групі ($p<0,05$) (рис. 5.13).

Отримані результати вказують на взаємозалежний зв'язок між станом тиреоїдної компенсації та рівнем білірубіну крові, але також і на більш ефективну нормалізацію показників гепато-біліарної системи при застосуванні в терапії метформіну - засобу впливу на ІР.

Підвищені рівні АлАТ на фоні терапії в хворих обох груп достовірно знизилися вже через 3 міс., але рівень вказаного ферменту в II групі був достовірно кращим від показника I групи у вказаний період ($p<0,05$). Через 6 міс. рівні АлАТ лише в II групі досягли значень ПЗО ($p>0,05$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка рівня АлАТ при лікуванні пацієнтів з гіпотиреозом, ($M\pm m$)

Показники	Терміни лікув.	ПЗО	I група n =23	II група n =23
АлАТ од./л ж	до лік.	19,59±0,52	35,34±2,44 *	35,03±2,83 *
	ч/з 3 міс		28,74±1,75 */**	23,40±1,65 */**/#
	ч/з 6 міс		23,16±0,73 */**	20,63±1,49 **
ч	до лік.	21,53±0,67	43,95±3,68 *	43,90±2,56 *
	ч/з 3 міс		32,42±2,71 */**	25,11±1,43 */**/#
	ч/з 6 міс		25,24±1,37 */**	22,53±2,07 **

Примітки:

1. * – різниця вірогідна у порівнянні з показником ПЗО ($p<0,05$);
2. ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p<0,05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p<0,05$).

Рівень АсАТ в групах до лікування та після проведеної терапії достовірно не відрізнявся від показників ПЗО ($p > 0.05$).

Коефіцієнт де Рітиса за період лікування достовірно підвищився у хворих всіх груп ($p < 0.05$), але в пацієнтів II групи – більш значимо ($p < 0.05$) (рис. 5.14).

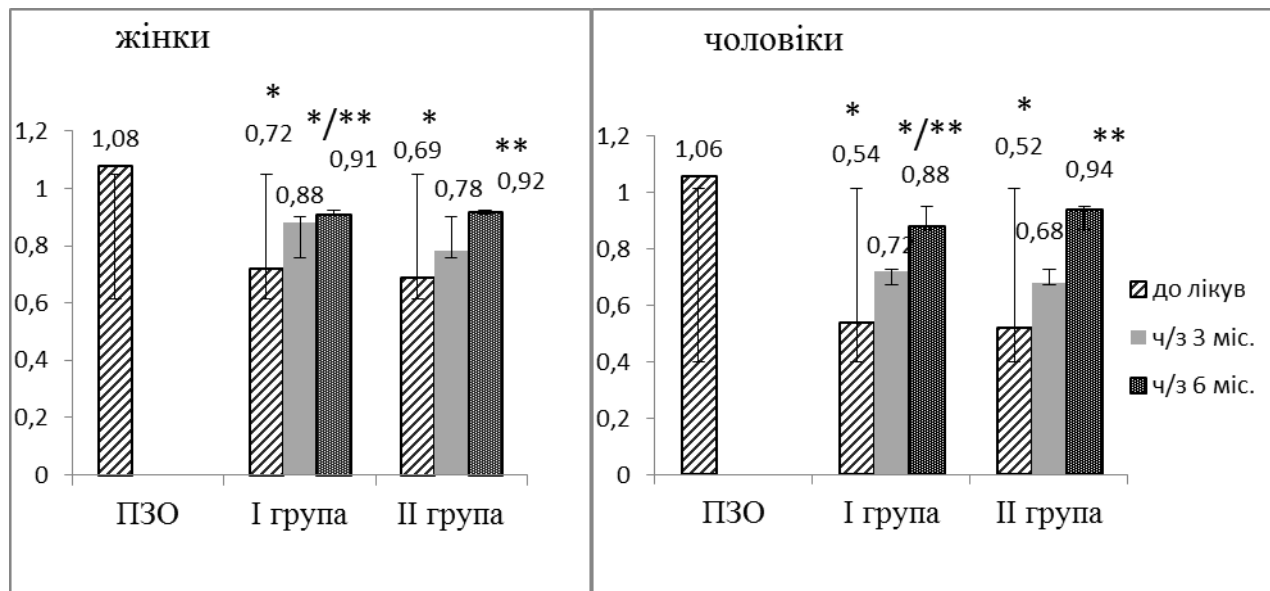


Рис. 5.14. Динаміка рівня коефіцієнта де Рітиса після лікування

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0.05$);
- 2.** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0.05$);
3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0.05$).

Отримані результати підтверджують існування тісного взаємозв'язку між функцією ЩЗ та гепато-біліарної системи, доводять більш ефективний вплив комбінованої терапії з використанням лівотироксину, йодиду та метформіну на корекцію дисбалансу трансаміназ та загального білірубіну у пацієнтів з первинним гіпотиреозом.

Динаміка показників ризику серцево-судинних захворювань в пацієнтів з первинним гіпотиреозом

Отримані результати обстеження пацієнтів після лікування демонструють відмінності впливу стандартної та комбінованої терапії гіпотиреозу. В хворих обох груп після 6 міс. проведеної терапії відмічалась позитивна динаміка, яка

проявлялась зниженням індексу SCORE. Але достовірно знизилося середнє значення показника лише в представників II групи ($p < 0,05$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка ризику серцево-судинних захворювань, ($M \pm m$)

Показник	Терміни лікув.	I група n =23	II група n =22
SCORE	до лік.	7.39±1.28	8.19±1.31
	ч/з 6 міс	5.08±0.89	3.72±0.64*

Примітки:

- 1.* – різниця достовірна по відношенню до показників до лікування ($p < 0,05$).
2. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$).

Базова терапія гіпотиреозу у хворих I групи також сприяла зниженню ризику ССП у пацієнтів з некомпенсованим гіпотиреозом, в динаміці індекс SCORE знизився на 31,3%. В хворих II групи, на фоні прийому комбінованої терапії з метформіном, при відновленні гормональної тиреоїдної рівноваги, індекс SCORE знизився більш ефективно, на 54,6%.

Слід відмітити, що змінився не лише середній показник індексу, але і перерозподіл величин (табл.5.5).

До лікування в I групі індекс SCORE $< 10\%$ був визначений в 17 осіб (73,9%), а $> 10\%$ в 6 хворих (26,1%). Після проведеної базової терапії та досягнення стану медикаментозної компенсації через 6 міс., показник з величиною $< 10\%$ був визначений в 20 осіб (87,0%), а в 3-х пацієнтів (13,0%) залишився $> 10\%$ (табл.5.5).

В II групі індекс SCORE до лікування $< 10\%$ був визначений в 9 осіб (40,9%), а $> 10\%$ в 13 осіб (59,1%); після лікування індекс SCORE $< 10\%$ виявлений в 17 пацієнтів (77,3%), а $> 10\%$ в 5 осіб (22,7%) (табл.5.5). Перерозподіл величин здійснювався на користь збільшення кількості пацієнтів з індексом $< 5\%$ та зменшення числа осіб з показником $> 5\%$ (табл.5.5).

Більш позитивний вплив комбінованої терапії зумовлений додатковим

впливом метформіну на причинні фактори ССП, такі як дисліпідемія, гіперкоагуляція, надмірна маса тіла, ЕД, гіпертензія, цитокіновий дисбаланс.

Таблиця 5.5

Динаміка ризику серцево-судинних захворювань на фоні базової терапії у порівнянні з комбінованою терапією гіпотиреозу за індексом SCORE

Група пацієнтів	Стать, n	Терміни	Показник SCORE						p (д/л – п/л)
			< 5 %		5-10 %		>10 %		
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I	Чоловіки n=10	д/л	1	4,3	3	13,0	6	26,1	> 0,05
		п/л	2	8,7	6	26,1	2	8,7	
	Жінки n=13	д/л	11	47,8	2	8,7	0	0,0	>0,05
		п/л	12	52,2	0	0,0	1	4,3	
	Разом n=23	д/л	12	52,2	5	21,7	6	26,1	>0,05
		п/л	14	60,9	6	26,1	3	13,0	
II	Чоловіки n=10	д/л	0	0,0	2	9,1	8	36,4	<0,001
		п/л	5#	22,8	4	18,2	1	4,5	
	Жінки n=12	д/л	9	40,9	3	13,6	0	0,0	>0,05
		п/л	12	54,5	0	0,0	0	0,0	
	Разом n=22	д/л	9	40,9	5	22,8	8	40,9	<0,001
		п/л	17#	74,0	4	18,2	1	4,5	
p (за групами)	Чоловіки n=20	д/л	>0,05						
		п/л	>0,05						
	Жінки n=25	д/л	>0,05						
		п/л	>0,05						
	Разом n=45	д/л	>0,05						
		п/л	>0,05						

Примітки:

1. д/л – до лікування;
2. п/л – після лікування;
3. * – достовірна різниця SCORE між чоловіками і жінками ($p < 0,001$);
4. # – різниця достовірна по відношенню до показників до лікування ($p < 0,05$).

Окрім вивчення результатів різнобічного впливу проведеної терапії, зроблена оцінка показників якості життя хворих через 6 міс. Після проведеного лікування відмічено достовірне покращення якості життя пацієнтів, котрі отримували комбіновану терапію ($p < 0,05$) (табл.5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка якості життя хворих з гіпотиреозом (EURO QOL 5D), (M±m)

Показники	Терміни	Показники в балах	
		Група I n = 23	Група II n = 22
Рухливість	до лік.	0,73±0,09	0,70±0,10
	після лік.	0,45 ±0,11*	0,30±0,10*
Самообслуговування	до лік.	0,55±0,11	0,60±0,10
	після лік.	0,41±0,10	0,30±0,10*
Повсякденна активність	до лік.	1,45±0,11	1,40±0,10
	після лік.	1,09±0,11*	0,8±0,09*/**
Біль/дискомфорт/задишка	до лік.	1,18±0,10	0,90±0,12
	після лік.	0,86±0,12*	0,50±0,10*/**
Занепокоєння / депресія	до лік.	0,82±0,15	1,0±0,15
	після лік.	0,73±0,13	0,5±0,12*
Індекс EURO QOL 5D	після лік.	0,68±0,10	0,30±0,09 **

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна по відношенню до показників до лікування ($p < 0,05$);
- 2.** – різниця вірогідна по відношенню до показників після лікування у групі порівняння ($p < 0,05$).

Отже, отримані результати доводять, що комбінована терапія пацієнтів з гіпотиреозом та ожирінням має достовірні позитивні переваги перед базовою терапією: коригує дисліпідемію та цитокіновий дисбаланс, знижує надмірну масу тіла, покращує функцію гепато-біліарної системи, знижує ІР, нормалізує зміни вуглеводного обміну на стадії предіабету, сприяє зниженню ризиків серцево-судинних захворювань, ефективній та швидкій компенсації гіпофункції ЩЗ та покращує якість життя хворих.

Результати дослідження, подані у даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Вацеба Т. С. Корекція інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз в умовах йодної недостатності. Тези доповідей науково –

- практичної конференції «Актуальні питання ендокринології, клінічної імунології та алергології» / Т. С. Вацеба, Н. В. Скрипник // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – 6(54). – С.92-93.
2. Скрипник Н. В. Корекція інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз в умовах йодної недостатності. Матеріали VIII з'їзду Асоціації ендокринологів України / Н. В. Скрипник, Т. С. Вацеба // Ендокринологія. – 2014. – №4 (19). – С. 350.
 3. Вацеба Т.С. Спосіб оптимізації лікування гіпотиреозу в умовах йодної недостатності шляхом впливу на інсулінорезистентність / Т. С. Вацеба, Н. В. Скрипник // Ліки України. – 2013. – № 8(174) – С.62-66.
 4. Інформаційний лист: Скрипник Н. В. Спосіб оптимізації лікування гіпотиреозу в умовах йодної недостатності шляхом впливу на інсулінорезистентність та дисліпідемії / Н. В. Скрипник, Т. С. Вацеба // Інформ. лист №103-2013 про нововведення в системі охорони здоров'я. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2013. – Вип. № 2 з проблеми «Ендокринологія». – 3 с.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сучасному етапі розвитку медичної допомоги населенню статистичні дані в черговий раз демонструють, що первинне значення серед причин скорочення тривалості людського життя мають серцево-судинні хвороби, цукровий діабет та ракові захворювання. Тому, цілком виправданим є пошук патогенетичних механізмів, які формують фактори ризику цих захворювань.

Одним із факторів серцево-судинного ризику, на жаль, непередбачливо недооцінюваним кардіологами, є дисфункція ЩЗ. За даними МОЗ України, за останні 5 років у нашій країні кількість хворих із порушеннями функції ЩЗ збільшилася в 5 разів, 3,5 млн осіб перебувають на диспансерному обліку та 70% населення страждають на дефіцит йоду [31].

За визначенням ВООЗ йододефіцитні захворювання – це всі патологічні стани, що розвиваються в популяції внаслідок йодного дефіциту, яким можна запобігти при достатньому споживанні йоду. При тривалому йододефіциті настає зрив адаптаційних процесів, що веде до йододефіцитних захворювань, які проявляються різними патологіями в різні вікові періоди [171, 172, 173, 269].

Найбільш поширеною формою тиреоїдної дисфункції є гіпотиреоз, який спостерігають у 6% жінок та 2,5% чоловіків [124, 252], за іншими статистичними даними поширеність гіпофункції ЩЗ серед жінок від 4 до 21%, серед чоловіків – 3-16% [16, 74, 124], частота хвороби прямопропорційно залежить від віку пацієнтів.

Гіпотиреоз – захворювання, яке можна охарактеризувати слідуючим чином: поширене, впливає на фізичну активність і розумові процеси, становить загрозу при вагітності, впливає на розвиток плоду і новонародженого, значно підвищує смертність, але може коригуватися профілактичними і лікувальними заходами.

Виправдана увага на даний час надається субклінічному гіпотиреозу, який характеризується підвищеним рівнем ТТГ при нормальних рівнях

гормонів ЩЗ [309]. Доведено, що стан навіть «мінімальної тиреоїдної недостатності» вносить серйозний вклад у розвиток гіперліпідемії, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця [38]. Значущість цієї патології обумовлена тим, що упродовж одного року в 5–15 % пацієнтів СГ переходить у маніфестний стан, причому у 70 % випадків із появою симптоматики з боку серцево-судинної системи [294, 307].

Як доводять дані новітніх досліджень, між гіпофункцією ЩЗ та факторами ризику ССЗ є тісні метаболічні зв'язки [153, 155], які прослідковуються через наступні механізми: ожиріння, артеріальна гіпертензія, порушення ліпідного та вуглеводного обмінів, порушення в системі імунзапальної активації та гемокоагуляції [95].

Окрім того, сучасна наука ствердно заявляє про наявні патогенетичні механізми формування ІР при гіпотиреозі [39, 62, 70, 102, 119].

ІР – нездатність інсулінзалежних тканин засвоювати частину глюкози при нормальному вмісті інсуліну в організмі. За твердженням А. Шилова та співавторів, вона може бути зумовлена дефектом рецепторів до інсуліну, а також порушенням процесу транспорту глюкози через клітинну мембрану, яка може бути дефектною через генетичні зміни, вплив запальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-8) та СРБ [56, 248]. Клітинні механізми ІР можуть бути різними: зниження кількості інсулінових рецепторів, зниження активності рецепторного ферменту тирозинкінази в м'язевих і в жирових клітинах; порушення транслокації внутрішньоклітинних транспортерів глюкози GLUT-4 на плазматичну мембрану [21]. Згідно з дослідженнями, описаними Ж. А. Лещенко, ІР виявлена в обстежених з такою частотою: в 10% без метаболічних порушень, в 58% з АГ, в 63% з підвищеним рівнем сечової кислоти, в 84% з гіпертригліцеридемією, в 88% зі зниженим рівнем холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), в 84% у хворих на ЦД, в 66% осіб з порушенням толерантності до глюкози [82, 254].

Яким же чином гіпотиреоз сприяє розвитку інсулінорезистентності ? Відповідь на питання слід шукати у факторах, які формують ІР, серед них

вісцеральне ожиріння, дисліпідемія, запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, активація симпато - адреналової та ренін - ангіотензин - альдостеронової системи, генетична зумовленість, порушення системи гемостазу.

Достатньо часто в практичній медицині у пацієнтів з гіпотиреозом виявляють комплексні обмінні порушення, які часто залишаються після досягнення стану еутирозу, ці зміни по-різному обтяжують стан здоров'я пацієнтів різного віку і в значній кількості пацієнтів трансформуються у складові метаболічного синдрому. Саме ці вказані особливості спонукають науковців до пошуку можливих паралельних патогенетичних механізмів при гіпотиреозі, впливаючи на які, отримаємо можливість зменшити поширення проявів та наслідків МС.

Метою нашого дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на гіпотиреоз шляхом фармакотерапевтичної корекції цитокінового профілю, метаболізму ліпідів та функціонального стану щитоподібної залози в умовах йодної недостатності.

На етапі обстеження, до призначення лікування, пацієнти були розділені на чотири групи залежно від наявності явного чи субклінічного гіпотиреозу та враховуючи наявність або відсутність ожиріння.

При обстеженні пацієнтів було проведено визначення ступеня йододефіциту в хворих, які проживають в різних клімато-географічних ярусах Прикарпатського регіону, шляхом дослідження медіани йодурії та вивчення структурних характеристик ЩЗ з допомогою УЗД. Визначення йодурії проводилось в сертифікованій лабораторії відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ« Інститут ендокринології та обміну речовин ім. Комісаренка В.П.» НАМН України (керівник професор Кравченко В. І.).

Загалом по регіону йодурія становила $126,04 \pm 5,40$ мкг/л. Медіана йодурії у хворих високогір'я становила $83,08 \pm 6,71$ мкг/л, що відповідає легкому ступеню йодної недостатності. В пацієнтів, які проживають в рівнинному та передгірному регіонах Українських Карпат, йодного дефіциту не виявлено,

медіана йодурії у вказаних осіб становила $179,17 \pm 4,57$ мкг/л у хворих рівнинного ярусу, в жителів передгірного ярусу Українських Карпат – $119,44 \pm 6,55$ мкг/л, що пояснюється ефективною йодопрофілактикою населення в цих регіонах.

За даними УЗД, в обстежених пацієнтів з гіпотиреозом виявлено гіпертрофію ЩЗ. Так, в I групі в 14 осіб виявлено зоб (31,0%), в II групі – в 11 осіб (27,5%), в III групі серед пацієнтів з СГ з ожирінням зоб мали 4 особи (26,7 %), а в IV групі гіпертрофію ЩЗ виявлено в 5 осіб (25,0%). Загалом зоб діагностований в 28,33% пацієнтів. Наявність гіпертрофії ЩЗ позитивно корелює з показниками йодурії, що підтверджує йододефіцитний стан та його етіологічну роль в розвитку ендемічного зобу та гіпотиреозу.

Вивчаючи прояви ІР при гіпотиреозі серед обстежених пацієнтів, нами виявлено осіб з порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету. Гіперглікемія натще (ГГН) серед всіх обстежених виявлена в 15 осіб (12,5 %), порушення толерантності до глюкози (ПТГ) в 16 осіб (13,3%). Середні показники ГГН і ПТГ в усіх групах достовірно не відрізнялась від показника ПЗО ($p > 0,05$).

Загалом порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету діагностовані в 31 особи, що становить 25,8 % всіх обстежених, в переважній більшості вказані зміни виявлені у пацієнтів з явним гіпотиреозом у 27 осіб, що становить 22,5% всіх хворих.

Переважаюча кількість осіб із виявленою ГГН та ПТГ в I групі хворих доводить залежність порушень вуглеводного обміну від ІМТ, а дещо менша, але друга по частоті кількість змінених рівнів глікемії виявлена в II групі пацієнтів, вказує на зв'язок порушень вуглеводного обміну з вираженістю гіпофункції ЩЗ, в даному випадку без впливу ожиріння.

За рівнем глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів всіх груп не було визначено показників, які свідчать про наявний цукровий діабет.

Отримані дані про порушення вуглеводного обміну при гіпотиреозі співпадають з висновками робіт Є. І. Дзісь, О. Я. Томашевської, 2011.

З метою оцінки ІР, окрім названих показників вуглеводного обміну, визначався індекс НОМА ІР, для розрахунку якого досліджувався рівень ЕІ. Нами встановлено, що у пацієнтів всіх груп рівні ЕІ та індексу НОМА ІР були вірогідно вищими, ніж в групі контролю ($p < 0,05$). Найвищі значення ЕІ та індексу НОМА ІР мали хворі І групи з ЯГ та ожирінням. Виявлено достовірну різницю значень індексу НОМА ІР та ЕІ в II, III, IV групах пацієнтів у порівнянні з обстеженими І групи ($p < 0,05$).

У хворих всіх груп індекс Саго був знижений у 1,5-2,0 рази порівняно із здоровими, достовірно відрізнявся від значень ПЗО в усіх групах обстежених пацієнтів з гіпотиреозом ($p < 0,05$). Найнижче значення індексу Саго мали пацієнти І групи ($p < 0,05$).

Нами встановлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між НОМА ІР і ТТГ ($r = 0,3369$, $p = 0,0136$), прямі кореляційні зв'язки середньої сили між НОМА ІР та ОТ у чоловіків ($r = 0,5812$, $p = 0,0036$) та у жінок ($r = 0,5197$, $p = 0,0012$), між НОМА ІР та ІМТ ($r = 0,5282$, $p = 0,00002$), між ТТГ і ЕІ ($r = 0,5175$, $p = 0,0001$), а також зворотні зв'язки помірної сили між НОМА ІР і Т4 ($r = -0,3527$, $p = 0,0139$), ТТГ та індексом Саго ($r = -0,4133$, $p = 0,00003$).

Отримані результати вказують на наявні патогенетичні чинники формування ІР при гіпотиреозі, підкреслюють важливість вісцерального ожиріння в формуванні ІРС. Гіперінсулінемія при гіпотиреозі є лабораторним індикатором ІР, а її клінічним проявом є порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету. Залежність збільшення показника НОМА ІР від рівня ТТГ, демонструє найбільш виражену ІР при ЯГ, але вказує водночас на наявну ІР у всіх групах пацієнтів з гіпотиреозом з ожирінням і без надмірної ваги.

Таким чином, зміни маркерів ІР (підвищення індексу НОМА-ІР, зниження індексу Саго) у хворих на гіпотиреоз вказують на наявний зв'язок між гіпофункцією ЩЗ та порушенням чутливості тканин до інсуліну.

При аналізі ліпідного спектру крові обстежених нами пацієнтів, виявлено достовірно вищі показники атерогенних ліпідів (ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНГ, ХС ЛПНГ) та знижений вміст ЛПВГ у пацієнтів всіх груп з некомпенсованим

гіпотиреозом ($p < 0,05$). Найбільш вираженими є порушення ліпідного обміну у пацієнтів з ЯГ з ожирінням. Потрібно відмітити, що порівняно кращою є характеристика метаболізму ліпідів у хворих із СГ, що доводить залежність дисліпідемії від ступеню і вираженості гіпофункції ЩЗ.

Нами встановлені взаємозв'язки між рівнями ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНГ, ХС ЛПНГ, КА і ТТГ, що відображає функціональний стан ЩЗ. Прямі кореляційні зв'язки помірної сили доведені між рівнем ТТГ і ЗХ ($r=0,3758$, $p=0,00004$), ТТГ та ТГ ($r=0,4958$, $p=0,0001$), ТТГ і ХС ЛПДНГ ($r=0,4958$, $p=0,0001$), ТТГ та КА у жінок ($r=0,4655$, $p=0,0002$) і в чоловіків ($r=0,4264$, $p=0,0016$). Встановлений зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між ТТГ і ХС ЛПВГ ($r=-0,4090$, $p=0,0526$).

Проведений аналіз показав наявність прямих кореляційних зв'язків помірної сили між індексом НОМА ІР та ЗХ, ТГ, КА; зворотніх зв'язків помірної сили між НОМА ІР та ХС ЛПВГ та слабкого зв'язку між індексом Caro та ТГ ($p < 0,05$).

Порушення ліпідного обміну при гіпотиреозі зумовлені зміною процесів зворотнього транспорту та утилізації атерогенних ліпідів. Дисліпідемія сприяє ІР через «перевантаження» та блокування рецепторів клітин ліпідами, внаслідок зміни рецепторної чутливості печінки до ЛПНГ, через знижений кліренс ЛПНГ нирками і через шлунково-кишковий тракт [86, 92, 108, 137, 153]. Ожиріння є частим симптомом гіпотиреозу і важливим чинником формування ІР. Надмір ВЖК при ожирінні зумовлює ефект ліпотоксичності відносно β -клітини підшлункової залози [21], сприяє послабленню фосфорилування інсулінорецепторного субстрату-1 (IRS-1) та призводить до порушення транслокації глюкозного транспортеру GLUT-4 на плазматичну мембрану [293].

Отже, нами встановлено, що дисліпідемія є наявною у всіх пацієнтів з некомпенсованим гіпотиреозом; ожиріння не єдиний чинник розвитку дисліпідемії та формування ІР, хоча, безумовно, потенціює і водночас є незалежним фактором її формування, але, в випадку нашого дослідження, не

завжди обов'язковим. Сам гіпотиреоз із підвищеним рівнем ТТГ веде до дисліпідемії, до порушеної тканинної чутливості до інсуліну, до гіперінсулінемії. Вираженість дисліпідемії зумовлена важкістю гіпотиреозу. Кореляційний аналіз доводить наявність взаємозалежних зв'язків між функцією ЩЗ, дисліпідемією та індексами ІР.

Отримані нами результати обстеження демонструють підвищення рівня прозапальних цитокінів крові в пацієнтів з первинним гіпотиреозом. Рівні TNF- α та IL-6 у всіх групах достовірно перевищували показники ПЗО ($p < 0,05$), найбільше значення цитокінів виявлене в хворих І групи ($p < 0,05$), що доводить надмірну продукцію вказаних прозапальних медіаторів у пацієнтів з ЯГ з ожирінням.

В останні роки було виявлено, що жирова тканина, виконуючи ендокринну і паракринну функції, секретує речовини, які впливають на чутливість до інсуліну, мають антагоністичні між собою прозапальні і протизапальні властивості. При ожирінні доведена надмірна продукція прозапальних цитокінів [21, 162]. М. Visser описав, що адипоцити при ожирінні експресують підвищений рівень TNF- α , який, в свою чергу, стимулює вироблення IL-6, що виконує роль головного регулятора продукції печінкою білків гострої фази – СРБ, сироваткового амілоїду А, фібриногену, фактора Вілебранда, компонентів комплементу, інгібітора активатора плазміногену, ліпопротеїну (а), тощо [13, 251].

В даний час науковці розглядають гіпотиреоз як хронічний неспецифічний запальний процес [21, 66, 110, 196, 233, 235]. Останні дослідження показали, що у хворих з гіпотиреозом значно збільшується вміст цитокінів, причому замісна гормональна терапія не завжди нормалізує їх вміст [148]. Новітні дані доводять, що ТТГ індукує продукцію TNF- α клітинами кісткового мозку [331], збільшує ШОЄ [257], підвищує рівні СРБ та IL-6 [296, 330]. Було доведено, що при СГ збільшення ШОЄ, зростання рівня СРБ і порушення згортання крові відзначається незалежно від інших факторів (віку, статі, ССЗ та ін.) і регресує при призначенні тиреоїдних гормонів.

В обстежених нами пацієнтів підвищений рівень СРБ підтверджує активацію системи запалення при гіпотиреозі. Так, в хворих всіх досліджуваних груп рівень СРБ виявлений в межах, які достовірно відрізнялися від показників ПЗО ($p < 0,05$). Окрім того, рівні вказаного білка в усіх групах обстежених, окрім IV, перевищували межі норми (згідно набору реактивів, які використовувалися). Найвищий показник СРБ був виявлений в пацієнтів I групи ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз показав наявність прямих кореляційних зв'язків помірної сили між TNF- α і ТТГ ($r=0,4811$, $p=0,0002$), між IL-6 і ТТГ ($r=0,3575$, $p=0,0026$), середньої сили зв'язку між СРБ і ТТГ ($r=0,6684$, $p=0,0002$). Зворотні кореляційні зв'язки помірної сили виявлені між TNF- α і T4 ($r=-0,3497$, $p=0,0028$), між TNF- α і T3 ($r=-0,4305$, $p=0,0004$), середньої сили зв'язки доведені між СРБ і T4 ($r=-0,6908$, $p=0,0001$), між СРБ і T3 ($r=-0,7202$, $p=0,0002$).

При гіпотиреозі активація імунзапальної системи організму відбувається за рахунок певних послідовних процесів. Доведена атерогенна дисліпідемія супроводжується синтезом диметиларгініну - інгібітора NO-синтетази, який стимулює розвиток ЕД з надмірним утворенням речовин з вазоконстрикторними і прозапальними властивостями. Тканинна гіпоксія при гіпотиреозі веде до активації ПОЛ із синтезом вільних радикалів, котрі також активують запальні зміни. Морфологічним індикатором запального процесу є активація системи моноцитів і макрофагів, які синтезують прозапальні цитокіни.

Хронічний неспецифічний запальний процес при гіпотиреозі призводить до зміни чутливості рецепторного апарату клітин через прямий пошкоджуючий вплив прозапальних цитокінів на рецептор, через пригнічення активності GLUT-4 під їх впливом, через ЕД із зниженням трансдотеліального транспорту інсуліну.

Проспективне дослідження Christ-Crain M. et al. (2003) [239] було першим дослідженням, яке продемонструвало підвищення вмісту в крові СРБ в міру прогресування тиреоїдної недостатності, дозволивши віднести підвищений рівень СРБ до додаткових факторів ризику серцево-судинних захворювань при

гіпотиреозі. У цьому дослідженні в порівнянні з контрольною групою еутиреоїдних суб'єктів виявлено значне підвищення рівнів СРБ у осіб з ЯГ і СГ. При цьому кореляції між СРБ і гормонами ЩЗ виявлено не було. Однак в іншому дослідженні виявлена негативна кореляція між СРБ і вільним Т4, що дозволяє віднести низький рівень вільного Т4 до нових біомаркерів ризику серцево-судинних захворювань [212, 190].

В процесі нашого дослідження також проводилось визначення вмісту адипонектину крові у хворих з гіпотиреозом. Адипонектин – поліпептид, який виробляється клітинами білої жирової тканини, цитокін з протизапальними властивостями. Основними функціями адипонектину є підвищення інсуліночутливості тканин, пригнічення окислення жирів, зменшення маси жирової тканини, антиатерогенний ефект, протизапальна дія.

При обстеженні пацієнтів з гіпотиреозом нами виявлений знижений рівень адипонектину в усіх групах хворих у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Найменші значення адипонектину були отримані в I і в III групах, тобто в осіб з надмірною масою тіла ($p < 0,05$). В пацієнтів із СГ адипонектин також був знижений ($p < 0,05$). Найвищий рівень адипонектину крові було визначено в хворих IV групи з СГ без ожиріння.

Вміст адипонектину в сироватці крові обстежених нами пацієнтів негативно корелював з показником НОМА IR, ступенем вісцерального ожиріння (ОТ), рівнем ТТГ, з атерогенними ліпідами (ЗХ, ТГ, ЛПНГ), з TNF- α і СРБ; позитивно корелював з Т3(вільн.), Т4(вільн.), ЛПВГ ($p < 0,05$).

Зниження рівня адипонектину в осіб без надлишкової маси тіла, може бути пояснено пригніченням активності NO-синтетази, яка стимулює синтез адипонектину.

Окрім того, відомо, що синтез адипонектину залежить від синтезу інсуліну. Але в умовах ІР вказані нормальні взаємозв'язки між адипокінами та інсуліном втрачаються, це веде до втрати фізіологічної позитивної кореляції між рівнем адипонектину та інсуліну, що і демонструють отримані нами результати.

За висновками роботи F. Santini і співавт. (2004 р.), обмінні порушення при дисфункції щитовидної залози не пов'язані із зміною рівня адипонектину і лептину. Отримані нами дані збігаються з висновками робіт вчених S. Kralisch, M. Fasshauer, які стверджують, що у хворих із синдромом гіпотиреозу зменшується вміст адипонектину [267].

Результати проведеного дослідження вказують на наявну гіпоадипонектинемію у хворих з гіпотиреозом, яка визначається вираженістю гіпофункції ЩЗ та значенням ІМТ. Кореляційний аналіз доводить антиатерогенну, протизапальну та інсулінсенситивну роль адипонектину.

Цікавість до вивчення функції печінки та жовчевого міхура у досліджуваних хворих зумовлена тісним зв'язком механізмів, які об'єднують роботу ЩЗ та печінки. Тиреоїдні гормони регулюють базальний метаболізм всіх клітин, в т. ч і печінки, а печінка, зі свого боку, регулює вміст Т3 і Т4 через їх катаболізм, через синтез білків транспортерів гормонів ЩЗ, через активність ХЕТБ, ЛПЛ, які регулюють ліпідний обмін, через ентеропатичну активацію дейодування тиреоїдних гормонів та повторну реутилізацію йоду в організмі [115,140, 192, 242].

Також відомо, що при гіпотиреозі сповільнюється обмін білірубіну з холестатичним синдромом, а також частими є гепатитні зміни, які виникають як наслідок перивенулярної гіпоксії [142]. Окрім того, в печінці синтезуються білки-транспортери глюкози (GLUT -1-5), серед яких GLUT-4 найважливіший переносчик глюкози. При порушенні локального метаболічного перетворення глюкози в гепатоцитах інсулін забезпечує перетворення надлишку глюкози в жирні кислоти. Жирні кислоти згодом у вигляді ТГ перетворюються в ЛПДНГ і в такому вигляді транспортуються кров'ю в жирову тканину, де депонуються у вигляді жиру. Таким чином, дисфункція печінки при гіпотиреозі приводить до порушень вуглеводного обміну, сприяє утворенню атерогенних ліпідів з подальшим залученням механізмів формування ІР.

В обстежених нами пацієнтів з гіпотиреозом виявлене достовірне підвищення рівнів загального білірубіну та АлАТ ($p < 0,05$). Серед загальної

кількості обстежених вказані порушення діагностовані в 25,8% осіб, в переважній більшості в хворих I і II груп з ЯГ. Змінені рівні білірубину і АлАТ в I і в II групах пацієнтів перевищували показники норми в середньому в 1,5 рази, в III і в IV групах хворих отримані значення перевищували відповідні в групі контролю на 21,5% і на 5,8%. Окрім того, вказані показники в III і в IV групах достовірно різнилися з I групою, в якій вони були найвищими ($p < 0,05$).

Аналізуючи результати обстеження печінки за даними УЗД, ознаки гепатозу виявлено в 35 осіб (29,2%), ЖКХ у 19-ти хворих (15,3%). Частота ЖКХ у пацієнтів I групи з ЯГ і ожирінням і в IV групі із СГ без ожиріння є практично однаковою, що спонукає задуматися про важливість компенсації СГ, а також про ретельний ліпідний контроль при СГ, оскільки в хворих без порушення білірубінового обміну холелітіаз, ймовірно, потенціюється дисліпідемією.

Встановлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили між білірубіном і ТТГ ($r = 0,5276$, $p = 0,0002$), помірної сили між АлАТ і ТТГ ($r = 0,4972$, $p = 0,0001$). Зворотній зв'язок помірної сили виявлений між коефіцієнтом де Рітіса і ТТГ ($r = -0,3774$, $p = 0,0001$).

Проведений кореляційний аналіз показав наявність прямих кореляційних зв'язків між функціональними показниками печінки (рівнями АлАТ, загального білірубину) та індексом НОМА IR, рівнями атерогенних ліпідів (ЗХ, ТГ, ЛПНГ, ЛПДНГ, КА), рівнем ТТГ, рівнем ЕІ, а також виявлені зворотні кореляційні зв'язки між рівнями АлАТ, загального білірубину та рівнями Т3(вільн.), Т4(вільн.), ЛПВГ ($p < 0,05$).

Отримані результати підтверджують значимі дисметаболічні зміни, які стимулюють формування ІР при гіпотиреозі, на яку потрібно впливати паралельно і своєчасно.

Описані дані обстежень, стимулюють до проведення аналізу та оцінки стану ССС у хворих з гіпотиреозом. Механізми впливу тиреоїдних гормонів на ССС різноманітні. Перший – проявляється у прямій дії гормонів на міокард. Другий механізм здійснюється через вплив на симпато-адреналову

систему. Третій залежить від периферичного ефекту гормонів ЩЗ, які можуть впливати на адренергічну інервацію і на серцевий викид [50, 53].

Сприяючими факторами розвитку ССЗ при гіпотиреозі є атерогенна дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, активація системи гемокоагуляції, підвищення периферичного опору судин, підвищення тонуусу симпатoadреналової системи, зниження вазодилатаційних властивостей судин. Потрібно відмітити, що дані клінічних спостережень та досліджень вказують на те, що часто при компенсованому гіпотиреозі у пацієнтів утримується дисліпідемія з проявами ІХС, АГ, ожиріння [52, 90]. Причому, ці зміни не завжди достовірно корелюють з рівнем ТТГ і Т4 [225].

Вплив гіпотиреозу на стан ССС підтверджує наявність АГ у 93 пацієнтів серед всіх 120 нами обстежених, ІХС в 40 хворих з первинним гіпотиреозом. Причому, в групах обстежених з ЯГ клінічні прояви ССЗ зустрічаються набагато частіше, аніж при СГ, а в групах з ожирінням прояви є більш вираженими, що вказує на важливість впливу компенсації гіпотиреозу та ІМТ на частоту і вираженість ССЗ.

Дослідження ризиків виникнення загрозливих серцево-судинних подій (ССП) в найближчий 10 - річний період життя в обстежених пацієнтів вказує на підвищені ризики ССЗ (за індексами SCORE) як у хворих з явним гіпотиреозом, так і з СТД.

Помірний ризик ССП із значенням індексу SCORE < 5% був визначений в I групі в 46,7% хворих, в II групі в 55,5% пацієнтів, в III – в 40%, а в IV групі в 60% . Середній ризик виникнення загрозливих ССП із значенням показника в межах 5-10% був виявлений в 20% обстежених I і II груп, в III групі в 26,7%, в IV групі в 30% обстежених. Високий ризик із значенням індексу SCORE > 10% виявлений в 33,3% осіб I групи, в II групі в 25% пацієнтів, в III – в 33,3% осіб, а в IV групі в 10% обстежених.

Аналізуючи описані показники, є очевидним, що при некомпенсованому гіпотиреозі у пацієнтів всіх груп, в тому числі і з СГ, є підвищені ризики загрозливих ССП.

Отже, при обстеженні пацієнтів з первинним гіпотиреозом нами виявлено пряму лінійну кореляційну залежність між ТТГ і показниками НОМА IR, ІМТ, ОТ, атерогенними ліпідами, АлАТ і загальним білірубіном, рівнем TNF- α , IL-6 та СРБ та негативний зв'язок ТТГ з індексом Саго, адипонектином і ЛПВГ.

Враховуючи доведену на етапі обстеження пацієнтів найбільш виражену ІР у хворих з ЯГ, виявлені в них часті порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету, значний цитокіновий дисбаланс та виражену дисліпідемію, а також, враховуючи обтяжливий вплив ожиріння на формування ІР, задля достовірності очікуваних результатів, в другому етапі дослідження з проведенням базової і комбінованої терапії гіпотиреозу приймали участь пацієнти з ЯГ та ожирінням (n=45). Хворі були розділені на дві рівнозначні групи.

Нами проводилась порівняльна оцінка ефективності базової терапії гіпотиреозу лівотироксином і йодидом та комбінованої терапії з використанням метформіну в 2-х групах пацієнтів. Проведено порівняльний аналіз динаміки показників вуглеводного, ліпідного обмінів, функції гепато-біліарної системи, системи імунзапальної активації та показників, що характеризують функціональну активність ЩЗ в періоди до лікування та після курсу терапії гіпотиреозу.

Результати обстеження пацієнтів після лікування достовірно вказують на більш позитивну динаміку покращення самопочуття у пацієнтів II групи, котрі отримували комбіновану терапію для лікування гіпофункції ЩЗ ($p < 0,05$).

Виявлено позитивний вплив застосованої терапії на антропометричні показники у пацієнтів з ожирінням. Так, в I групі пацієнтів через 3 міс. базової терапії ІМТ знизився на 5,3%, а через 6 міс. на 9,9% у порівнянні з вихідним значенням. При комбінованій терапії з метформіном в хворих II групи спостерігалось більш ефективне зниження маси тіла через 3 міс. на 7,7%, а через 6 міс. на 17,7% у порівнянні із значенням ІМТ до лікування. Окрім того, показник ІМТ в пацієнтів II групи через 6 міс. досяг значення $28,4 \pm 0,64 \text{ кг/м}^2$, що відповідає числовій характеристиці надмірної маси тіла.

Отримані нами результати збігаються із доведеними впливами метформіну на чинники ІР в роботі Х. А. Москва, Л. Є. Лаповець та О. П. Кіхтяк [99, 100, 101].

Позитивний вплив на антропометричні показники зумовлені доведеними властивостями препарату, такими як зниження апетиту, підвищення секреції ГПП-4 [75, 107, 123, 178], а також здатністю позитивно впливати на механізми ІР [99, 100, 101, 178].

Оцінюючи динаміку значень інсулінемії в обстежених нами пацієнтів, виявлено достовірне зниження рівнів ЕІ в обох групах в порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$). Але, більш ефективно знизились показники ЕІ після комбінованої терапії ($p < 0,05$). Так в І групі пацієнтів на фоні базової терапії рівень ЕІ знизився на 34,7 %, а в ІІ групі хворих, при застосуванні метформіну – на 59,8%.

Зниження рівня інсуліну при гіпотиреозі пояснюється підвищенням чутливості клітин до інсуліну, збільшенням під впливом метформіну і лівотироксину білків-транспортів глюкози GLUT-1 і GLUT-4, що покращує внутрішньоклітинну утилізацію глюкози [161].

Через 6 міс. досягнуто достовірного зниження індексів ІР у всіх групах пацієнтів у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$). Достовірно кращою є динаміка значень індексів НОМА ІР та Сагo у хворих ІІ групи ($p < 0,05$).

Закономірним наслідком зниження ІР при застосуванні метформіну є більш ефективна корекція порушень вуглеводного обміну в пацієнтів ІІ групи у порівнянні з хворими, котрі отримували базову терапію. Через 6 міс. дизглікемія зберігається в 1-го хворого ІІ групи і в 5-ти пацієнтів І групи.

Отримані дані демонструють більш швидке досягнення компенсації гіпотиреозу в групі пацієнтів, які отримували комбіновану терапію ($p < 0,05$).

Л. М. Берштейн пояснює цей ефект дії метформіну наслідком покращення чутливості гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи організму до тироксину при гіпотиреозі (причому при еутиреозі цього впливу немає) та відновленням

ефективного зворотнього зв'язку регуляції обміну тиреоїдних гормонів [178]. Автор ставить під сумнів прямий безпосередній вплив метформіну на ТТГ.

Аналізуючи співвідношення між рівнями ТТГ та індексами ІР, нами відмічено, що при досягненні компенсації гіпотиреозу прояви ІР залишаються, індекси НОМА ІР та Саго в обох групах після проведеного лікування не досягли значення ПЗО. Але в II групі хворих показники ІР знизились більш ефективно, ніж в I групі пацієнтів ($p < 0,05$). Це вказує на паралельні, незалежні від компенсації гіпотиреозу механізми, які погіршують здоров'я пацієнтів і, впливаючи на які, ми ефективно запобігаємо розвитку компонентів МС.

Отримані результати показників ліпідного обміну в обох групах стверджують про позитивний вплив терапії, яка проводилась. Так, рівень загального холестерину в усіх групах достовірно знизився у порівнянні з показниками до лікування, через 6 міс. після контрольної ліпідограми рівні холестерину досягли значення ПЗО. Але більш ефективно, достовірно краще, знизився рівень ЗХ в групі, пацієнти якої отримували комбіновану терапію ($p < 0,05$). В хворих I групи рівень ЗХ знизився у порівнянні з показником до лікування на 25,2%, в хворих II групи – на 30,5%. Отже, рівень ЗХ в обстежених нами пацієнтів залежить від компенсації гіпотиреозу, він знижується по мірі нормалізації ТТГ, але більш ефективно при комбінованій терапії з використанням метформіну ($p < 0,05$) [99, 100, 101]. Зниження рівня ЗХ крові, що спостерігається на фоні лікування метформіном, є вторинним, оскільки препарат не впливає на синтез холестерину в печінці.

Така ж динаміка після проведеного комбінованого лікування гіпотиреозу спостерігається і в значеннях інших атерогенних ліпідів (ЛПНГ, ЛПДНГ, ТГ). Водночас рівень «корисних» ЛПВГ в II групі підвищився на 58,4% у жінок і на 38,5% у чоловіків, у порівнянні з показником до лікування, позитивна динаміка цих значень у цій групі є достовірно кращою аніж в пацієнтів, які отримували базову терапію ($p < 0,05$). В I групі ЛПВГ підвищилися менш показово, на 7,0% у жінок і на 2,25% у чоловіків.

Сучасні дослідження підтверджують, що на фоні лікування метформіном

відзначається зменшення вираженості порушень ліпідного спектру крові, пов'язаних з ІР [141, 178].

Серед маловивчених впливів метформіну обговорюється його здатність знижувати рівень TNF- α , який позитивно корелює із рівнем ТТГ [67, 110, 111]. Дані досліджень свідчать про збільшення концентрації адипонектину у хворих на ЦД 2 типу при лікуванні метформіном [237]. Є припущення, що метформін є міметиком адипонектину і активує внутрішньомітохондріальне β -окислення жирних кислот, ліквідуючи токсичну дію їх надмірного внутрішньоклітинного вмісту [168].

В нашому дослідженні оцінка впливу метформіну на показники імунотзапальної реакції організму проводилась шляхом порівняння рівнів адипонектину, прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) та СРБ до лікування та через 6 міс. диференційованої терапії.

Рівні TNF- α в процесі лікування змінилися неоднозначно, більш ефективно знизились у пацієнтів II групи ($p < 0,05$). В процентному вираженні рівень TNF- α в хворих I групи знизився на 37,3%, а в хворих II групи – на 54,2% у порівнянні із значенням цього цитокіну до лікування.

Рівень IL-6 після проведеного лікування у пацієнтів I групи, які не отримували метформін, знизився помірно і недостовірно ($p > 0,05$). В II групі IL-6 в крові знизився більш значимо, достовірно відрізнявся від показника до лікування ($p < 0,05$), а також від показників I групи дослідження ($p < 0,05$). В процентному порівнянні рівень IL - 6 в I групі знизився на 9,5 %, а в II групі – на 45,6%

Показники СРБ після 6 міс. терапії достовірно знизились в обох групах у порівнянні із значеннями до лікування ($p < 0,05$). В хворих II групи рівень СРБ став достовірно нижчим, ніж в хворих I групи базової терапії ($p < 0,05$). В процентному порівнянні рівень СРБ в пацієнтів I групи знизився на 48,1%, а в пацієнтів II групи – на 56,0%.

Після 6 міс. базової терапії рівень адипонектину у пацієнтів I групи дещо підвищився, але не досягнув значення ПЗО і достовірно не відрізнявся від

показника до лікування ($p > 0,05$). В хворих II групи рівень адипонектину через 6 місяців досягнув значення ПЗО і відрізнявся від показника до лікування ($p < 0,05$). В процентному порівнянні рівень адипонектину в осіб I групи зріс на 17,2%, а в осіб II групи – на 68,7%.

Отримані результати терапії метформіном при гіпотиреозі, ймовірно, зумовлені доведеним впливом препарату на процеси диференціювання моноцитів в макрофаги, які активно секретують проатерогенні фактори та прозапальні цитокіни. Також ефективний вплив метформіну зумовлений стимулюванням синтезу та активності NO-синтетази ендотелієм судин, оскільки секреція адипонектину прямопропорційно залежить від активності вказаного ферменту [178]. Важливим наслідком лікувального впливу метформіну є зменшення ІР, що відновлює нормальні взаємозалежні зв'язки між інсуліном та адипонектином.

Описані результати обстеження пацієнтів після лікування демонструють відмінності впливу базової терапії у порівнянні з комбінованим лікуванням гіпотиреозу із застосуванням метформіну. Наявним є більш ефективний вплив метформіну на зниження рівня прозапальних цитокінів та підвищення рівня адипонектину у хворих з некомпенсованим гіпотиреозом.

Результатом досягнення стану компенсації при гіпотиреозі у наших пацієнтів стало покращення функції печінки та жовчного міхура, оскільки нормальне функціонування цих систем є взаємозалежним [33, 55, 140], а позитивна динаміка є закономірною [115, 192, 242].

Показники білірубіну, АлАТ крові у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію вже через 3 міс. досягли значення, яке було достовірно кращим від показника до лікування і від показника в I групі в цей період ($p < 0,05$). Через 6 міс. терапії рівень білірубіну та АлАТ крові лише в II групі наблизився до значення ПЗО ($p > 0,05$) і був кращим, ніж в I групі ($p < 0,05$).

Рівень АсАТ через 6 міс. терапії продовжував перебувати в діапазоні нормальних значень.

Коефіцієнт де Рітіса після лікування підтвердив достовірну, більш

ефективну і швидко корекцію зсуву трансаміназ на фоні комбінованої терапії з метформіном ($p < 0,05$).

Отримані результати доводять більш ефективний вплив комбінованої терапії на корекцію дисбалансу трансаміназ та загального білірубіну у пацієнтів з первинним гіпотиреозом.

Базова терапія гіпотиреозу в хворих I групи сприяла зниженню ризику ССП у пацієнтів з некомпенсованим гіпотиреозом, в динаміці індекс SCORE знизився на 31,3%. В хворих II групи, на фоні прийому комбінованої терапії з метформіном, індекс SCORE знизився більш ефективно, на 54,6%.

Потрібно відмітити, що змінився не лише середній показник індексу, але і перерозподіл загрозливих для пацієнтів величин, який відбувся на користь збільшення числа осіб з індексом $< 5\%$ та зменшення кількості хворих з показником $> 5\%$.

Численні сучасні дослідження доводять позитивний вплив метформіну на ризики виникнення та на позитивну динаміку лікування ССЗ. Патогенетичні механізми впливу метформіну Л. К. Соколова пояснює трьома можливими механізмами. Перший через активацію аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK) з послідуною стимуляцією синтезу NO-синтетази з ефективним вазодилатуючим ефектом. Другий - зменшення фіброзу міокарду через інгібування фактора росту бета (TGF-1) в кардіальних фібробластах. Третій механізм пов'язаний із збільшенням під впливом препарату білків-транспортерів глюкози GLUT-1 і GLUT-4, що покращує внутрішньоклітинну утилізацію глюкози, блокує перекисне окислення ВЖК, що зменшує ризики серцево-судинних захворювань у пацієнтів [161, 278].

Відомо, що метформін посилює капілярний кровотік різних органів, включаючи скелетні м'язи та жирову тканину, зменшує активність інгібітора тканинного активатора плазміногену 1-го типу і збільшує фібринолітичну активність крові, впливає на агрегацію тромбоцитів. Зазначені зміни можуть сприяти зниженню ризику тромбоутворення і серцево-судинних ускладнень. На даний час науковцями розглядається антиішемічний вплив метформіну на

серцевий м'яз шляхом збільшення кількості капілярів в ішемізованій тканині [178].

Проспективне дослідження діабету (UKPDS) у Великобританії показало, що лікування метформіном знижує макросудинні захворювання та смертність, незалежно від глікемічного контролю [203]. У ряді клінічних досліджень було відзначено позитивний вплив метформіну на рівень АТ у хворих з порушеною толерантністю до глюкози і ЦД 2 типу [59, 103].

Таким чином, отримані дані вказують, що комбінована терапія лівотироксином, йодидом та метформіном сприяє зменшенню ризиків серцево-судинних захворювань у пацієнтів з первинним гіпотиреозом, що зумовлено додатковим впливом метформіну на фактори розвитку ССП, такі як дисліпідемія, гіперкоагуляція, надмірна вага, інсулінорезистентність, зниження рівня прозапальних цитокінів з судинною дисфункцією та гіпертензією.

Проведене контрольне визначення зміни якості життя на фоні диференційованої терапії вказує на достовірне покращення якості життя у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію ($p < 0,05$).

Отже, нами доведений достовірний позитивний вплив метформіну на показники ІР у хворих з гіпотиреозом, ожирінням з порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету. Додавання до стандартної терапії метформіну знижує інтенсивність системного запалення за позитивною динамікою вмісту TNF- α , IL-6, СРБ та адипонектину. Запропонований спосіб застосування метформіну на фоні базової терапії лівотироксином впродовж 6 місяців сприяє ефективній компенсації гіпотиреозу, знижує базальну гіперінсулінемію, показник НОМА-IR, підвищує індекс Саго, нормалізує показники вуглеводного обміну, зменшує апетит, сприяє зниженню маси тіла, чинить гіполіпідемічну дію, що сприяє зниженню ризику смертності від серцево-судинних захворювань. Застосування метформіну в комбінованій терапії гіпотиреозу ефективно покращує самопочуття та якість життя пацієнтів.

Застосування препаратів йоду в комплексній терапії гіпотиреозу сприяє швидкій компенсації хвороби, веде до позитивних структурних змін ЩЗ, до покращення самопочуття.

Впродовж 6 місяців проведення дослідження у хворих з гіпотиреозом, котрі отримували метформін в поєднанні з стандартною терапією, не виявлено негативних результатів чи серйозних побічних ефектів, тому призначений досліджуваний препарат не відмінявся. Упродовж лікування у жодного хворого не відмічено погіршення клінічного перебігу гіпотиреозу та супутніх захворювань, не було розвитку фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій.

Таким чином, ми вважаємо, що застосування метформіну в комплексному лікуванні хворих з гіпотиреозом з порушеннями вуглеводного обміну та ожирінням доцільне, ефективне і безпечне.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального питання клінічної ендокринології з підвищення ефективності лікування хворих на гіпотиреоз з ожирінням та початковими порушеннями вуглеводного обміну шляхом фармакотерапевтичної корекції функціонального стану щитоподібної залози, інсулінорезистентності, цитокінового профілю і метаболізму ліпідів.

1. В осіб, які проживають у високогірному регіоні Карпат виявлено йодну недостатність легкого ступеня за медіаною йодурії $83,08 \pm 6,71$ мкг/л. В передгірному та низькогірному регіонах йодного дефіциту не виявлено.

2. У хворих на гіпотиреоз виявлені порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету: порушена глікемія натще та порушена толерантність до глюкози наявні в 25,8% пацієнтів, з переважанням дизглікемії в хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням.

3. У пацієнтів з гіпотиреозом доведено наявність ІР за значеннями індексів НОМА ІР та Саго, яка зумовлена впливом прозапальних цитокінів, атерогенною дисліпідемією, порушенням функції гепатобіліарної ланки травної системи. В хворих всіх груп виявлено достовірну гіперінсулінемію ($p < 0,05$). Найбільш виражена ІР виявлена в пацієнтів з явним гіпотиреозом та ожирінням.

4. Пацієнтам з первинним гіпотиреозом, в тому числі із СГ, притаманна дисліпідемія. Виявлено достовірне підвищення рівня атерогенних ліпідів (ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ) та зниження рівня ЛПВЩ у всіх групах хворих ($p < 0,05$). Вираженість дисліпідемії залежить від форми гіпотиреозу та значення ІМТ.

5. У хворих на гіпотиреоз виявлений підвищений ризик ССЗ. Помірний ризик із значенням індексу SCORE $< 5\%$ визначений в 60% хворих, середній ризик із показником 5-10% виявлений в 30% обстежених, високий ризик з індексом SCORE $> 10\%$ виявлений в 10% осіб.

6. Доведено наявність гепато-біліарної дисфункції у пацієнтів з гіпотиреозом. Підвищення рівня АлАТ та загального білірубіну виявлено в 31

пацієнта (25,8%). За даними УЗД в 35 осіб (29,2%) виявлені ознаки гепатозу, у 19 осіб – ознаки ЖКХ (15,3%). Вказані зміни переважають в групах хворих з явним гіпотиреозом. Кореляційний аналіз доводить наявність взаємозалежних зв'язків між показниками функції печінки, дисліпідемії, індексами ІР, ТТГ та рівнями тиреоїдних гормонів.

7. В пацієнтів з гіпотиреозом виявлено ознаки активації імунзапальної системи організму з підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6), СРБ та зниженням рівня адипонектину крові в усіх групах пацієнтів ($p < 0,05$). Встановлено залежність потужності запальної відповіді від вираженості гіпофункції ЩЗ і від ІМТ. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок адипонектину з показниками ТТГ та ОТ.

8. Застосування метформіну в комбінованій терапії хворих на первинний гіпотиреоз з ожирінням та початковими порушеннями вуглеводного обміну позитивно впливає на показники ІР (рівень ЕІ знизився на 59,8 %, індекс НОМА ІР – на 60%), сприяє нормалізації вуглеводного обміну (у 87,5% пацієнтів досягнуто нормоглікемії), зменшує дисліпідемію (рівень КА знизився на 66,8% у жінок і на 58,0% у чоловіків), приводить до зниження ризиків ССЗ (індекс SCORE знизився на 54,6%). Призначення метформіну сприяє корекції цитокінового дисбалансу (рівень TNF- α знизився на 54,2%, IL-6 на 45,6%, показник адипонектину зріс на 68,7%), пригнічує активність неспецифічного запалення (рівень СРБ знизився на 56%), призводить до тиреоїдної компенсації та усунення гепато-біліарної дисфункції за короткий час в порівнянні з результатами базової терапії (через 3 міс. досягнуто стану еутирозу та нормалізації показників АлАТ і загального білірубіну).

9. Визначення показників вуглеводного обміну, індексів НОМА ІР та Саго сприяє ранній діагностиці стану ІР в хворих на гіпотиреоз. Переважаючий фармакотерапевтичний ефект комбінованої терапії на показники ІР, цитокінового дисбалансу, метаболічних порушень може слугувати підґрунтям до призначення метформіну для лікування пацієнтів з гіпотиреозом, ожирінням та початковими порушеннями вуглеводного обміну.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на гіпотиреоз рекомендується визначати наявність інсулінорезистентності за показником HOMA IR: $\text{HOMA IR} = \frac{\text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/мл)}}{22,5}$ (в нормі $\leq 2,77$), що дасть можливість підвищити ефективність ранньої діагностики інсулінорезистентності у хворих з гіпотиреозом, покращити якість лікування і попередити серцево-судинні ускладнення.
2. Хворим на первинний явний та субклінічний гіпотиреоз рекомендується проводити глюкозотолерантний тест для своєчасного виявлення порушень вуглеводного обміну.
3. Хворим на первинний явний гіпотиреоз з ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету в умовах йодної недостатності на тлі стандартної терапії лівотироксином та калію йодидом рекомендується застосовувати метформін в дозі 850 мг в добу з метою впливу на інсулінорезистентність, дисліпідемію, надмірну вагу, для корекції цитокінового дисбалансу, покращення функціонального стану гепато-біліарної системи, для ефективного і швидкого досягнення компенсації гіпотиреозу та зменшення ризику серцево-судинних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамова Н. О. Особливості ліпідного обміну у осіб з метаболічним синдромом на тлі порушеного метаболічного гомеостазу / Н. О. Абрамова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – №1 (43). – С. 11-14.
2. Абрамова Н. О. Особливості порушення обміну тиреоїдних гормонів у хворих на метаболічний синдром залежно від ступеня інсулінорезистентності та компенсації вуглеводного обміну / Н. О. Абрамова, Н. В. Пашковська // Буковинський медичний вісник. – 2012. – №3(63). – С. 4-8.
3. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией / Д. А. Танянский, Е. М. Фирова, Л. В. Шаталина, А. Д. Денисенко // Кардиология. – 2008. – Т. 12. – С. 20-25.
4. Амбросова Т. М. Адипокіни у формуванні глюкометаболічних порушень у хворих при коморбідності артеріальної гіпертензії та ожиріння / Т. М. Амбросова, О. М. Ковальова, В. І. Смирнова // Метаболічні порушення. – 2010. – С. 85.
5. Амбросова Т. М. Адипонектин як валідний фактор кардіометаболічного ризику у хворих з кардіоваскулярною патологією / Т. М. Амбросова, О. М. Ковальова // Експериментальна та клінічна медицина. – 2012. – № 3(56). – С. 99-105.
6. Амбросова Т. М. Взаємозв'язок порушень вуглеводного та ліпідного обміну з активністю адипокінів залежно від значення індексу маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію / Т. М. Амбросова, О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова // Український медичний часопис. – 2009. – №6. – С. 103-106.
7. Амбросова Т. Н. Нарушения углеводного обмена и активности

- фактора некроза опухолі α у пацієнтів с артеріальною гіпертензією, асоційованою с ожиренням / Т. Н. Амбросова, О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова // Український кардіологічний журнал. – 2009. – №3. – С. 34-38.
8. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О. С. Ларін, В. І. Паньків, М. І. Селіваненко, О. О. Грачова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 3(35). – С. 10-18.
 9. Арріго Ф. Г. Ціцero. Метформин и его клиническое применение: новое представление об известном лекарственном препарате в клинической практике /Ф. Г. Ціцero Арріго, Е. Тартагні, С. Ертеке // Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2013. – №2. – С. 90-96.
 10. Аронов Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д. М. Аронов // Триада. – 2000. – №10. – С. 411.
 11. Арсланбекова А. Ч. Стан мікроциркуляції у хворих із захворюваннями щитоподібної залози та їх корекція: Автореф. дис. канд. мед. наук / А. Ч. Арсланбекова, Махачкала, 2008. – 20с. – Библиогр.: с. 15-16.
 12. Аспекти корекції компенсаторної гіперінсулінемії та інсулінорезистентності у молодих жінок з ожирінням / Н. І. Корильчук, Т. Б. Корильчук, Боровик І. О. та ін. / Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 4. – С. 66-67.
 13. Бабак О. Я. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 4. – С.8-12.
 14. Березин А. Е. Информативность адипонектина как маркера кардиометаболического риска / А. Е. Березин, А. А. Кремзер //

- Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 82-87.
15. Боднар П. М. Метаболічний синдром: патогенез, діагностика та лікування / П. М. Боднар, Н. В. Скрипник // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15. – №2. – С. 295-304.
 16. Браверманн Л. І. Хвороби щитоподібної залози / Л. І. Браверманн // Видавництво: Медицина. – 2007. – 432с.
 17. Братусь В. В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза / В. В. Братусь, Т. В. Талаева // Український кардіологічний журнал. – 2007. – №1. – С. 90-96.
 18. Бубнова М. Ожирение и кардиометаболический риск пациента. Возможности профілактики / М. Бубнова // Врач. – 2009. – №5. – С. 48-53.
 19. Буеверов А. О. Безопасность метформина с точки зрения гематолога / А. Буеверов // Врач. – 2009. – 12.– С. 58-61.
 20. Буеверов А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А. О. Буеверов, М. В. Маевская // Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – №3. – С. 2-7.
 21. Бутрова С. А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бугрова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 2(20). – С. 82-84.
 22. Вайнтрауб Б. Д. Молекулярная эндокринология: фундаментальные исследования и их отражение в клинике / Б. Д. Вайнтрауб // Медицина. – 2003. – 493 с.
 23. Взаємозв'язки між структурно-функціональними порушеннями щитоподібної залози і компонентами метаболічного синдрому / В. І. Паньків, В. М. Гаврилюк, Л. Д. Непорадна, Л. В.Попович, В. В. Яковина, В. М. Івасів, О. М. Дідушко, О. О. Коритко, С. В. Глуговська // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. –

№6. – С. 39-43.

24. Взаимосвязь ИЛ-6 и маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда / О. В. Груздева, Е. В. Белик, Ю. А. Дылева и др. // Вестник Кузбасского научного центра. – 2012. – № 15. – С. 47-49.
25. Вельков В. В. Вільні жирні кислоти – фактор ризику інсулінорезистентності та ішемії: перспективи для оцінки ризиків і діагностики / В. В. Вельков // Лабораторна діагностика. – 2009. – №3 (49). – С. 55-70.
26. Вербовой А.Ф. Взаимосвязь адипонектина, эндотелина и инсулинорезистентности у больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа / А. Ф. Вербовой, А. С. Осина // Ожирение и метаболизм. – 2010. – 2. – С.45-48.
27. Вернигородський В. С. Стан перекисного окислення ліпідів і вміст метаболітів оксиду азоту у сироватці хворих на цукровий діабет 2-го типу у поєднанні з гіпертонічною та ішемічною хворобою серця / В. С. Вернигородський, Н. В. Зічко, М. В. Вернигородська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – № 3 (12). – С. 58-61.
28. Визир В. А. Аполипопротеины как маркеры кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Український медичний часопис. – 2008. – №6. – С. 53-61.
29. Воронцов В. Л. Особенности течения атеросклероза у больных, страдающих гипотиреозом / В. Л. Воронцов, О. И. Смирнова // Клинический весник. – 1997. – №2. – С. 64-67.
30. Гаврилюк В. М. Субклінічний гіпотиреоз: особливості ліпідного обміну, функціонального стану серцево-судинної та нейрон - м'язової систем за умов йодно́ї недостатності: Автореф. Дис. Канд.. мед. наук: / В. М. Гаврилюк. – Київ, 2005. – 22 с. – Бібліограф.: с.

15-16.

31. Гайдаев Ю. О. Стан ендокринологічної служби України в 2006 р. та підходи до розв'язання проблемних питань / Ю. О. Гайдаев, Р. О. Моїсеєнко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – Т. 2, №8. – С. 13-17.
32. Гайдукова С. М. Цитокіни. Біологічні функції цитокінів / С. М. Гайдукова, С. В. Видиборець, Ю. Ю. Попович // Нове в гематології та трансфузіології. – 2004. – №. 1. – С. 9–23.
33. Герок В. В. Захворювання печінки і жовчовивідної системи / В. В. Герок, Е. Х. Блюм // «МЕДпресс – інформ». – 2009. – 199 с.
34. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – №11. – С. 38-40.
35. Гольбер Л. М. Патологическая физиология щитовидной железы / Л. М. Гольбер, В. И. Кандор // Руководство по патологической физиологии. – М.: Медицина. – 1966. – С. 219-279.
36. Гопцій О. В. Лептинемія та інсулінемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О. В. Гопцій // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – №1. – С. 31-35.
37. Гормоны жировой ткани и функциональная активность щитовидной железы / Н. А.Петунина, Н. Э. Эльтшулер, Н. Г. Ракова, Л. В.Трухина // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 4. – С. 8-11.
38. Демидова Т. Ю. Гипотиреоз, ожирение и ишемическая болезнь сердца / Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиева // Ожирение и метаболизм. – 2007. – №2. – С.9-13.
39. Демидова Т. Ю. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома / Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиева //

Терапевтический архив. – 2009. – №4. – С. 69-73.

40. Дзись Є. І. Взаємозв'язки між артеріальною гіпертензією та розладами обміну, гемостазу, системним запаленням у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом / Є. І. Дзись, О. Я.Томашевська // Галицький лікарський вісник. – 2010. – №3. – С. 41-43.
41. Дідушко О. М. Взаємозв'язок між показниками інсулінорезистентності, ліпідного обміну та вмістом гормонів жирової тканини у хворих на гіпотиреоз / О. М. Дідушко // Буковинський медичний вісник. – 2012. – №4 (64). – С. 63-67.
42. Дислипидемии при эндокринных заболеваниях / Н. А. Кравчун, Ю. И. Караченцев, О. А. Гончарова и др. – Харьков, 2008. – 224с.
43. Добровольська Л. М. Взаимосвязь между показателями артериального давления и секрецией инсулина у больных с гипотиреозом / Л. М. Добровольська, Ю. Ш. Халимов // Артериальная гипертензия. – 1997. – №2. – С. 24.
44. Ефективність використання Сіофору у хворих з ожирінням та гіперінсулінізмом на стадії предіабету / Н. В. Пасечко, Л. В.Наумова, Н. В.Скрипник, І. І.Свистун, І. В. Голик // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 2(42). – С. 83-86.
45. Заремба Є. Х. Субклінічний гіпотиреоз: лабораторний феномен чи окрема нозологія? / Є. Х. Заремба, І. С. Шатинська-Мицик // Сучасні препарати та технології. – 2010. – № 4. – С. 52-55.
46. Захарова С. М. Ожирение и гипотиреоз / С. М. Захарова, Л. В. Савельева, М. И. Фадеева // Здоров'я України. – № 8. – 2014. – С. 49-50.
47. Звенигородская Л. А. Эволюция представлений о метаболическом синдроме / Л. А.Звенигородская, Ю. В. Конев, Л. И. Ефремов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. –

№7. – С. 3-6.

48. Зв'язок С-реактивного білка з інсулінорезистентністю у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. Ю. Горшунська, М. Ю. Караченцев, Н. С. Красова та ін. // Проблеми ендокринної патології. – 2008. – № 2. – С. 5-11.
49. Зелінська Н. Б. Стан мікроциркуляції у хворих на гіпотиреоз / Н. Б. Зелінська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – №3 (24). – С. 43–47.
50. Зелінська Н. Б. Стан регіональної гемодинаміки у хворих на гіпотиреоз із різною тривалістю хвороби / Н. Б. Зелінська // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – № 2. – С. 27-31.
51. Зозін І. Значение скрининга для выявления субклинических нарушений щитовидной железы / І. Зозін // Практикующому ендокринологу. – 2009. – № 1 (19). – С. 33-44.
52. Зубкова С. Т. Оцінка стану ендотеліальної функції судин у хворих на гіпотиреоз / С. Т. Зубкова, О. В. Булат, О. Ю. Михайленко // Ендокринологія. – 2011. – Том16. – С.49-54.
53. Зубкова С. Т. Факторы сердечно-сосудистого риска при гипотиреозе / С. Т. Зубкова, Ю. В. Булдыгина, Е. Ю. Михайленко // Сімейна медицина. – 2011. – № 4. – С. 31-36.
54. Зуєв К. О. Чи завжди ліпідограма дає відповідь на запитання лікаря та пацієнта? / К. О. Зуєв, Д. Г. Когут // Практикуючий лікар. – 2013. – №2. – С. 48-53.
55. Івашкін В. Т. Хвороби печінки і жовчовідних шляхів / В. Т. Івашкін; під ред. В. Т. Івашкіна. – М.: Медицина. – 2002. – 416 с.
56. Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и их коррекция у пациентов с метаболическим синдромом / А. Шилов, А. Осия, И. Еремина, Е. Черепанова // Врач. – 2011. – Т.2. – С.16-20.

57. Каминский А. В. Метформин – основа для медикаментозного лечения сахарного диабета 2-го типа / А. В. Каминский // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – № 2(26). – С. 61-63.
58. Каминский А. И. Болезни щитовидной железы / А. И. Каминский // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т.51, №7. – С. 7-23.
59. Карпов Ю. А. Метформин как средство патогенетической терапии больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа / Ю. А. Карпов, А. Т. Шубина // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – №1(41). – С. 35-38.
60. Кіхтяк О. П. За і проти чинника некрозу пухлин альфа як маркера ожиріння та інсулінорезистентності на прикладі клінічного дослідження / О. П. Кіхтяк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – №6. – С. 26-28.
61. Кіхтяк О. П. Зміни показників вуглеводного і ліпідного обміну у хворих із синдромом гіпотиреозу / О. П. Кіхтяк, Н. В. Скрипник, Н. В. Пасечко // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 2. – С.27-28.
62. Кіхтяк О. П. Одночасне лікування складових проблемного і неузгодженого метаболічного синдрому / О. П. Кіхтяк, Х. А. Москва // Український медичний часопис. – 2012. – №12 – С. 54-55.
63. Килейников Д. В. Патогенез артериальной гипертонии у больных первичным гипотиреозом / Д. В. Килейников, М. В. Макушева, В. С. Волков // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 30-32.
64. Кобалаева Ж. Д. Роль адипонектина в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ж. Д. Кобалаева, С. В. Виллевальде, Х. В. Исикова // Кардиология. – 2009. – Т.1. – С.51-56.
65. Ковалева О. Н. Метаболический синдром как фактор риска

- сердечно-сосудистых заболеваний / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова // Практична ангіологія. – 2008. – №3 (14). – С. 28-30.
66. Коваленко В. Н. Метаболический синдром: природа, механизмы развития, возможности системной энзимотерапии в его профилактике и лечении / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2011. – Т. 17 (2). – С. 158-173.
 67. Коваль С. Н. Гормон жировой ткани адипонектин и его роль в патогенезе метаболического синдрома и сердечно – сосудистых заболеваний. Гипоадипонектинемия как терапевтическая мишень/ С. Н. Коваль, И. А. Снегурская // Журнал національної академії медичних наук України. – 2011. – Т. 17(2). – С. 174-186.
 68. Колесникова Е. В. Эндокринные заболевания и патология органов пищеварения / Е. В. Колесникова // Мистецтво лікування. – 2006. – № 8(34). – С. 71-75.
 69. Кононенко И. В. Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа / И. В. Кононенко, О. М. Смирнова // Лечащий врач . – 2006. – N2. – С. 12-16.
 70. Корекція інсулінорезистентності та проявів метаболічного синдрому у дітей / Г. В. Косовцева, Л. Д. Нікітіна, Н. В. Філіпова, О. І. Юдченко // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19 (4). – С. 309.
 71. Кравченко В. І. Медичні проблеми йододефіциту та протидія йод залежним захворюванням / В. І. Кравченко // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19 (4). – С. 312.
 72. Кравченко В.І. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення / В. І. Кравченко. – 3-тє вид . – К.: К.І.С., 2008. – 104 с.
 73. Кравченко Н. А. Протективное действие адипонектина на развитие стеатогепатита и осложнений при ожирении / Н. А. Кравченко, Е.

- И. Войтенко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 4. – С. 35-40.
74. Кравчун Н. А. Гипотиреоз: эпидемиология, диагностика, опыт лечения / Н. А. Кравчун, И. В.Чернявская // Проблемы эндокринной патологии. – 2011. – №3. – С. 27-34.
75. Кравчун Н. А. Инсулинорезистентность и канцерогенез / Н. А. Кравчун // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – №5 (29). – С. 55-58.
76. Кравчун Н. О. Активність інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від варіанту перебігу захворювання / Н. О. Кравчун // Проблеми ендокринної патології. – 2005. – № 4. – С. 23-30.
77. Кремец К. Эффективность метформина в снижении массы тела у пациентов с ожирением не страдающих сахарным диабетом / К. Кремец // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – №1(49). – С.65-69.
78. Кулимбетов М. Т. Моделирование экспериментального гипотиреоза, обусловленного естественным хроническим дефицитом йода в питании / М. Т. Кулимбетов, М. М. Рашитов, Т. С. Саатов // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – №2(20). – С.22-28.
79. Кураева Т. Л. Метформин в лечении сахарного диабета 2 типа у детей и подростков / Т. Л. Кураева // Педиатрия. – 2011. – №1. – С. 15-21.
80. Кушнарченко Н. Н. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией / Н. Н. Кушнарченко, А. В. Говорин // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9(5). – С. 482-487.

81. Кушнарєнко Н. Применение метформина при сердечной недостаточности. Редакционный обзор / Н. Кушнарєнко // Діабет. Ожиріння. Мєтаболічний синдром. – 2012. – № 7. – С. 49-55.
82. Лещєнко Ж. А. Патогенетична роль надлишку циркулюючих неестерифікованих жирних кислот у формуванні інсулінорезистентності / Ж. А. Лещєнко // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – №1. – С. 82-90.
83. Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2-го типу / В. О. Малижєв, А. В. Анастасій, О. С. Ларін та ін. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – №1 (10). – С. 3-25.
84. Логвинєнко А. О. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози / А. О. Логвинєнко, О. І. Мітчєнко, В. Ю. Романов // Український кардіологічний журнал. – 2009. – №4. – С. 53-57.
85. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №1. – С. 22-34.
86. Лутай М. І. Дисліпідемії як фактор ризику серцево-судинних захворювань / М. І. Лутай, О. І. Мітчєнко // Нова медицина. – 2006. – №3. – С. 38-58.
87. Макар Р. Д. Субклінічний гіпотиреоз: сучасна оцінка і підходи до лікування / Р. Д. Макар // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – № 3. – С. 79-86.
88. Маколкин В. И. Метаболический синдром / В. И. Маколкин // М.: Мед. ин-форм. Агентство. – 2010. – 144 с.
89. Маркеры инсулинорезистентности и воспаления при инфаркте миокарда / О. В. Груздева, О. Л. Барбараш, О. Е. Акбашева, Е. И. Паличева и др. // Цитокины и воспаление . – 2012. – № 2. – С.14-17.

90. Мелеховець О. К. Значення комплексу інтима-медіа для оцінки судинного ремоделювання при гіпотиреозі [Текст] / О. К. Мелеховець, Н. В. Деміхова // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С.100-102.
91. Метаболический синдром – взгляд эндокринолога: учеб. пособие / Е. Б. Кравец, Л. И. Тюкалова, Н. П. Гарганеева и др. // Томск: Аграф-Пресс. – 2008. – 156 с.
92. Мітченко О. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС та робочої групи з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Українського наукового товариства кардіологів / О. І. Мітченко, М. І. Лутай // К.: Четверта хвиля. – 2007. – 56 с.
93. Мітченко О. І. Метаболічний синдром та дисліпідемії / О. І. Мітченко // Нова медицина. – 2003. – №4. – С. 42–44.
94. Мітченко О. І. Ожиріння як фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань / О. І. Мітченко // Нова медицина. – 2006. – N 3. – С. 24-29.
95. Мітченко О. І. Оптимізація лікування дисліпідемій та порушень вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози / О. І. Мітченко, А. О. Логвиненко, В. Ю. Романов // Український кардіологічний журнал. – 2010. – №1. – С. 73-80.
96. Милютина О. В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О. В. Милютина, Е. Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №1. – С. 71-73.
97. Михайленко О. Ю. Структура і гемодинаміка екстракраніальних відділів сонних артерій у хворих на гіпотиреоз / О. Ю.

- Михайленко, С. Т. Зубкова // *Ендокринологія*. – 2012. – Т.17, №1. – С.32-36.
98. Москва Х. А. Ефекти інсулінових сенситайзерів на ліпідний і вуглеводний обмін у хворих з гіпотиреозом та інсулінорезистентністю / Х. А. Москва, Л. Є Лаповець, О. П Кіхтяк // *Acta Medica Leopoliencia* . – 2013. – С. 15-20.
 99. Москва Х. А. Метаболічний вплив метформіну і піоглітазону на тиреоїдний статус, вуглеводний та ліпідний обмін хворих на гіпотиреоз з інсулінорезистентністю / Х. А. Москва, Л. Є. Лаповець, О. П Кіхтяк // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. –2013. – № 3 (44). – 29-35.
 100. Москва Х. А. Можливості впливу піоглітазону на функцію щитоподібної залози у хворих з гіпотиреозом та пре діабетом / Х. А. Москва, Л. Є. Лаповець, О. П. Кіхтяк // *Международный эндокринологический журнал*. – 2013. – 6(54). – С. 14-18.
 101. Москва Х. А. Особливості дії метформіну на гормони щитоподібної залози у хворих з гіпотиреозом та інсулінорезистентністю / Х. А. Москва, Л. Є. Лаповець, О. П. Кіхтяк // *Матеріали XII з'їзду ВУЛТ, Київ* . – 2013. – С. 186–187.
 102. Москва Х. А. Особливості кореляційних зв'язків показників інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз / Х. А. Москва, Л. Є. Лаповець, О. П. Кіхтяк // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2013. – № 3. – С. 212-216.
 103. Нальотова О. М. Вплив комбінацій метформіну і тіотріазоліну на ефективність стандартної фармакотерапії у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю / О. М. Нальотова, В. Г. Гур'янов // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2011. – № 4. – С. 80-87.
 104. Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе

- воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме / И. А. Осихов, И. Д. Беспалова, В. А. Бычков и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – № 6. – С. 144-153.
105. Наукові аспекти вирішення проблеми йододефіциту у населення України / М. Д. Тронько, М. О. Полумбрик, В. І. Кравченко, Я. Г. Бальон // Ендокринологія. – К., 2011. – Т. 16, N 2. – С. 189-199.
 106. Нетяженко В. З. Дисліпідемія як фактор кардіоваскулярного ризику / В. З. Нетяженко, О. Г. Пузанова // Внутренняя медицина. – 2009. – №3 (15). – С. 16-25.
 107. Никонова Т. Снижение риска развития злокачественных новообразований при приеме метформина / Т. Никонова // Врач. – 2011. – № 2. – С. 10-12.
 108. Оксюта В. М. Дослідження стану ліпідного обміну в жінок із порушенням репродуктивної функції та гіпотиреозом / В. М. Оксюта // Буковинський медичний вісник. – 2012. – № 4 (16). – С.120-123.
 109. Оринчак М. А. Інсулінорезистентність як чинник ризику серцево-судинних захворювань в осіб літнього віку / М. А. Оринчак, О. С. Човганюк, Н. Р. Артеменко // Буковинський медичний вісник. – 2009. – №4.– С. 212-214.
 110. Орлова М. М. Провоспалительный цитокиновый сдвиг у пациентов с манифестным гипотиреозом / М. М. Орлова, Т. И. Родионова // Цитокины и воспаление. – 2012. – №2. – С. 26-27.
 111. Орлова М. М. Содержание иммунорегуляторных цитокинов в сыворотке крови больных с манифестным гипотиреозом / М. М. Орлова, Т. И. Родионова // Цитокины и воспаление. – 2012. – №2. – С.26-27.
 112. Орловський В. Ф. Хронічне запалення при неалкогольній жировій хворобі печінки / В. Ф. Орловський, Н. О. Муренець // Патологія. –

2010. – Т.7, №3. – С. 99-102.

113. Особенности артериальной гипертонии при гипотиреозе / Г. Н. Варварина, Н. Н. Боронков, А. А. Шутова, А. В. Казаков // Актуальные проблемы современной эндокринологии. – 2000. – № 12. – С. 278.
114. Особенности нарушений нейрогуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта / О. Н. Родионова, Н. В. Трубина, Э. Ю. Реутова и др. // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – №1. – С. 51-57.
115. Остапенко О. В. Влияние дефицита гормонов щитовидной железы на состояние печени / О. В. Остапенко // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19 (4). – С. 312.
116. Оцінка рівня забезпеченості йодом населення та споживання йодованих продуктів у Західному регіоні України відповідно до національних досліджень / Н.І. Миронюк, В. І. Кравченко, В. І. Турчин та ін. // Проблеми ендокринної патології. – 2005. – №1. – С. 42-50.
117. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення: посібник для керівників програм / World Health Organization, UNICEF, ICCIDD. – 3-є вид. – К. : «К.І.С.», 2008. – 104 с.
118. Очерки клинической эндокринологии / Под. ред. Ю. И. Караченцева, А. В. Козакова, Н. А. Кравчун, И. М. Ильиной // Харьков: 2011. – 608 с.
119. Павлова М. П. Инсулинорезистентность – компонент и критерий метаболического синдрома у детей / М. П. Павлова, И. А. Быкова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т.3, № 2. – С. 8-12.

120. Панішина Н. Г. Стан ліпідної пероксидації при експериментальному гіпотиреозі / Н. Г. Панішина, Н. М. Юрженко, Т. С. Брюзгіна // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, №1. – С.102-103.
121. Паньків В. І. Взаємозв'язок між патологією щитоподібної залози і цукровим діабетом 2 типу / В. І. Паньків // Здоров'я України. – № 5. – 2013. – С. 36-37.
122. Паньків В. І. Захворювання щитоподібної залози: Навчальний посібник. Чернівці: БДМА, 2003. – 258 с.
123. Паньків В. І. Плейотропные эффекты метформина: антионкогенное действие / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – №1 (49). – С. 45-50.
124. Паньків В. І. Синдром гіпотиреозу / В. І. Паньків // Практична тиреоїдологія. – 2011. – №3. – С. 224
125. Паньків В. І. Субклінічний гіпотиреоз: стан проблеми та лікування / В. І. Паньків // Ендокринологія. – 2006. – № 22(1). – С. 25.
126. Патофізіологічна роль адипонектину в розвитку ожиріння та супутніх захворювань / Н. М. Кобиляк, Г. П. Михальчишин, О. А. Савченко, Т. М. Фалалєєва // Світ медицини та біології. – 2013. – №3. – С. 81-87.
127. Пащенко В. Н. Диагностическая роль С-реактивного белка в современной клинической практике / В. Н. Пащенко, С. В. Гирин // Биологическая терапия. – 2010. – №1. – С.10-14.
128. Петуніна Н. А. Гіпотиреоз / Н. А. Петуніна // «CONSILIUM MEDICUM». – 2010. – Т10, №9. – С. 49-53.
129. Петунина Н. А. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения / Н. А. Петунина, Н. С. Мартиросян, Л. В. Трухина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – № 4. – С. 27-31.

130. Петунина Н. А. Сравнительный анализ уровня адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия /отсутствия заместительной терапии левотироксином / Н. А. Петунина, Н. Э. Альтшулер //«Consilium medicum». – 2013. – № 4(15). – С. 12-15.
131. Петуніна Н. А. Субклінічний гіпотиреоз / Н. А. Петуніна // Проблеми ендокринології. – 2003. – № 3. – С. 2-9.
132. Питецька Н. І. Статеві особливості активності системного запалення у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від порушень метаболічного статусу / Н. І. Питецька // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2. – С.1-3.
133. Подзолков А. В. Высоко и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом / А. В. Подзолков, В. В.Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – № 4. – С. 58-68.
134. Подзолков А. В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референтного диапазона /А. В. Подзолков, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т.6, №3. – С. 54-59.
135. Показники білкового, ліпідного та вуглеводного обмінів за гіпотиреозу і після комбінованої трансплантації щитоподібної та наднирникових залоз / С. Б. Білявська, Г. А. Божок, Є. І. Легач, Т. П. Бондаренко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – №3(12). – С. 31-36.
136. Потабенко С. В. Лептинемія та інсулінемія у хворих на

- гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла та ожирінням / С. В. Потабенко // Діабет і серце. – 2009. – №5(131). – С. 68-70.
137. Приступюк О. М. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем / О. М. Приступюк // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – №4. – С. 104-109.
 138. Приступюк О. М. Ожиріння у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Приступюк, М. В. Бодян // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – № 1(13). – С. 9-12.
 139. Проблеми інвалідності та реабілітації хворих на гіпотиреоз / В. С. Вернигородський, О. Б. Яворовенко, Н. М. Фетісова, М. В. Вернигородська // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 36-40.
 140. Радионова С. В. Дисфункция щитовидной железы и неалкогольная жировая болезнь печени / С. В. Радионова, Л. А. Звенигородская, Е. В. Ткаченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №7. – С. 92-96.
 141. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 6.(2). – С. 1–29.
 142. Родионова Т. И. Цитокиновый сдвиг у пациентов с манифестным гипотиреозом / Т. И. Родионова, М. М. Орлова // Медицинские науки. – 2012. – №8. – С. 402-406.
 143. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг // Руководство. – М. : МЕДпрес-информ. – 2007. – С. 224.
 144. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром и распределение жировой ткани: точки соприкосновения и противоречивость взаимоотношений / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. В. Курушкина // Профилактическая медицина. – 2010. – Т.1. – С. 22-26.

145. Ройтберг Г. Е. Роль адипокинов в прогрессировании метаболических нарушений у пациентов без ожирения с инсулирезистентностью / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. В. Курушкина // Профилактическая медицина. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 23-26.
146. Роль гіпотирозу у формуванні інсулінорезистентності / Н. В. Скрипник, О. М. Дідушко, Н. П. Даніловська, Л. В. Попович // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15 (2). – С. 343-344.
147. Роль лептина, адипонектина и маркеров инсулинорезистентности в развитии ранних стадий хронической болезни почек и атеросклероза сонных артерий у больных с ожирением / Е. А. Сагинова, М. Г. Галлямов, М. М. Северова // Терапевтический архив. – 2011. – т.83, № 6. – С. 47-53.
148. Роль некоторых цитокинов в формировании диастолической дисфункции при синдроме гипотиреоза / О. В. Серебрякова, А. В. Говорин, В. И. Просяник и др. // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 44–47.
149. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н. С. Юбицкая, М. В. Антонюк, Л. В. Веремчук, К. К. Ходосова // Терапевтический архив. – 2009. – №11. – С. 59-63.
150. Сагинова Є. А. Роль лептина, адипонектина и маркеров инсулинорезистентности в развитии ранних стадий хронической болезни почек и атеросклероза сонных артерий у больных с ожирением / Сагинова Є. А. // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83 (6). – С. 47-53.
151. Свиридонова М. А. Дефицит йода, формирование и развитие организма / М. А. Свиридонова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – №1. – С. 9-20.
152. Свиридонова М. А. Клиническое значение циркадианной и

- індивідуальної варіабельності рівня ТТГ / М. А. Свиридонова, В. В. Фадеев, А. В. Ильин // Клиническая тиреоидология . – 2012. – № 4 (44). – С. 35-41.
153. Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, А. О. Логвиненко, М. В. Гвоздик, І. В. Чулаєвська // Здоров'я України. – 2012. – № 20 (297). – С. 27-29.
 154. Серкова В. К. Туморнекротичний фактор крові як показник неспецифічного запалення у хворих на гіпертонічну хворобу / В. К. Серкова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т.10, №2. – С. 113-115.
 155. Синдром гипотиреоза в практике терапевта и кардиолога / А. В. Ащекина, О. М. Драпкина, М. Р. Схиртладзе, В. Т. Ивашкин // Российские медицинские Вести. – 2008. – Т.ХІІІ, №2. – С. 42-50.
 156. Скрипник Н. В. Кореляційні взаємозв'язки адипоцитокінів з критеріями йодної недостатності у хворих з метаболічним синдромом та на цукровий діабет 2 типу в Карпатському регіоні / Н. В. Скрипник // Лікарська справа. – 2010. – № 1(2). – С. 70-77.
 157. Скрипник Н. В. Роль йодного дефіциту та гіпотиреозу в розвитку метаболічного синдрому / Н. В. Скрипник // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 3. – С. 35-39.
 158. Скрипник Н. В. Спосіб діагностики гіпотиреоз-індукованого метаболічного синдрому / Н. В. Скрипник // Буковинський медичний вісник. – 2009. – №3. – С. 83-88.
 159. Скрипник Н. В. Функціональний стан щитоподібної залози у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом 2 типу в різних клімато-географічних ярусах Українських Карпат / Н. В. Скрипник // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – №-4. – С. 38-44.
 160. Соколова Л. К. Метаболический синдром: клиника, критерии

- диагностики, принципы терапии / Л. К. Соколова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – №1. – С. 55-60.
161. Соколова Л. К. Метформин. Настоящее и будущее известного препарата / Л. К. Соколова // Ендокринологія. – 2012. – т.17, № 1. – С.89-93.
 162. Сокольнікова Н. В. Взаємозв'язок адипокінів та індексу маси тіла у хворих на цукровий діабет 2 типу / Н. В. Сокольнікова // Оригінальні дослідження. – 2012. – №2(42). – С. 34-37.
 163. Спесивцева В. Г. Состояние гипоталамо-гипофизарной системы и тиреоидного статуса у больных ожирением до и после лечения / В. Г. Спесивцева // Советская медицина. – 1981. – № 3. – С. 37–39.
 164. Сравнительный анализ концентрации гормонов жировой ткани, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия / отсутствия заместительной терапии левотирокксином / Н. Э. Альтшулер, Н. А. Петунина, А. П. Николаев, Т. В. Чернышова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – №3. – С. 54-58.
 165. Степанова О. В. Діагностування інсулінорезистентності за допомогою поєднання критеріїв для метаболічного синдрому (АТР ІІІ) та неалкогольної жирової хвороби печінки / О. В. Степанова, Н. О. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №2. – С. 5-9.
 166. Степанова О. В. Зв'язок між активністю ферментів печінки у хворих з інсулінорезистентністю і ожирінням / О. В. Степанова // Український терапевтичний журнал. – 2010. – №2. – С.35-39.
 167. Структурные реакции миокарда и липидный спектр сыворотки крови при моделировании гиперхолестеринемии и гипотиреоза / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Л. М. Поляков и др. // Бюлетень

- экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – т.155, № 5. – С.647-652.
168. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность: патогенетическая значимость и возможности фармакологической коррекции / Т. В.Талаева, Л. Л.Вавилова, В. В.Братусь / Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 64-82.
 169. Таранчук В. В. Ожиріння – епідемія ХХІ століття, сучасний погляд на проблему / В. В. Таранчук // Внутрішня медицина. – 2009. – №4 (16). – С. 28-33.
 170. Томашевський Я. І. Йододефіцит знищує особистість / Я. І. Томашевський // Урядовий кур'єр. — 2011. — № 182(4580). — С. 10.
 171. Тронько М. Д. Механізми апоптозу клітин щитоподібної залози за умов її патології / М. Д. Тронько, Т. М. Мишуніна, О. В. Калініченко // Фізіологічний журнал. – К., 2009. – Т. 55, N 6. – С. 90-102.
 172. Тронько М. Д. Молекулярно-генетичні механізми утворення злоякісних пухлин щитовидної залози /огляд літератури // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 116-118
 173. Тронько М. Д. Проникність мембран мітохондрій із зобнозміненої тканини щитоподібної залози хворих з еутиреоїдним вузловим зобом / М. Д. Тронько // Журнал АМН України. – 2008. – № 3. – С. 435-450
 174. Тронько М.Д. Стан та перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології в Україні /М. Д. Тронько // Здоров'я України. – 2010. – № 5. – С. 18-20
 175. Тронько Н. Д. Все, что вы хотели бы знать о йододефицитных заболеваниях и йодированной соли / Н. Д. Тронько, Г. А. Герасимов, В. И. Кравченко // 2004, Киев. – С. 28-29.
 176. Трошина Е. А. «Недодиагностика гипотиреоза» Ориентация на

- терапевтов / Е. А. Трошина // Поликлиника. – 2012. – №5. – С. 11-13.
177. Тучак О. І. Зміни процесів перекисного окислення ліпідів і активності антиоксидантної системи при йододефіцитному гіпотиреозі / О. І. Тучак // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т.13, №2. – С. 60-61.
 178. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова, Н. В. Маркина, М. А. Гарбузова // Эндокринология РМЖ. – 2009. – № 10. – С.692-698
 179. Фадеев В. В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза. Современные перспективы / В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – №. – С.17-29.
 180. Фадеев В. В. Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза / В. В. Фадеев // Лечащий врач. – 2005. – №5. – С. 26-30.
 181. Фадеев В. В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза / В. В. Фадеев // Земский врач. – 2010. – № 2. – С. 20–26.
 182. Файфура В. В. Вегетативна регуляція серцевої діяльності при гіпотиреозі / В. В. Файфура, С. М. Чарнош, О. В. Грицуняк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – №1. – С. 7-11.
 183. Фетісова Н. М. Структурно-функціональні зміни шлуночків серця у хворих на гіпотиреоз / Н. М. Фетісова, В. С. Вернигородський // Патологія. – 2009. – Т. 6, № 1. – С.88-89.
 184. Фуштей И. М. Зависимость между нарушением метаболического статуса и активацией системного воспаления у больных с гипертонической болезнью / И. М. Фуштей, С. Л. Подсевахина, О. В. Ткаченко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Том 12, №2. – С. 225–228.

185. Хухліна О. С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз / О. С. Хухліна // Український медичний часопис. – 2006. – №1 (51, I–II). – С. 89-95.
186. Центральні важелі розвитку периферичної інсулінорезистентності / О. П. Кіхтяк, Ю. Г. Орел, Н. В. Скрипник, Х. А. Москва // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – № 2. – С. 16-18.
187. Цьома Л. М. Взаємозв'язок рівнів адипонектину крові з особливостями перебігу гіпертонічної хвороби у хворих з порушенням толерантності до глюкози та без порушення / Л. М. Цьома // Експериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 3. – С.79-84.
188. Чайченко Т. В. Адипоцитарная дисфункция как патогенетическая основа метаболического синдрома у детей / Т. В. Чайченко // Перинатология и педиатрия. – 2013. – №2(54). – С.120-124.
189. Чернышов В. А. Дислипидемия при абдоминальном ожирении: современные взгляды на патогенез и коррекцию / В. А. Чернышов // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С.60-67.
190. Чернышов В. А. Субклинический гипотиреоз: липидные и нелипидные факторы кардиоваскулярного риска / В. А. Чернышов, Л. В. Богун, И. И. Ермакович // Кардиология. – 2013. – №5 (07). – С.12-17.
191. Чернобров А. Д. Захворюваність населення України на тиреоїдину патологію /А. Д. Чернобров, С. М. Пона // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19 (4). – С. 360.
192. Чорбинская С. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени / С. Чорбинская, Е. Борисенко, Н. Кравцова // Врач. – 2009. – № 3. – С. 26-29.

193. Шварц В. Адипонектин: патофизиологические аспекты / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С.34-38.
194. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 44-49.
195. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 43-48.
196. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 40-45.
197. Шварц В. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 1. – С. 40-47.
198. Шелсон Стивен Э. Воспаление и инсулинорезистентность: новый взгляд на проблему/ Стивен Э.Шелсон, Джонусоон Лии, Алисон Б. Голдфайн // Биологическая терапия. – 2010. – №1. – С. 4-8.
199. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок , Дж. Дули // Практическое руководство.: пер. с англ. М. ГЭОТАР-Медиа. – 2002. – 864 с.
200. Широкова О. М. Холестаз при хронічних дифузних захворюваннях печінки: патогенез, диференціальний діагноз, прогностичне значення, лікувальна тактика: Автореф. дис. канд. мед. наук / О. М. Широкова. – Москва, 2009. – 22 с. – Библиогр.: с.14.
201. Шустваль Н. Ф. Сердечно-сосудистые осложнения гипотиреоза / Н. Ф. Шустваль, К. Н. Ещенко, А. В. Жадан // Ліки України. – 2010. – № 10. – С.20-26.
202. Эффективность йодной профилактики при йодном дефиците

легкой и умеренной степени: систематический обзор и метаанализ.
P. N. Taylor, O. E. Okosieme, C. M. Dayan, J. H. Lazarus // Здоров'я
України. – 2014. – № 6. – С. 49-50.

203. Activation of AMP – activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure / S. Gundewar, J. W. Calvert, S. Jha, I. Toedt - Pingel, et al. // *Circ. Res.* 2009. – Vol. 104. – P. 403-411.
204. Adipocyte fatty acid binding protein in atherosclerotic plaques is associated with local vulnerability and is predictive for the occurrence of adverse cardiovascular events / W. Peeters, D. P. V. de Kleijn, A. Vink et al. // *European Heart Journal.* – 2011. – Vol. 32, № 14. – P. 1758-1768.
205. Adipohormones as prognostic markers in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) / K. Krawczyk, P. Szczesniak, E. Malecka-Panas et al. // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60. – P. 71-75.
206. A glucose-regulated protein modulates thyrotropin receptor signaling / J. Fischer, A. Muller, H. Krude et al. // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol. 3 (suppl 1). – P. 121.
207. Alberti K. G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet // *Diabetes Med.* – 1998. – Vol. 15. – P. 539–553.
Almandoz J. P. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management / J. P. Almandoz, H. Gharib // *Med. Clin. North Am.* – 2012. – № 96 (2). – P. 203-221.
208. Alamdari S. Thyroid disorders and lipid levels in a community based study: Tehran thyroid study (TTS) / S. Alamdari, A. Amouzegar, M. Tohidi // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – 3 (suppl 1). – P. 217.
209. A meta-analysis of thyroid related traits reveals novel loci and gender-

- specific differences in the regulation of thyroid function / E. Porcu, M. Medici, G. Pistis, C.B. Volpato, S.G. Vilson, A.R. Capolla et al. // PLoS Genet. – 2013. – 9 (2) e10032 66
211. A Role for IR- β in the Free Fatty Acid Mediated Development of Hepatic Insulin Resistance?/ Samit Shah and Arthur G. Cox // Biochemistry Insights. – 2009 (2). – P. 67-69.
 212. Association between blood pressure and serum thyroid – stimulating hormone concentration within the reference range: a population–based study / B. O. Asvold, T. Bjoro, T. L. Nilsen, L. J. Vatten // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 841-845.
 213. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross–sectional study from South India / G. P. S. Shantha, A. A Kumar, V. Jeyachandran, D. Rajamanickam, K. Rajkumar, S. Salim et al. // Thyroid Res. – 2009. – Vol. 2. – P. 2.
 214. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals / M. Pacholczyk, T. Ferenc, J. Kowalski, P. Adamczyk, J. Chojnowski, I. Ponikowska // DNA Cell Biol. – 2013. – Vol.32 (8). – P. 435-442.
 215. Asymmetric dimethylarginine, cortisol / cortosone ratio, and C-peptide: Markers for diabetes and cardiovascular risk? / J. Anderson, J. Carlquist, W. Roberts at al. // American Heart Journal. – 2007. – Vol. 153. – P. 67-73.
 216. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study/ C. Virili, G. Bassotti, M. G. Santaguida, R. Iuorio, S.C. Del Duca, V. Mercuri et al. // J.Clin. Endocrinol Metab. – 2012. – № 97(3). – P. 419 - 422.
 217. Bianco A. Future treatment for hypothyroid patients / A. Bianco, S.

- Casula // Materials II Forum endocrinology «New for hypothyroidism» September 2013, Gubbio. –P. 64-71.
218. Biondi B. Cardiovascular consequences of subclinical hyper- and hypothyroidism [Электронный ресурс] / B. Biondi // Hot Thyroidology. – 2004. – December. – № 2. – Режим доступа до журн.: [http : // \(www.hotthyroidology.com\)](http://www.hotthyroidology.com).
 219. Biondi B. Cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism / B. Biondi // Materials I Forum of endocrinology « Treatment of subclinical hypothyroidism in children, women and adults » 10-12 May 2013, Baveno-Stresa. – P.73-75.
 220. Biondi B. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction / B. Biondi, D. S. Cooper // Endocrine Reviews. – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 76-131.
 221. Bossowski A. Analysis of serum adiponectin, resistin and leptin levels in children and adolescents with autoimmune thyroid disorders / A. Bossowski, B. Sawicka, B. Zelazowska -Rutkowska // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 23 (4). – P. 369-77.
 222. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? / G. Brenta // J. Thyroid. Res. – 2011:152850.
 223. Cardoso L. Screening for hypothyroidism in patients with type 1 diabetes mellitus: how and when? / L. Cardoso, M. Tucci, P. Magalhães // Eur. Thyroid J. – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P.152.
 224. Characterization of chicken thyroid hormone transporters / N. Bourgeois, Stijn L. J. van Herck, J. Delbaere et al. // Eur. Thyroid J. – 2014. – Vol. 3 (suppl 1). – P.100.
 225. Characterisation of patients not satisfied with the outcome of L-T4 monotherapy for hypothyroidism / Bjarke Medici, Jens Faber, Birte Nygaard et al. // Eur. Thyroid J. – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P.152.
 226. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels and

- cardiovascular morbidity and mortality in patients with coronary heart disease: a 10-year prospective study / M. von Eynatten, L. P. Breitling, M. Roos, M. Baumann, D. Rothenbacher and H. Brenner // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. – 2327-2335.
227. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease/ J. J. Carrero, A. R. Qureshi, J. Axelsson et al. // *Journal of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 262, № 6. – P. 690-701.
 228. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association taskforce on hypothyroidism in adults / J. R. Garber, R. H. Cobin, H. Gharib, J. V. Hennessey, I. Klein, J. I. Mechanick et al. // *Thyroid*. 2012. – № 22 (12). – P. 1200-35.
 229. Col N. F. Subclinical thyroid disease: clinical applications / N. F. Col, M. I. Surcs, G. H. Daniels // *JAMA*. – 2009 (2). – P. 239-243.
 230. De Fronzo R. A. Dysfunctional fat cells Lipotoxicity and type 2 diabetes / R. A. De Fronzo // *Int. J. Clin. Suppl.* – 2004. – Vol. 143. – P. 9-21.
 231. Diez J. J. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes / J. J. Diez, P. Sanchez, P. Iglesias // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2011. – № 119. – P. 201-207.
 232. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle / I. Nieto-Vazquez, S. Fernández-Veledo, C. de Alvaro, M. Lorenzo // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 3211-3221.
 233. Duntas L. Adiposopathy and thyroid disease: tracing the pathway to cardiovascular risk / Leonidas Duntas, Dragan Micic // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2012. – Vol. 10. – P. 797.

234. Duntas L. H. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? / L. H. Duntas, L. Wartofsky // *Thyroid*. – 2007. – Vol. 17. – № 11. – P. 1075-1084.
235. Duntas L. H. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism / L. H. Duntas, G. Brenta // *Med. Clin. North. Am.* – 2012. – № 96. – P. 269-281.
236. Durrington P. Lipids and lipoproteins – structure and physiology / P. Durrington, A. Shiderman // *Hyperlipidemia*. – Oxford Health Press. – 2005. – 3 rd edn. – 158p.
237. Effect of metformin therapy on plasma adiponektin and leptin levels in obese and insulin resistant postmenopausal females with type 2 diabetes / N. Adamia, D. Virsaladze, N. Charkviani et al. // *Georgian Med. News*. – 2007. – Vol. 145. – P. 52-55.
238. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. / J. de Jager, A. Kooy, P. Lehert et al. // *J. Intern. Med.* – 2005. – 257 (1). – P. 100-109.
239. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo controlled trial / M. Christ-Crain, C. Meier C, M. Guglielmetti et al. // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 166. – P. 379–386.
240. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity / C. Erem // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2006. – Vol. 64. – № 3. – P. 323-329.
241. ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. / W. M. Wiersinga, L. Duntas, V. Fadeyevet, B. Nygaard, M. P. Vanderpump // *Eur Thyroid J*. – 2012. – № 1. – P. 55-71.

242. Evaluation the association of polymorphisms in *dio1* and *dio2* genes with mental, biochemical parameters and quality of life in women with primary hypothyroidism / V. Fadeyev, M. Madiyarova, T. Morgunova et al. // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P. 98.
243. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians / V. Fatourechi // *Mayo Clin Proc.* – 2009. – 84 (1). – P. 65-71.
244. Frolova A. Serum concentration of cytokines (IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-Alpha) in patients suffering from grave`s disease and heart failure / A. Frolova, T. Rodionova // *Eur. Thyroid J.* –2014. – Vol.3 (suppl 1). – P. 148.
245. Gaberscek S. Beneficial effect of an increase in iodine supply on the type and severity of iodine-induced thyroid disorders / S. Gaberscek, V. Bajuk, K. Zaletel // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol. 3 (suppl 1). – P.154.
246. Gallo D. Masked hypertension in a cohort of newly diagnosed hypothyroid patients / D. Gallo, E. Piantanida, N. Pariani // *Eur. Thyroid J.* – 2014. –Vol.3 (suppl 1). – P.148.
247. Glonti S. Undiagnosed subclunical and clinical hypothyroidism in type 1 diabetes patients / S. Glonti // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P.123.
248. Goldstein B. J. Insulin resistance: from beginning to type 2diabetes mellitus / B. J. Goldstein // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2003. – Vol.6, № 4. – P. 3-10.
249. Guidelines the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism / W. M. Wiersinga, L. Duntas, V. Fadeyevet, B. Nygaard, M. P. J. Vanderpump // *Eur. Thyroid J.* – 2012. – Vol.1. – P. 55-71.
250. Harmonizing the metabolic syndrome / Grundy M. D. et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 1640-1645.
251. Health ABC Study. Body fat distribution and inflammation among

- obese older adults with and without metabolic syndrome / M. Visser, D. K. Houston, B. J. Nicklas, F. A. Tylavsky et al. // *Obesity* (Silver Spring). – 2010. – Vol. 18 (12). – P. 2354-2361.
252. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over / L. L. Somwaru, A. M. Arnold, N. Joshi et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – № 94. – P. 1342-1345.
 253. High Sensitivity C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-6, and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 levels in Asian Indians with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance (CURES-105) / Karunakaran Indulekha, M. S. Jayagopi Surendar, Viswanathan Mohan et al. // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 982-988.
 254. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthew, J. P. Hosker, A. S. Rudenski et al. // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28, № 7. – P. 412–419.
 255. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization / World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. – Geneva : WHO, WHO/Euro/NUT, 1994. – Vol. 13. – P. 1–55. в розділі №2
 256. Inflammation in the Prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion / A. Festa, A. J.G. Hanley, P. Russell et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1822–1830.
 257. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. / E. Ingelsson, J. Hulthe, L. Lind // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 38(7). – P. 502-509.

258. International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. Brussels: 2005.
259. Investigation of the potential effects of metformin on atherothrombotic risk factors in hyperlipidemic rats. / S. B. Ghatak, P. S. Dhamecha, S. V. Bhadada, S. J. Panchal // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 659. – P. 213-223.
260. Iodine intakes of 100-300 ug/d do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects / F. Soriguer, C. Gutierrez - Repiso, E. Rubio - Martin, F. Linares, I. Cardona, J. Lopez-Ojeda, M. Pacheco, S. Gonzalez - Romero, M. J. Garriga, I. Velasco, P. Santiago, E. Garcia-Fuentes // *Br. J. Nutr.* – 2011. – Vol.105. – P. 1783-1790.
261. Is measurement of iodine concentration consistently reliable to assess iodine status / S. Jochner, M. Thamm, R. Schmits et al. // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P. 115.
262. Kadiyala R. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies / R. Kadiyala, R. Peter, O. E. Okosieme // *Int. J. Clin. Pract.* – 2010. – № 64. – P. 1130-1139.
263. Kapadia K. B. Association between altered thyroid state and insulin resistance / K. B. Kapadia, P. A. Bhatt, J. S. Shah // *J Pharmacol Pharmacother.* – 2012. – Vol. 3 (2). – P. 156-160.
264. Khandelwal D. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how / D. Khandelwal, N. Tandon // *Drugs.* – 2012. – № 72 (1). – P. 17-33.
265. Khroyan Armine. The occurrence rate for cardiovascular diseases in the cases of type 2 diabetes mellitus and thyroid deficiency / Armine Khroyan // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P.149.
266. Khurana R. Metformin: safety in cardiac patients / R. Khurana, I. S. Malik // *Postgrad. Med. J.* – 2010. – Vol. 86. – P. 371-373.

267. Kralisch S. Adipocyte fatty acid binding protein: a novel adipokine involved in the pathogenesis of metabolic and vascular disease? / S. Kralisch, M. Fasshauer // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56, № 1. – P. 10-21.
268. Kyoung Im Cho. The impact of subclinical thyroid dysfunction on coronary vasospasm in patients without associated cardiovascular risk factors / Im Cho Kyoung, Bo Hyun Ki // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P. 147.
269. Leung A. M. Consequences of excess iodine 2013 / A. M. Leung, L. E. Braverman // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – №10. – P. 251.
270. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients./A.C. Gullo, A. Latina, F. Frasca, R. Le Moli, G. Pelegriti, R. Vigneri // *PLoS One*. – 2011. – № 6 (8) e22552.
271. Life and death decisions of the pancreatic beta –cell. The role of fatty acids / P. Nevsholme, D. Keane, L. Welters et al. // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2007. – Vol. 112 (1). – P. 27-42.
272. Lozanov B. Hypothyroidism, central obesity and metabolic syndrome correlations between thyroid stimulating hormone, adipocytokines and indices of insulin resistance / B. Lozanov, R. Argirova, L. Lozanov // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P.122.
273. Malik R. The relationship between the thyroid gland and the liver / R. Malik, H. Hodgson Quart. // *J. Med.* – 2002. – Vol. 95. – № 9. – P. 559-569.
274. Manowitz N. R. The Colorado thyroid disease prevalence study / N. R. Manowitz, G. Mayor, E. C. Ridgway // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 526-534.
275. Meshkani R. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease / R. Meshkani, K. Adeli // *Clin. Biochem.* – 2009. – Vol. 42 (13-14). – P. 1331-1346.

276. Metformin and heart failure: never say never again / N. Papanas, E. Maltezos, D. P. Mikhailidis // *Expert Opin Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1–8.
277. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice / A. F. Cicero, E. Tartagni, S. Ertek // *Arch Med Sci.* – 2012. – Vol. 9 (9). – P. 07-17.
278. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway / H. Xiao, X. Ma, W. Feng, Y. Fu, Z. Lu, M. Xu et al. // *Cardiovasc Res.* – 2010. – Vol. 87. – P. 504–513.
279. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review / M. H. Park, S. Kinra, K. J. Ward et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1743-1745 .
280. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents / G. Chen, S. Xu, K. Renko, M. J. Derwahl // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – № 97. – P. 510-520.
281. New insights into the mechanism of deiodinases / U. Schweizer, D. Braun, C. Schlicker et al. // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P. 90.
282. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy / S. Winer, Y. Chan, G. Paltser, D. Truong et al. // *Nat. Med.* – 2009. – V. 15, № 8. – P. 921-929.
283. Normal ranges for thyroid hormones age-adjusted / Piedad Santiago, Pablo Olmedo, Carmen Gutierrez et al. // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol. 3 (suppl 1). – P.216.
284. Nye H. J. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? / H. J. Nye, W. G. Herrington // *Nephron Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 118. – P. 380-383.
285. Nyrenes A. Serum TSH is positively associated with BMI hit / A.

- Nyrnes, R. Jorde, J. Sundsfjord // *J Obes.* – 2006. – Vol. 30. – P. 100-105.
286. Overproduction of very low-density lipoproteins in the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome / M. Adiels Olofsson, S. O. Taskinen et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* –2008. – Vol. 28 (7). – P. 1225-1236.
 287. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases / A. H. Moustafa, E. M. Ali, T. M. Mohamed, H. I. Abdou // *Eur J. Inter Med.* – 2009. – Vol. 20 (7). – P.703-708.
 288. Pearse E. N. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? / E. N. Pearse, M. Anderson, M. B. Zimmermann // *Thyroid.* – Vol. 23. – P. 523 - 528.
 289. Prevalence of hypothyroidism in patients with metabolic syndrome / Lalit K Meher, Suryanath Kalapuraka, Raveendranathan, Sunil K Kota, Jagannath Sarangi, Siba N. Jali // *Thyroid Research and practice.* - 2013.- Vol.10, № 2.- P.60—64.
 290. Prolonged interleukin-6 administration enhances glucose tolerance and increases skeletal muscle PPAR α and UCP2 expressions in rats / A. G. Holmes, J. L. Mesa, B. A. Neill et al. // *J. Endocrinol.* – 2008. – V. 198. – P. 367-374.
 291. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women / G. Iacobellis, M. C. Ribaudo, A. Zappaterreno, C. V.Iannucci, F. Leonetti // *Clin. Endocrinol.* – 2005. – № 2.– P. 487-491.
 292. Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure The Framingham Offspring Study / D. S. Frankel, R. S. Vasan, R. B D'Agostino. et al. // *JACC.* –2009. –Vol.53, N9. – P. 754 -762.
 293. Rizos C. V. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile / C. V. Rizos, M. S Elisaf, E. N Liberopoulos // *The Open Cardiovascular*

- Medicine Journal. – 2011. – №5. – P.76-84.
294. Rosario P. W. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10 mIU/L? / P. W. Rosario, M. R Calsolari // *Thyroid*. –2013. – № 23 (5). – P. 562-565.
 295. Running Hamid Nasri. Renoprotective effects of metformin / Running Hamid Nasri // *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 21. – P.36.
 296. Salman R. The Influence of Age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis / R. Salman // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2008. – Vol. 93, № 8. – P. 59-67.
 297. Salvatore D. The plasmatic control of T3 and T4 levels in humans / D. Salvatore // *Materials II Forum endocrinology New for hypothyroidism in September 2013, Gubbio*. – P.11-15.
 298. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF- alpha levels in obesity Kore children / J. Y. Shin, S. Y. Kim, M. G. Jeung et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 21 (1). – P. 23-29.
 299. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis / L. Siemińska, C. Wojciechowska, J. Strzelczyk at al. // *Endokrynol Pol.* – 2010. – Vol. 61 (1). – P. 112-116.
 300. Serum free thyroxine concentration is associated with metabolic syndrome in euthyroid subjects / Ladan Mehran, Atieh Amouzegar, Maryam Tohidi et al. // *Eur. Thyroid J.* – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P. 216.
 301. Serum leptin in overt and subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine treatment and relationship to menopausal status and body composition / F. S.Patrícia, D. Mônica Cabral, A. Nathalie Silva, Débora V. Soares at al. // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19. – P. 443.

302. Shrestha N. Thyroid dysfunction and its effect in serum lipids / N. Shrestha // J. Nepal Health Res Counc. – 2011. – № 9. – P. 33-37.
303. Singh B. M. Association between insulin resistance and hypothyroidism in females attending a tertiary care hospital / B. M Singh, B. Goswami and V. Mallika // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2010. – № 25 (2). – P. 141-145.
304. Soppi E. Patient characteristics in subclinical hypothyreosis / E. Soppi // Eur. Thyroid J. – 2014. – 3 (suppl 1). – P.123.
305. Structural and functional state of thyroid gland in patients with metabolic syndrome / Lali Javashvili, Tamar Dundua, Meri Rekvava et al. // Eur. Thyroid J. –2014. – Vol.3 (suppl 1). – P.216.
306. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism / Eirini Maratou, Dimitrios J Hadjidakis, Anastasios Kollias, Katerina Tsegka at al. / European Journal of Endocrinology. – 2009. – № 160. – P. 785-790.
307. Subclunical hypothyroidism and the risk of non-fatal and fatal stroke: an individual participant analysis / L. Chaker, C. Baumgartner, Wendy J.P. den Elzen et al. // Eur. Thyroid J. – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P.96.
308. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly woman: the Rotterdam Study / A. E. Hak, H. A. Pols, T. J. Visser et al. // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 32. – P. 270-278.
309. Subclinical hypothyroidism: literature data / Francesco Romanelli, Valerio Renzelli, Andrea Sansone, Donatella Lallo, Andrea Lenzi // Materials I Forum of endocrinology « Treatment of subclinical hypothyroidism in children, women and adults », 10-12 May 2013, Baveno-Stresa. – P.83-89.
310. Subclinical thyroid disease : scientific review and guidelines for diagnosis and management / M. I. Surks, E. Ortiz, G. H. Daniels et al. //

- JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 228-238.
311. Sunanda V. Study of lipid profile in hypothyroidism / V. Sunanda, S. Sangeeta, B. Prabhakar // Int J. Biol Med Res. – 2012. – № 3. – P. 1373-1376.
 312. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C. K. Argo, P. G. Northup, A. M. Al-Osaimi, S. H. Caldwell // J. Hepatol. – 2009. – 51. – P. 371.
 313. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism / O. Ozcan, E. Cakir, H. Yaman et al. // Clin. Endocrinol. – 2005. – Vol. 63. – P. 203-206.
 314. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance / B. Vandanmagsar, Y.- H. Youm, A. Ravussin, J. E. Galgani et al. // Nat. Med. – 2011. – № 17. – P. 179--188.
 315. The role of metformin in the management of NAFLD /A. Mazza, B. Fruci, G. A. Garinis, S. Giuliano, R. Malaguarnera, A. Belfiore // Exp. Diabetes Res. – 2012
 316. Thyroid disease in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a retrospective study / Valerie Witting, Dominik Bergis, Dilek Sadet and Klaus Badenhoop // Thyroid Research. – 2014. – № 7. – P. 2.
 317. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease / M. G.Silveira, F. D. Mendes ,N. N. Diehl, F.T. Enders, K. D. Lindor // Liver Int. – 2009. – 29 (7). – P.1094-1100.
 318. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Pearce / E. N. Yang, Q. Benjamin, E. J. et al. // Heart Study. Thyroid. – 2010. – Vol. 20. – P. 369-373.
 319. Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed

- patients : possible relations? / J. Malyszko, J. S. Malyszko, K. Pawlak, M. Mysliwiec // J. Ren. Nutr. – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 30-37.
320. Thyroid function in humans with morbid obesity / M. A. Michalaki, A. G. Vagenakis, A. S. Leonardou et al. // Thyroid. – 2006. – Vol. 16. – P. 73-78.
 321. Thyroid Function Is Intrinsically Linked to Insulin Sensitivity and Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Euthyroid Subjects / J. M. Fernandez-Real et al. // J. Clin Endocrinol Vyssoulis. – 2006. – Vol. 91, № 9. – P. 3337- 3343.
 322. Thyrotropin Levels in Diabetic Patients on Metformin Treatment / C. Cappelli, M. Rotondi, I. Pirola, B. Agosti, F. M. Formenti, E. Zarra at al. // Eur J Endocrinol. – 2012. – Vol. 2, №3. –P. 547-552.
 323. 3-T1AM uptake in a murine pancreatic β -cell model / Ina Lehmphul, Carolin Höfig , Josef Köhrle et al. // Eur. Thyroid J. – 2014. – 3 (suppl 1). – P.187-188.
 324. Type 2 iodothyronine deiodinase levels are higher in slow-twitch than fast-twitch mouse skeletal muscle and are increased in hypothyroidism / A. Marsili et al. // Endocrinology. – 2010. – 151 (12). – P. 5952-5960.
 325. T3 Regulated genes in brown adipocytes / Raquel Martinez de Mena, Maria Jesus Obregon et al. // Eur. Thyroid J. – 2014. – Vol.3 (suppl 1). – P.167.
 326. Unchanged Serum Adipokine Concentrations in the Setting of Short-Term Thyroidectomy-Induced Hypothyroidism / Ozlem Kaplan, Ayse Kubat Uzum, Hale Aral at al. // Endocrine Practice. – 2012. – Vol. 18. – P. 887.
 327. Viril C. The individually tailored dose of LT4: a simple answer to many therapeutic problems / C. Virili, C. V. Falzacappa, M. Centanni // Materials II Forum endocrinology New for hypothyroidism in september 2013, Gubbio. – P.21-27.

328. Visceral & subcutaneous abdominal fat in relation to insulin resistance & metabolic syndrome in non-diabetic south Indians / S. Sandeep, K. Gokulakrishnan, K. Velmurugan, M. Deepa, V. Mohan // Indian J. Med Res. – 2010. – Vol. 131. – P. 629-635.
329. Volkova A. Predictive risk model of severe coronary atherosclerosis in heart ischemic disease patients with subclinical hypothyroidism / A. Volkova, S. Dora, O. Berkovich // Eur. Thyroid J. – 2014. – 3 (suppl 1). – P.152.
330. Wajner S. M. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells / S. M. Wajner, L. M. Goemann, A. L. Bueno // J. of Clin. Investigation. – 2011. – Vol. 121 (5). – P. 1834-1845.
331. Wang H.C. An intrinsic thyrotropin-mediated pathway of TNF – production by bone marrow cells / H. C. Wang, J. Dragoo, Q. Zhou // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 119–123
332. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance / J. Ye // International Journal of Obesity. – 2009. – Vol. 33. – P. 54-66.
333. Zimmermann M. B. Iodine deficiency / M. B. Zimmermann // Endocr. Rev. – 2009. – Vol. 30. – P. 376 - 408.