

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ім. В. П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

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

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Скрипник Надія Василівна**, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», завідувач кафедри ендокринології

Офіційні опоненти

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Соколова Любов Костянтинівна**, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», завідувач відділу діабетології

доктор медичних наук, професор **Паньків Володимир Іванович**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, завідувач відділу клінічної тиреоїдології

Захист відбудеться « » _____ 2016р. о __ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69)

Автореферат розісланий « » _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук



Калинська Л. М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В різні періоди розвитку медицини світова спільнота приділяла особливу увагу питанням подолання наслідків йодного дефіциту (ЙД), який і сьогодні залишається однією з невирішених глобальних проблем суспільного здоров'я.

Практично вся територія України знаходиться в зоні ЙД різного ступеня важкості. Гострою проблемою залишається профілактика йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). Особливо це стосується Прикарпатського регіону, де бракує йоду в ґрунті, харчових продуктах та воді [Тронько М.Д., 2015; Кравченко В.І., 2015; Боцюрко В.І., 2014].

Гіпотиреоз – важливий наслідок ЙД. Поширеність захворювання серед жінок становить від 4 до 21%, серед чоловіків – 3-16% [Паньків В.І., 2014]. В останні роки відзначається зростання захворюваності [Чернобров А.Д., 2014]. Особлива увага приділяється субклінічному гіпотиреозу (СГ), оскільки в значній кількості пацієнтів СГ еволюціонує в явний гіпотиреоз, з паралельним формуванням серцево-судинної патології [Олійник В.А., 2015; Мітченко О.І., 2015].

В сучасній медичній науці гіпотиреоз, в тому числі і субклінічний, розглядається як один із факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [Пристапюк О.М., 2014].

Згідно з даними 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. Вказані чинники є складовими метаболічного синдрому (МС), основним механізмом розвитку якого є інсулінорезистентність (ІР) [Маньковський Б.М., 2015]. Сучасна наука з великою достовірністю вказує на зв'язок гіпотиреозу та ІР [Скрипник Н.В., 2010; Мітченко О.І., 2012, Brenta G., 2011].

Обговорюються нові підходи до пояснення синдрому ІР при гіпотиреозі та продовжується вивчення механізмів її формування. Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до зниження синтезу і розпаду білків, ослаблення процесів глікогенолізу в печінці. Встановлено, що гормони ЩЗ регулюють синтез та активність білків-транспортерів глюкози (GLUT 1-5), впливають на активність тирозинкінази, яка є відповідальною за рецепторну чутливість. Окрім того, гіпоксичні зміни в тканинах при гіпотиреозі стимулюють процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та утворення вільних радикалів, які сприяють синтезу вазоконстрикторних субстанцій, зумовлюючи активацію імунзапальної системи, синтез прозапальних цитокінів (туморнекротичного фактора- α (TNF- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), що призводить до пострецепторного дефекту мембрани інсуліночутливих клітин [Орлова М.М., 2012; Родіонова Т.І., 2012].

Новітні дослідження вказують на здатність тиреотропного гормону (ТТГ) активувати синтез TNF- α [Lozanov B., 2014].

Часто при компенсованому гіпотиреозі у пацієнтів зберігаються дисліпідемія, ішемічна хвороба серця (ІХС), АГ та ожиріння. Ці зміни не завжди достовірно корелюють з рівнем ТТГ і тетраїодтироніну (Т₄) [Alamdari S., 2014]. Окрім того, для

хворих на гіпотиреоз притаманні порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету чи діабету. Гіпотиреоз супроводжується ІР периферичних тканин [Brenta G., 2011].

В сучасній літературі дискутується питання впливу бігуанідів (метформіну) як модифікатора тиреотропін-інгібуючого ефекту тироксину [Vigersky R. et al., 2006; Бернштейн Л.М., 2006]. Однак до сьогодні не уточнені предикативні критерії для призначення метформіну (тип тиреоїдної патології, доза левотироксину і бігуаніду, стан вуглеводного обміну, наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази і т.д.). У той же час в літературі є багато свідчень позитивних впливів метформіну, не пов'язаних з його антигіперглікемічною дією [Соколова Л.К., 2015]. Дослідники пояснюють ефективність метформіну при гіпотиреозі в поєднанні з порушеннями вуглеводного обміну покращенням чутливості всієї гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи та периферичних тканин до тироксину (T_4). Підвищення рівня T_4 на тлі прийому метформіну сприяє ефективній компенсації гіпотиреозу та зниженню рівня ТТГ [Белая Ж.Е., 2009], що в свою чергу, призводить до пригнічення процесів формування ІР при цій патології.

Отже, поєднання гіпотиреозу з порушеннями вуглеводного обміну на тлі ІР на сьогодні залишається невирішеною проблемою клінічної ендокринології, що потребує подальшого дослідження. У клініко-патогенетичному обґрунтуванні поєданого застосування левотироксину і метформіну при лікуванні первинного гіпотиреозу з початковими порушеннями вуглеводного обміну і полягають основні засади даної роботи.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є складовою планових науково-дослідних робіт: «Розробка нових підходів до комплексного лікування гіпотиреозу» (номер держреєстрації 0113U005376, термін виконання 2012-2018р.); «Метаболічні основи впливу есенціальних мікроелементів на забезпечення структурного і функціонального гомеостазу щитоподібної залози» (номер держреєстрації 0III-U00087, термін виконання 2010-2016р.).

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), спрямованим на зменшення кількості захворювань, зумовлених йодною недостатністю, збереження та зміцнення здоров'я та інтелектуального потенціалу населення.

Дисертаційна робота розглянута комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (протоколи № 58/11 від 30.11.2011 та № 81/15 від 04.02.2015), затверджена та рекомендована для подальшої роботи Проблемною комісією МОЗ та НАМН України (протокол № 63 від 19.03.2012 р.), розглянута та рекомендована до офіційного захисту на апробаційних засіданнях ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (протокол № 04/15 від 09.04.2015р.) та ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол №86 від 16.10.2015 р.).

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 (IL-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, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна роботи. Доповнені наукові дані про патогенетичні механізми формування ІР при гіпотиреозі (дисліпідемія, гепатобіліарна дисфункція, активація імунозапальної системи організму, яка проявляється зростанням показника СРБ та дисбалансом цитокінів з підвищенням рівнів TNF- α , IL-6 і зниженням рівня адипонектину крові).

Підтверджено наявність ІР у пацієнтів з гіпотиреозом (за індексами НОМА ІР та Саго). Встановлено пряму залежність ІР від форми гіпотиреозу та ІМТ.

Дістало подальший розвиток вивчення питання взаємозалежних зв'язків між гормональною активністю ЩЗ, показниками ІР та станом імунозапальної системи

організму при гіпотиреозі. Встановлена залежність потужності імунозапальної реакції організму від форми гіпотиреозу та ІМТ.

Доповнені наукові дані про механізми підвищеного ризику серцево-судинної смертності у хворих на гіпотиреоз. Встановлено залежність індексу SCORE від форми, важкості хвороби, ІМТ та імунозапальної реакції організму.

Запропоновані нові підходи до обстеження хворих на гіпотиреоз та їх лікування з призначенням метформіну пацієнтам з ожирінням, початковими порушеннями вуглеводного обміну та ІР.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості спостережень (135 обстежених, які отримали і підписали інформовану згоду на добровільну участь у науковому дослідженні), використанні сучасних, інформативних, адекватних поставленим завданням, методів досліджень (загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні) та їх математичній обробці з використанням методів статистики за допомогою стандартного пакета для статистичного розрахунку Statistica 8. Отримані дані проаналізовані та обговорені з урахуванням даних літератури за останні 10 років. Висновки базуються на даних проведеного дослідження.

Наукове значення роботи. Проведений комплекс досліджень з визначенням біохімічних, нейрогуморальних показників, цитокінового профілю дають підстави діагностувати стан ІР в хворих на гіпотиреоз та визначити доцільність призначення метформіну пацієнтам з ожирінням та початковими порушеннями вуглеводного обміну з метою корекції дисглікемії, зменшення вісцерального ожиріння та ІР.

Практичне значення роботи. На основі отриманих результатів розроблено та впроваджено в практику новий спосіб діагностики ІР у хворих на гіпотиреоз з ожирінням і початковими порушеннями вуглеводного обміну та підвищення ефективності їх лікування шляхом поєднаного застосування левотироксину, калію йодиду та метформіну. Зазначений підхід сприяє покращенню діагностики метаболічних порушень, компенсації гіпотиреозу, зниженню ІР, нормалізації вуглеводного та ліпідного обміну, зниженню ІМТ та ОТ при ожирінні, а також зниженню ризиків серцево-судинної захворюваності та смертності. Вказаний спосіб може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.

Впровадження результатів роботи у практику. Результати дослідження впроваджено в клінічну практику ДУ «Інститут проблем ендокринної патології НАМН України» м. Харків, Львівського обласного ендокринологічного диспансеру, Обласної клінічної лікарні м. Рівне, Обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, а також в навчально-педагогічний процес Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. 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 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 згідно з угодою про співробітництво та взаємодію від 27.06.2014 р. 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 (2012-2015); на другому міжнародному конгресі «Профілактика. Антиейджинг. Україна» (Київ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2012); на 27-му щорічному науковому конгресі Американської асоціації з гіпертензії (Нью-Йорк, США, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» (Івано-Франківськ, 2013, 2015); 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 (4 одноосібні) у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (одна з них в журналі «Лікарська справа, що входить до науково-метричної бази даних Sci Verse Scopus), одна іноземна публікація, 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, пленумів, конгресів, науково-практичних конференцій, виданий один 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. 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика обстежених хворих і методи досліджень. Дослідження проводилися на базі ендокринологічного відділення та поліклініки Івано-Франківської ОКЛ.

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

Критерії виключення: автоімунний тиреоїдит (АІТ), цукровий діабет (ЦД), активні захворювання печінки або підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові більше ніж утричі, 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 або протипоказання до призначення ліків, які застосовуватимуться в дослідженні, відмова від участі в дослідженні.

На початку дослідження пацієнти були розділені на чотири групи, залежно від форми гіпотиреозу та враховуючи наявність ожиріння:

- I група – хворі на явний гіпотиреоз з ожирінням (n = 45);
- II група – хворі на явний гіпотиреоз без ожиріння (n = 40);
- III група – хворі на СГ з ожирінням (n = 15);
- IV група – хворі на СГ без ожиріння (n = 20).

Для верифікації ожиріння застосовували показники ІМТ та обводу талії (ОТ).

З метою порівняння досліджуваних показників з варіантами норми обстежено 15 практично здорових осіб (ПЗО), донорів віком від 44 до 65 років.

Середній вік хворих становив 56,3 роки. В дослідженні приймали участь 65 жінок (54,2%) та 55 чоловіків (45.8%).

Пацієнти I та II груп мали некомпенсований гіпотиреоз середньої та важкої форми. В I групі середня важкість хвороби виявлена в 38 осіб (84,4%), важка форма – в 7 осіб (15,6%), в II групі гіпотиреоз середньої важкості діагностований в 28 осіб (70,0%), важка форма – у 12 осіб (30,0%).

Середня тривалість хвороби у пацієнтів з явним гіпотиреозом становила 5,8 років. У хворих з СГ гіпофункцію ЩЗ виявлено вперше при обстеженні.

В початковий період дослідження проводилось всебічне обстеження пацієнтів вказаних груп з метою пошуку патогенетичних механізмів формування ІР при гіпотиреозі, а також задля вивчення взаємозалежних зв'язків між показниками функціонального стану ЩЗ та маркерами нечутливості до інсуліну.

Наступний етап дослідження полягав у призначенні метформіну пацієнтам з явним гіпотиреозом з початковими порушеннями вуглеводного обміну на тлі ожиріння (n=45), оскільки саме в цій групі показники ІР були найвищими: індекс НОМА IR $8,70 \pm 0,41$ (норма < 2.7), індекс Саго $0,14 \pm 0,01$ (норма > 0,33).

Пацієнти були розділені на групи залежно від призначеної терапії.

I група – хворі, які отримували базову терапію (левотироксин, калію йодид) (n=23); II група – пацієнти, яким було призначено комбіновану терапію (левотироксин, калію йодид і метформін) (n=22).

Досліджувані групи були однорідні за віком, статтю, важкістю захворювання. Середня індивідуальна доза левотироксину становила 82,6 мкг/добу. Калію йодид в дозі 200 мкг/добу призначався хворим з високогірного регіону, враховуючи виявлений ЙД в цій місцевості. Метформін застосовувався в дозі 850 мг 1 раз на добу.

При обстеженні пацієнтів досліджували показники вуглеводного обміну (рівень глікемії в капілярній крові глюкозооксидазним методом, HbA1c методом іонообмінної хроматографії); визначали показники функціональної активності ЩЗ

(ТТГ, вільний Т₃, вільний Т₄), рівні прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6), адипонектину та ЕІ крові імуноферментним методом; біохімічними методами проводили визначення рівнів СРБ, ліпідів крові та показники гепатобіліарної системи (АлАТ, АсАТ, загальний білірубін).

Імуноферментні дослідження проведені в акредитованій імуноферментній лабораторії на автоматичному аналізаторі Stat fax 303+ (США). Біохімічні аналізи крові проводились автоматичним аналізатором Humma Star 600 (Німеччина). Рівні HbA_{1c} визначали з допомогою аналізатора BIO-RAD D-10 (США), а показники глікемії – на автоматичному аналізаторі АГКМ-01 «Кверті-Мед» (Україна).

Референтними значеннями для досліджуваних показників згідно використаних реактивів були: вільний Т₃ 2,5-7,5 пг/мл; вільний Т₄ 10,0-23,2 пмоль/л; ТТГ 0,23-3,4 мкМО/мл. Підтвердженням ІР були зміни індексу НОМА IR>2,7, індексу Caro<0,33.

Дослідження концентрації йоду в разових порціях сечі реакцією Sandell-Kolthoff за методом Dunn et al. [1991р.] проводилось в лабораторії відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Проводились інструментальні дослідження: УЗД ЩЗ та ОЧП, ЕКГ.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми Statistica-8 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Для представлення даних використали середню арифметичну величину М та середню похибку середньої арифметичної m, число варіанта (n), достовірність різниці двох середніх арифметичних визначали за t-критерієм Ст'юдента. Вірогідними вважали відмінності при p<0,05.

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 .

Результати дослідження та їх обговорення.

Оцінка ступеня йодного дефіциту. Згідно з планом обстеження проведено оцінку клінічних та лабораторних параметрів ЙД (визначення структури і розмірів ЩЗ з допомогою пальпаторного та ультразвукового дослідження та визначення йодурії із розрахунком медіани йодурії).

Оцінка значень медіани йодурії проводилась відповідно до епідеміологічних критеріїв, визначених ВООЗ/ ЮНІСЕФ/ІССІDD, представлена на рис.1.

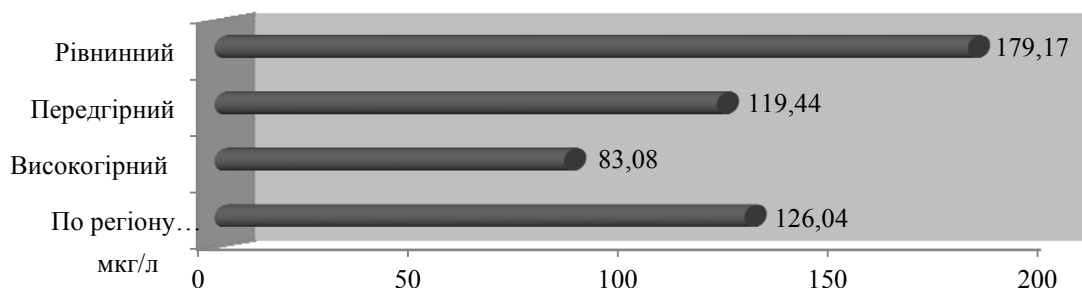


Рис.1. Медіана йодурії в обстежених пацієнтів різних регіонів.

Примітка: p – достовірність середніх значень у порівнянні із високогірним регіоном.

Йодурію визначали методом «сліпого», закритого рандомізованого дослідження у разових порціях сечі в осіб, які проживають в високогірному (n=30), передгірному (n=30) та рівнинному (n=30) регіонах Прикарпаття.

Медіана йодурії загалом по регіону становила $126,04 \pm 5,40$ мкг/л; у високогірному регіоні – $83,08 \pm 6,71$ мкг/л, в рівнинному – $179,17 \pm 4,57$ мкг/л, у жителів передгірного ярусу Карпат – $119,44 \pm 6,55$ мкг/л. За результатами дослідження лише у високогірному регіоні виявлений ЙД легкого ступеня.

Отримані нами результати підтверджують існування ЙД в Прикарпатському регіоні, однак лише у високогірному ярусі. Спостерігається позитивна динаміка показників йодурії у порівнянні з даними дослідження, проведеного в 2005 році, де медіана йодурії у жителів високогірного регіону становила 39 мкг/л, а низькогірного регіону – 47 мкг/л. Вказані зміни можливо пояснити реалізацією Івано-Франківської обласної програми з профілактики ЙДЗ.

За даними УЗД в обстежених пацієнтів з гіпотиреозом виявлено збільшення ЩЗ. В I групі зоб виявлений в 14 осіб (31,0%), в II групі – в 11 осіб (27,5%), в III групі зоб мають 4 пацієнти (26,7%), в IV групі – 5 осіб (25,0%). Загалом частота зоба складала 28,33% серед всіх хворих.

У пацієнтів всіх груп гіпотиреоз був некомпенсований (табл. 1).

Таблиця 1

Функціональний стан ЩЗ у хворих на гіпотиреоз, (M±m)

Показник	ПЗО n=15	I група n=45	II група n=40	III група n=15	IV група n=20
ТТГ, мкМО/мл	$2,08 \pm 0,16$	$16,68 \pm 0,7^*$	$12,74 \pm 0,40^*/\#$	$7,25 \pm 0,32^*/\#$	$6,49 \pm 0,34^*/\#$
T ₃ (вільн.), пг/мл	$4,54 \pm 0,09$	$2,27 \pm 0,10^*$	$1,99 \pm 0,11^*$	$4,39 \pm 0,29 \#$	$5,43 \pm 0,36^*/\#$
T ₄ (вільн.), пмоль/л	$16,05 \pm 0,93$	$7,59 \pm 0,24^*$	$6,72 \pm 0,30^*/\#$	$14,54 \pm 0,80 \#$	$16,20 \pm 0,71\#$

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).

Згідно з даними таблиці, рівні ТТГ у всіх групах були вищими від показника ПЗО (p<0,05), а в хворих II, III і IV груп були нижчими, ніж в I групі (p<0,05). В пацієнтів III і IV груп значення вільних T₃ і T₄ (вільн.) відповідали показникам норми при підвищенні рівня ТТГ до 10 мкМО/мл, що підтверджує діагноз СГ. У пацієнтів, які проживають у високогірному регіоні, встановлений зворотний кореляційний зв'язок між йодурією та ТТГ (r= -0,5422, p=0,0001), що підтверджує значення ЙД у виникненні гіпофункції ЩЗ.

Порушення обміну речовин при гіпотиреозі та їх роль у розвитку інсулінорезистентності. При обстеженні у хворих на гіпотиреоз були виявлені порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету в 31 особи, що становить 25,8% всіх пацієнтів. Порушення глікемії натще (ПГН) діагностовано у 15 осіб (12,5%), порушення толерантності до глюкози (ПТГ) - в 16 осіб (13,3%). В

переважній більшості вказані зміни виявлені в пацієнтів з явним гіпотиреозом (27 осіб). Рівень HbA1c тільки в I групі був вищим від значень ПЗО ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники середніх значень ГКН і ППГ у хворих на гіпотиреоз, (M±m)

Показник	ПЗО n=15	I група n=45	II група n=40	III група n=15	IV група n=20
ГКН, 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
Hb A1c, %	5,38±0,11	5,72±0,09*	5,54±0,11	5,53±0,14	5,60±0,10

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 виявлено достовірну гіперінсулінемію в пацієнтів з гіпотиреозом 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, в яких рівень EI становив 12,22±0,32 мкМО/мл ($p < 0,05$). У хворих I групи рівень EI перевищував показник ПЗО в 3 рази ($p < 0,05$).

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

Індекс Саго у хворих всіх груп був знижений у 1,5-2,0 рази порівняно із здоровими, відрізнявся від значень ПЗО в усіх групах пацієнтів ($p < 0,05$). Виявлено достовірну різницю значень індексів НОМА IR, Саго та EI в II, III, IV групах у порівнянні з I групою ($p < 0,05$).

Встановлені прямі кореляційні зв'язки НОМА IR з ТТГ ($r=0,3369$, $p=0,0136$), ІМТ ($r=0,5282$, $p=0,00002$), ОТ у чоловіків ($r=0,5812$, $p=0,0036$) та у жінок ($r=0,5197$, $p=0,0012$), між ТТГ та EI ($r=0,5175$, $p=0,0001$), зворотні зв'язки НОМА IR з Т4 ($r=-0,3527$, $p=0,0139$), ТТГ з індексом Саго ($r=-0,4133$, $p=0,00003$).

Результати нашого дослідження співпадають з висновками робіт дослідників про наявність IP при гіпотиреозі, що пояснюється периферичною нечутливістю до інсуліну за рахунок порушення регуляції окислювальних процесів із зниженням кровотоку в м'язовій та жировій тканинах організму [Brenta G., 2011., Vinita Goswamia, 2012, Lozanov B., 2014].

Отримані нами результати вказують на наявну IP в хворих на гіпотиреоз (за індексами НОМА IR та Саго). Лабораторним індикатором IP в обстежених пацієнтів є гіперінсулінемія, а її клінічними проявами – порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету, які виявлені в 25,8% пацієнтів, переважно в групах з явним гіпотиреозом. Залежність показника НОМА IR від рівня ТТГ демонструє найбільш виражену IP при маніфестному (явному) гіпотиреозі, але вказує водночас на стан IP і в хворих з СГ.

Згідно з отриманими даними, у пацієнтів з гіпотиреозом виявлено атерогенну дисліпідемію. Встановлено, що в хворих всіх груп рівні атерогенних ліпідів (ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ) були вірогідно вищі, ніж в групі ПЗО ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз, (M±m)

Показники	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 ЛПДНЩ, ммоль/л	0,63±0,02	2,21±0,06*	1,94±0,07*/#	1,65±0,09*/#	0,97±0,08*/#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л, ж	1,46±0,03	0,87±0,02*	0,90±0,03*	0,99±0,05*/#	0,99±0,05*/#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л, ч	1,48±0,05	0,90±0,02*	0,90±0,03*	0,99±0,04*/#	1,10±0,06*/#
ХС ЛПНЩ, 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 ($p < 0,05$).

Дані, наведені в таблиці, вказують, що більш виражена дисліпідемія притаманна хворим з явним гіпотиреозом, а також пацієнтам з ожирінням.

Кореляційний аналіз доводить наявність взаємозалежних зв'язків між ТГ та атерогенними ліпідами: ЗХ ($r=0,3758$, $p=0,00004$), ТГ ($r=0,4958$, $p=0,0001$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,4958$, $p=0,0001$), виявлені зв'язки між індексом НОМА IR та ЗХ ($r=0,3400$, $p=0,0471$), ТГ ($r=0,3821$, $p=0,0304$), КА у жінок ($r=0,3005$, $p=0,0449$) і в чоловіків ($r=0,4340$, $p=0,0385$).

Отже, у всіх групах обстежених пацієнтів з некомпенсованим гіпотиреозом, в тому числі і з субклінічним, виявлена дисліпідемія. Вираженість дисліпідемії залежить від важкості гіпотиреозу та ІМТ.

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 ЛПНЩ, через знижений кліренс ЛПНЩ нирками і через шлунково-кишковий тракт. Подібні висновки підтверджені у дослідженнях С. V. Rizos [2011 р.], а також А. О. Логвиненко, О. І. Мітченко [2009-2011 рр.].

В обстежених пацієнтів з гіпотиреозом виявлені функціональні порушення печінки та жовчного міхура з підвищеним рівнем АлАТ і загального білірубіну та структурними змінами органів за даними УЗД.

Показники загального білірубіну крові в усіх групах пацієнтів достовірно відрізнялися від значення $14,41 \pm 0,44$ мкМ/л у ПЗО, окрім осіб IV групи ($p > 0,05$). В хворих I групи показник становив $23,96 \pm 0,95$ мкМ/л, в II групі $22,97 \pm 0,81$ мкМ/л, в пацієнтів III групи $18,36 \pm 0,50$ мкМ/л, в IV групі $15,30 \pm 0,58$ мкМ/л.

Рівні АлАТ були найвищими в групах хворих з явним гіпотиреозом, 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). Значення достовірно відрізнялися від показників контрольних груп з рівнем $19,59 \pm 0,52$ од/л у жінок та $21,53 \pm 0,67$ од/л у чоловіків. В III групі рівень АлАТ був достовірно підвищений лише в жінок $23,84 \pm 1,56$ од/л ($p < 0,05$), а в IV групі не відрізнявся від значень ПЗО ($p > 0,05$). Рівні загального білірубіну та АлАТ у пацієнтів з СГ були достовірно нижчі від значень у хворих I групи ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що в обстежених пацієнтів рівні АлАТ були підвищені помірно, в 1,5-2 рази у порівнянні з групою ПЗО. Значення АсАТ в усіх групах достовірно не відрізнялися від показників ПЗО ($p > 0,05$).

За даними УЗД в 35 осіб (29,2%) серед всіх обстежених виявлені ознаки гепатозу. Переважна більшість змін стосується хворих з явним гіпотиреозом. Серед пацієнтів I групи гепатоз виявлений в 20 осіб (44,4%), в II групі - в 11 пацієнтів (27,5%). В хворих з СГ вказані зміни були виявлені в 2-х осіб III групи (13,3%) і в 2-х обстежених IV групи (10,0%). Серед всіх обстежених у 19-ти осіб (15,3%) виявлено ознаки ЖКХ, переважно в пацієнтів з явним гіпотиреозом (в 14-ти осіб).

Проведений кореляційний аналіз у хворих на гіпотиреоз показав наявність прямих кореляційних зв'язків показників загального білірубіну з ТТГ ($r = 0,5276$, $p = 0,0002$), індексом НОМА IR ($r = 0,4977$, $p = 0,0005$), ХС ($r = 0,4313$, $p = 0,00001$), ТГ ($r = 0,4902$, $p = 0,0001$), ЛПДНГ ($r = 0,4902$, $p = 0,0001$), а також між АлАТ та ТТГ ($r = 0,4972$, $p = 0,0001$), індексом НОМА IR ($r = 0,4049$, $p = 0,0026$), ХС ($r = 0,2825$, $p = 0,0031$), ТГ ($r = 0,4803$, $p = 0,0001$), ЛПДНГ ($r = 0,4803$, $p = 0,0002$).

Порушення функції печінки при гіпотиреозі обтяжують гіпотиреоз, сприяють прогресуванню хвороби та формуванню ІР. Часті запальні зміни гепато-біліарної системи знижують синтез ферментних регуляторів ліпідного обміну; гіпокінетична дисфункція біліарного тракту та холестаза сприяють зменшенню виділення жовчних кислот, важливих регуляторів метаболізму ліпідів, що зумовлює атерогенну дисліпідемію. Пригнічення процесів синтезу та зміна активності білків-транспортів глюкози (GLUT-1-5), зумовлені дисфункцією гепато-біліарної системи створюють передумови для виникнення порушень вуглеводного обміну.

При обстеженні у хворих на гіпотиреоз виявлено підвищення рівнів прозапальних цитокінів крові (TNF- α та ІЛ-6). У всіх групах пацієнтів вказані показники були достовірно вищі, аніж в ПЗО ($p < 0,05$) (табл.4). У порівнянні з ПЗО рівні TNF- α були вищими в пацієнтів I групи в 4 рази, в II групі в 3,7 рази, в III і в IV групах хворих з СГ в 3,7 і в 2,7 разів відповідно (табл. 4).

Рівень ІЛ-6 у пацієнтів I та II груп перевищував показник ПЗО в 2,6 і в 2,1 рази відповідно; в III і IV групах обстежених показник був вищим ніж в ПЗО в 2,3 і 1,8 рази. Найвищими рівні ІЛ-6 були в групах хворих з ІМТ > 30кг/м², що доводить роль ожиріння в активації імунозапальної відповіді організму (табл. 4).

Рівні СРБ в усіх групах пацієнтів, окрім IV, перевищували межі норми (згідно з наборами використаних реактивів). Найвищий рівень СРБ був виявлений в I групі хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням (p<0,05). В I та II групах обстежених значення СРБ перевищували показник ПЗО в 2,9 і в 2,5 рази; в пацієнтів III і IV груп рівні протеїну перевищували показник контрольної групи в 2,1 рази і в 1,2 рази відповідно (табл. 4).

Таблиця 4

Рівні прозапальних цитокінів у хворих на гіпотиреоз, (M±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±0,47	36,00±1,21*	30,93±1,30*/#	30,94±0,43*/#	22,54±0,99 */#
ІЛ-6, пг/мл	13,36±2,01	34,80±1,80*	27,88±1,54*/#	31,11±1,44*	24,61±0,93 */#
СРБ, мг/л	4,21±0,33	12,03±0,22*	10,73±0,20*/#	9,02±0,26 */#	5,04±0,08*/#

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).

Проведений кореляційний аналіз показав наявність прямих кореляційних зв'язків TNF-α з ТТГ (r=0,4811, p=0,0002), індексом НОМА ІR (r=0,5851, p=0,0002), АлАТ (r=0,3715, p=0,0017), білірубінном (r=0,3746, p=0,0025), ІМТ (r=0,5008, p=0,0001), ОТ (r=0,3595, p=0,0289), виявлені зв'язки ІЛ-6 з ТТГ (r=0,3575, p=0,0026), індексом НОМА ІR (r=0,6403, p=0,00005), АлАТ (r=0,3657, p=0,0030), білірубінном (r=0,3054, p=0,0187), а також СРБ з ТТГ (r=0,6684, p=0,0002), індексом НОМА ІR (r=0,4298, p=0,0009), АлАТ (r=0,5329, p=0,0005), білірубінном (r=0,5039, p=0,0005), ІМТ (r=0,4760, p=0,0002), ОТ (r=0,3693, p=0,0071).

Отримані результати засвідчують активацію імунозапальної системи організму при гіпотиреозі з підвищенням продукції TNF-α, ІЛ-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, показниками ІР та ІМТ.

В усіх групах обстежених пацієнтів виявлений знижений рівень адипонектину у порівнянні з ПЗО (p<0,05). В осіб з надмірною масою тіла I та III груп значення адипокіну були найменшими. В хворих I групи показник визначений в межах 4,42±0,34мкг/мл, в II групі 5,13±0,37 мкг/мл, в обстежених III групи 4,58±0,35 мкг/мл, в IV групі пацієнтів 5,93±0,16 мкг/мл при значенні в ПЗО 8,16±0,32 мкг/мл.

Виявлені зворотні кореляційні зв'язки адипонектину з НОМА ІR (найбільшої сили в I групі пацієнтів, r=-0,8763, p=0,042), ОТ у чоловіків (r=-0,3728, p=0,0461) і в

жінок ($r=-0,3257$, $p=0,0481$), ТТГ ($r=-0,4742$, $p=0,0318$), атерогенними ліпідами: 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 ($r=-0,3564$, $p=0,0119$), TNF- α ($r=-0,3221$, $p=0,0240$), СРБ ($r=-0,2893$, $p=0,0461$). Позитивний зв'язок адипонектину виявлений з гормонами ЩЗ: Т4(вільн.) ($r=0,3674$, $p=0,0218$), Т3(вільн.) ($r=0,4742$, $p=0,0318$) і ЛПВЩ у жінок ($r=0,3420$, $p=0,0320$) і в чоловіків ($r=0,4124$, $p=0,0437$).

Отже, гіпоадипонектинемія у хворих з гіпотиреозом визначається вираженістю гіпофункції ЩЗ та ступенем вісцерального ожиріння. Кореляційний аналіз доводить антиатерогенну, протизапальну та інсулінсенситивну роль адипонектину.

В наукових дослідженнях немає одностайної думки щодо рівня адипонектину при гіпотиреозі. Опубліковані дані, що рівень його при гіпертиреозі є вищим, аніж при гіпофункції ЩЗ. Н.А. Петуніна [2013 р.] наводить дані про збільшення рівня адипонектину при СГ. В роботах С.Е. Мясоєдової та Н.І. Вербової [2014 р.] у пацієнтів з гіпотиреозом визначено достовірно знижену концентрацію адипонектину крові. Знижений рівень адипонектину при гіпотиреозі можливо пояснити результатом відсутності стимулюючого впливу NO-синтетази, ІР, антагоністичним впливом прозапальних цитокінів та недостатнім впливом гормонів ЩЗ на експресію генів адипонектину. Зниження рівня адипонектину в хворих незалежно від ІМТ підтверджує думку про те, що гіпоадипонектинемію потрібно розглядати не як маркер об'єму жирової маси, а як важливий та ранній фактор розвитку ІР.

Оцінка ризику серцево-судинних захворювань у хворих на гіпотиреоз. Вплив гіпотиреозу на стан серцево-судинної системи (ССС) підтверджує наявність АГ у 93 пацієнтів, ІХС – у 40 хворих серед всіх 120 нами обстежених. Причому, в групах з явним гіпотиреозом клінічні прояви ССЗ трапляються частіше, аніж при СГ, а в групах з ожирінням зміни є більш вираженими, що свідчить про важливий вплив форми гіпотиреозу та ІМТ на ССС.

При обстеженні у пацієнтів з явним і субклінічним гіпотиреозом нами виявлений підвищений ризик ССЗ. В групі пацієнтів з явним гіпотиреозом та ожирінням помірний ризик ССЗ із значенням індексу SCORE < 5% визначений в 46,7% хворих, середній ризик із показником 5-10% виявлений в 20% обстежених, високий ризик з індексом SCORE >10% виявлений в 33,3% осіб.

У хворих з явним гіпотиреозом без ожиріння в 55% визначений помірний ризик ССЗ, середній ризик – у 20% обстежених, високий ризик в 25% пацієнтів.

У хворих на СГ з ожирінням в 40% визначений помірний ризик ССЗ, середній ризик – 26,7% хворих, високий ризик – у 33,3% пацієнтів.

У пацієнтів з СГ без ожиріння помірний ризик ССЗ визначений в 60% осіб, середній ризик – в 30% хворих, високий ризик – в 10% обстежених.

Проведений кореляційний аналіз доводить наявність прямих зв'язків індексу SCORE з показниками ТТГ ($r=0,4434$, $p=0,0495$), індексом НОМА ІР ($r=0,3582$, $p=0,0239$), ЕІ ($r=0,4175$, $p=0,0149$), 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 виявлений між індексом SCORE та індексом Саго ($r=-0,3780$, $p=0,0465$).

Отже, пацієнти з гіпотиреозом, в тому числі із СГ, мають підвищені ризики ССЗ. Вказані висновки співпадають з результатами інших наукових досліджень і пояснюють виявлені зміни дисліпідемією, атеросклерозом судин, активацією ПОЛ, ендотеліальною дисфункцією з синтезом вазоконстрикторних субстанцій, АГ, порушеннями системи коагуляції.

Ефективність проведеного лікування. Враховуючи доведену на етапі обстеження пацієнтів найбільш виражену ІР у хворих з явним гіпотиреозом, виявлені в них порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету, значний цитокіновий дисбаланс та виражену дисліпідемію, а також, враховуючи обтяжливий вплив ожиріння на формування ІР, в наступному етапі дослідження приймали участь пацієнти з явним гіпотиреозом, початковими порушеннями вуглеводного обміну та ожирінням (n=45).

При проведенні аналізу ефективності лікування пацієнтів з первинним гіпотиреозом використовувалась схема порівняння базової терапії левотироксином та калію йодидом (І група) та комбінованої терапії левотироксином, калію йодидом в поєднанні з метформіном (ІІ група).

За оцінкою динаміки клінічних проявів гіпотиреозу через 6 міс. лікування виявлено покращення самопочуття у пацієнтів обох груп, що пояснюється досягненням стану медикаментозної компенсації. Проте, достовірно кращою є динаміка АГ, ліквідація набрякового синдрому, зниження маси тіла, зменшення сонливості та загальної слабості в хворих ІІ групи, які отримували комбіновану терапію з призначенням метформіну ($p < 0,05$).

Позитивна динаміка після лікування підтверджена досягненням медикаментозної компенсації гіпотиреозу в обох групах. Але лише в хворих ІІ групи рівень ТТГ набув значення $2,53 \pm 0,15$ мкМО/мл, наближеного до показника ПЗО $2,08 \pm 0,16$ мкМО/мл ($p > 0,05$). Окрім того, в цій групі показник ТТГ вже через 3 міс. був достовірно нижчим, аніж в групі порівняння ($p < 0,05$).

Подібна тенденція спостерігається в динаміці змін периферичних гормонів. Після 3-х місяців лікування лише в пацієнтів ІІ групи рівень Т3 (вільн.) $3,71 \pm 0,23$ пг/мл наблизився до значення ПЗО $4,54 \pm 0,09$ пг/мл ($p > 0,05$), рівень Т4 (вільн.) $12,30 \pm 0,53$ пмоль/л досягнув показника ПЗО $16,05 \pm 0,93$ пмоль/л ($p > 0,05$) також лише в хворих вказаної групи. Рівні тиреоїдних гормонів у пацієнтів ІІ групи вже через 3 міс. лікування були кращими, ніж у хворих І групи ($p < 0,05$), що вказує на швидше досягнення компенсації гіпотиреозу при терапії з використанням метформіну. Через 6 міс. в обох групах пацієнтів рівні вільних Т3 і Т4 набули значень, наближених до показника ПЗО ($p > 0,05$).

Окремі автори [Л.М. Берштейн, 2006 р.] пояснюють позитивний вплив метформіну при гіпотиреозі модифікуючим впливом препарату на тиреотропін-інгібуючий ефект тироксину за рахунок покращення чутливості периферичних тканин до Т₄. L.N. Duntas [2011р.] ТТГ - знижуючий ефект метформіну розглядає через його вплив на активність АМПК.

До лікування у 31 пацієнта (25,8%) були виявлені порушення вуглеводного обміну на стадії предіабету, з них в 27 осіб з явним гіпотиреозом. Співставлення

результатів диференційованої терапії гіпотиреозу вказує на більш ефективну корекцію порушень вуглеводного обміну при застосуванні метформіну.

Через 6 місяців терапії у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету нормоглікемії досягнуто в 87,5% хворих II групи і в 37,5% осіб I групи. Відома антигіперглікемічна дія метформіну на даний час пояснюється додатковою здатністю препарату збільшувати кількість білків – транспортерів глюкози GLUT-1 і GLUT-4, що полегшує внутрішньоклітинне поглинання та утилізацію глюкози.

За час диференційованого лікування пацієнтів двох груп виявлено неоднаковий позитивний вплив терапії на антропометричні показники. В хворих I групи ІМТ достовірно знизився лише через 6 міс. ($p < 0,05$) і становив $32,8 \pm 0,79$ кг/м². В II групі пацієнтів через 3 міс. і через 6 міс. ІМТ позитивно відрізнявся від показника до лікування ($p < 0,05$), був нижчим, аніж в I групі ($p < 0,05$), але значення ПЗО не досягнув. Через 6 міс. середній показник ІМТ в хворих II групи $28,4 \pm 0,64$ кг/м² відповідав характеристиці осіб з надмірною масою тіла, без ожиріння. Подібна позитивна динаміка є наявною при оцінці зміни ОТ пацієнтів в порівнюваних групах.

Нами встановлено, що лікування гіпотиреозу в пацієнтів обох груп знижує ІР, лабораторним індикатором якої є гіперінсулінемія. Отримані дані вказують на більш ефективне зниження підвищеного рівня ЕІ при комбінованій терапії гіпотиреозу. Так в I групі ЕІ знизився на 34,7%, а в II групі на 59,8%. Рівні ЕІ в хворих II групи після лікування стали нижчими в порівнянні з I групою ($p < 0,05$).

Через 6 місяців терапії досягнуто зниження ІР (за індексами ІР) в обох групах. Однак, лише хворі II групи набули значень маркерів ІР, близьких до ПЗО ($p > 0,05$). Індекси НОМА ІР та Саго в II групі при комбінованій терапії достовірно позитивно відрізнялися від показників I групи ($p < 0,05$) (рис. 2).

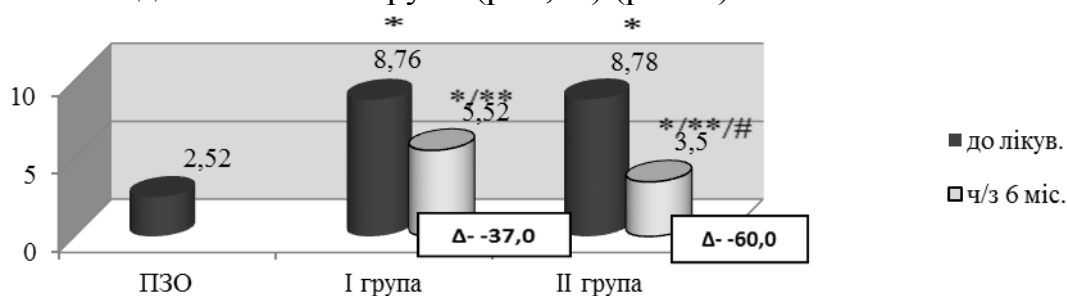


Рис. 2. Динаміка індексу НОМА ІР після лікування.

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

Аналізуючи співвідношення між рівнями ТТГ, індексами НОМА ІР та Саго через 6 міс. терапії, відмічено, що навіть при досягненні компенсації гіпотиреозу маркери ІР залишаються підвищеними. Це вказує на паралельні, незалежні від компенсації гіпофункції ЩЗ механізми ІР при гіпотиреозі. Зниження ІР на тлі

прийому метформіну може бути наслідком більш ефективної компенсації гіпотиреозу, зумовленого покращенням периферичної чутливості до T_4 .

Проведена терапія в обох групах пацієнтів сприяла корекції дисліпідемії, що проявилось зниженням рівнів атерогенних ліпідів та підвищенням «корисних» ЛПВЩ. Через 6 міс. лікування в хворих обох груп спостерігалось достовірне зниження показників ЗХ і ТГ ($p < 0,05$). В процентному порівнянні рівень ЗХ знизився у хворих I групи на 25,2%, а в II групі на 30,5%, рівень ТГ в пацієнтів I групи став нижчим на 54,1%, а в II групі на 61,7%. Показник ЛПНЩ після лікування достовірно знизився лише в пацієнтів II групи ($p < 0,05$). Через 6 міс. терапії у жінок показник знизився від $3,34 \pm 0,23$ ммоль/л до $2,13 \pm 0,17$ ммоль/л; а в чоловіків від $3,62 \pm 0,22$ ммоль/л. Значення ЛПВГ достовірно підвищились лише в хворих II групи ($p < 0,05$). Через 6 міс. терапії у жінок рівень «корисних» ліпідів підвищився від $0,89 \pm 0,03$ ммоль/л до $1,43 \pm 0,05$ ммоль/л; а в чоловіків від $0,91 \pm 0,03$ ммоль/л до $1,26 \pm 0,05$ ммоль/л. КА достовірно знизився в обох групах ($p < 0,05$). В I групі КА знизився на 31,4% у жінок і на 31,9% в чоловіків, а при комбінованій терапії показник знизився на 66,8% у жінок і на 58,0% у чоловіків. Таким чином, нами виявлений більш ефективний вплив комбінованої терапії із застосуванням метформіну на ліпідний обмін у хворих на гіпотиреоз.

Проведена терапія позитивно вплинула на стан імунозапальної реакції організму, що підтверджено зниженням рівнів прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6), СРБ та підвищенням концентрації адипонектину крові. За результатами контрольного обстеження виявлено більш ефективний вплив комбінованої терапії з метформіном на цитокіновий дисбаланс. Після 6 міс. лікування рівень IL-6 достовірно знизився лише в пацієнтів II групи ($p < 0,05$), показники TNF- α та СРБ знизились в обох групах ($p < 0,05$). Рівні прозапальних цитокінів та СРБ у хворих II групи через 6 міс. були достовірно нижчими, аніж в пацієнтів I групи ($p < 0,05$).

Рівень адипонектину, який має протилежні за своєю дією відносно прозапальних цитокінів властивості, змінювався також по-іншому (рис. 3).

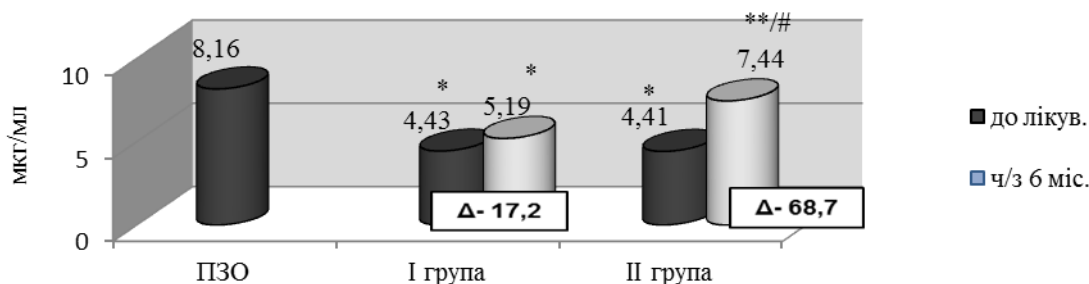


Рис. 3. Динаміка рівня адипонектину після лікування.

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

Лише в хворих II групи через 6 місяців терапії рівень адипонектину достовірно підвищився і досягнув значення ПЗО ($p > 0,05$) (рис. 3). В процентному порівнянні показник адипонектину в осіб I групи зріс на 17,2%, а в пацієнтів II групи – на 68,7%. Отже, застосування метформіну в комбінованій терапії пацієнтів з

гіпотиреозом з ранніми порушеннями вуглеводного обміну сприяє більш ефективній корекції цитокінового дисбалансу у порівнянні з стандартною терапією.

Здатність метформіну знижувати рівень TNF- α , який позитивно корелює з рівнем ТТГ, є одним з маловивчених впливів метформіну. Дані досліджень свідчать про збільшення концентрації адипонектину у хворих на ЦД 2-го типу при лікуванні метформіном. Існує припущення, що метформін є міметиком адипонектину [А.Г. Залевская, 2008р.].

Результатом досягнення стану компенсації при гіпотиреозі у наших пацієнтів є покращення функції печінки та жовчного міхура, оскільки нормальне функціонування цих систем є взаємозалежним, а позитивна динаміка – закономірною. Підвищені показники білірубину та АлАТ крові у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію вже через 3 міс. достовірно знизились і позитивно відрізнялись від показників I групи пацієнтів ($p < 0,05$). Через 6 міс. терапії рівні білірубину та АлАТ крові лише в II групі наблизились до значення ПЗО ($p > 0,05$) і були кращими ніж в I групі ($p < 0,05$). Рівень АсАТ через 6 міс. терапії залишався в діапазоні нормальних значень. Коефіцієнт де Рітиса після лікування підтвердив достовірну, більш ефективну і швидку корекцію зсуву трансаміназ на тлі комбінованої терапії з метформіном ($p < 0,05$).

Подібні дані про те, що метформін знижує рівень підвищених сироваткових трансаміназ, отримані при дослідженні, проведеному в Греції (GREACE) та в експериментальному застосуванні метформіну при МС без діабету (ATTEMPT). Крім цього, обговорюються гепатопротекторні властивості препарату.

Проведена нами терапія пацієнтів з гіпотиреозом позитивно вплинула на зниження ризиків ССЗ в обох групах. На тлі базової терапії в хворих I групи індекс SCORE знизився на 31,3%, а в пацієнтів II групи, при комбінованій терапії з метформіном, індекс SCORE знизився на 54,6%. Слід відзначити, що змінився не лише середній показник індексу, але й перерозподіл загрозливих для пацієнтів величин, який відбувся на користь збільшення числа осіб з індексом $< 5\%$ та зменшення кількості хворих з показником $> 5\%$.

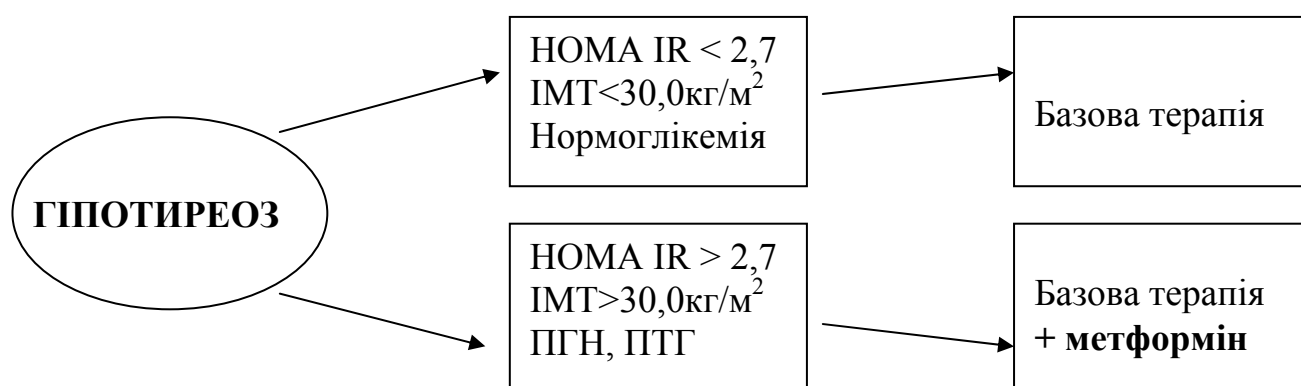
Механізми позитивного, особливо кардіопротекторного, ефекту метформіну зумовлені активацією аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази (АМПК), що сприяє збільшенню фосфорилування синтетази оксиду азоту (eNOS) та усуненню ЕД, зменшенням кардіального фіброзу шляхом інгібування дії трансформуючого фактора росту бета (TGF- β 1) в кардіальних фібробластах; збільшенням утилізації глюкози через її окислення в клітинах міокарда [Л.К.Соколова, 2013].

Проведене нами контрольне визначення зміни якості життя на тлі диференційованої терапії за опитувальником EURO QOL 5D вказує на достовірне покращення якості життя у пацієнтів II групи ($p < 0,05$) (за показниками збільшення повсякденної активності, зменшенням частоти болю, дискомфорту та задишки).

Таким чином, проведена комбінована терапія пацієнтів з явним гіпотиреозом з ожирінням і з порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету мала різнонаправлений позитивний вплив на їх здоров'я.

Додавання метформіну у таких пацієнтів до стандартної терапії гіпотиреозу сприяє ефективній компенсації хвороби, знижує інтенсивність системного

запалення, знижує ІМТ у хворих з ожирінням, зменшує ІР, чинить гіполіпідемічну дію, що сприяє зниженню ризику смертності від ССЗ та покращенню якості життя. Нами запропонований алгоритм діагностики та лікування пацієнтів з гіпотиреозом.



ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального питання клінічної ендокринології з підвищення ефективності лікування хворих на гіпотиреоз з початковими порушеннями вуглеводного обміну шляхом фармакотерапевтичної корекції функціонального стану щитоподібної залози, інсулінорезистентності, цитокинового 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 цитокинів, 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 обстежених ($p < 0,05$). Вираженість дисліпідемії зумовлена формою гіпотиреозу та значенням 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 , ІЛ-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 серцево-судинних захворювань (індекс SCORE знизився на 54,6%). Призначення метформіну сприяє корекції цитокінового дисбалансу (рівень TNF- α знизився на 54,2%, ІЛ-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 ІР за показником НОМА ІР: $\text{НОМА ІР} = \text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/мл)} / 22,5$ (в нормі $\leq 2,77$), що дає можливість підвищити ефективність ранньої діагностики ІР у хворих на гіпотиреоз, 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 на тлі стандартної терапії левотироксином рекомендується застосовувати метформін в дозі 850 мг в добу з метою впливу на інсулінорезистентність, дисліпідемію, надмірну масу тіла, для корекції цитокінового дисбалансу, покращення функціонального стану гепато-біліарної системи, для

ефективного і швидкого досягнення компенсації гіпотиреозу та зменшення ризику серцево-судинних захворювань.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в наукових спеціалізованих виданнях

1. Діагностичне значення глікованого гемоглобіну в клінічній практиці / Оринчак М.А., Скрипник Н.В., Гаман І.О., Бабенко О.І, **Вацеба Т.С.** // Галицький лікарський вісник. – 2012 – Т. 19, № 1. – С. 103-106.

Автором здійснювались аналіз літератури, обстеження хворих, статистична обробка та узагальнення результатів.

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.** 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.

Автором здійснювались аналіз літератури, обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, їх статистична обробка та написання статті

5. Скрипник Н.В. Взаємозв'язок між інсулінорезистентністю та гіпотиреозом у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом / Н.В. Скрипник, **Т.С. Вацеба** // Ліки України. – 2014. – № 10 (186). – С. 31-32.

Автором здійснювались аналіз літератури, обстеження хворих, статистична обробка та узагальнення результатів.

6. **Вацеба Т.С.** Роль адипоцитокінів у формуванні інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз / Т.С. Вацеба // Лікарська справа. – 2014. – № 9-10. – С.123-128.

7. **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.

Тези доповідей на наукових конференціях

1. **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. 7.

2. **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.

3. Orynychak M. A. Insulin resistance and hypothyroidism in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus: Abstracts of the American Society of Hypertension 27th Annual Scientific Meeting and Exposition, May, 2012, New-York / M.A. Orynychak, N.V. Skrypnyk, **T.S. Vatsеba** // The Journal of Clinical Hypertension. – 2012. – Vol. 14. – Suppl 1. – P.55.

4. **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.

5. **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.

6. 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.

7. Оцінка ступеня йодного дефіциту в Карпатському регіоні. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» / Н.В. Скрипник, В.І. Боцюрко, **Т.С. Вацеба**, І.Г.Бабенко, О.М. Дідушко, І.О. Костіцька // Івано-Франківськ, 2015. – С.100.

Інформаційний лист

8. Скрипник Н.В. Спосіб оптимізації лікування гіпотиреозу в умовах йодної недостатності шляхом впливу на інсулінорезистентність та дисліпідемії / Н.В. Скрипник, **Т.С. Вацеба** // Інформаційний лист №103-2013 про нововведення в системі охорони здоров'я. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ, 2013. – Вип. №2 з проблеми «Ендокринологія». – 3 с.

АНОТАЦІЯ

Вацеба Т.С. Корекція інсулінорезистентності в пацієнтів з первинним гіпотиреозом в умовах йодної недостатності. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2016.

У дисертаційній роботі проведено вивчення патогенетичних механізмів формування інсулінорезистентності (ІР) у хворих з первинним гіпотиреозом, дослідження клінічних проявів ІР при гіпофункції ЩЗ, а також наведені результати диференційованої терапії пацієнтів із застосуванням метформіну за наявності початкових порушень вуглеводного обміну.

Встановлено, що ІР при гіпотиреозі зумовлена атерогенною дисліпідемією, ожирінням, ендотеліальною дисфункцією, активацією імунозапальної системи

організму, порушенням функції печінки. Гіпофункція ЩЗ супроводжується підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Вказані зміни виявлені у хворих з явним і субклінічним гіпотиреозом як з ожирінням, так і з нормальним індексом маси тіла (ІМТ).

ІР підтверджена зміною індексів ІР (підвищенням індексу НОМА ІР та зниженням індексу Саго). Встановлено залежність вираженості ІР від важкості гіпотиреозу та ІМТ.

Лабораторним індикатором ІР при гіпотиреозі є гіперінсулінемія, а клінічним проявом – порушення вуглеводного обміну в пацієнтів на стадії предіабету (порушена глікемія натще та порушена толерантність до вуглеводів), які виявлені в 25,8% пацієнтів, переважно у хворих з явним гіпотиреозом з ожирінням.

У пацієнтів з гіпотиреозом, які проживають у високогірному регіоні виявлений йодний дефіцит легкого ступеня.

Застосування комбінованої терапії з призначенням левотироксину, калію йодиду та метформіну у пацієнтів з явним гіпотиреозом і ожирінням сприяє зниженню ІР, ефективній компенсації гіпотиреозу, корекції дисліпідемії, поліпшенню функції печінки і жовчного міхура, зниженню маси тіла і ризику серцево-судинних захворювань, профілактиці ендемічних захворювань і МС.

Ключові слова: гіпотиреоз, інсулінорезистентність, йодний дефіцит, предіабет, ожиріння.

АННОТАЦІЯ

Вацеба Т.С. Коррекция инсулинорезистентности у пациентов с первичным гипотиреозом в условиях йодной недостаточности. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев, 2016.

В диссертационной работе проведено изучение патогенетических механизмов формирования инсулинорезистентности (ИР) у больных с первичным гипотиреозом, а также исследование клинических проявлений ИР при гипофункции щитовидной железы, приведены результаты дифференцированной терапии пациентов с применением метформина с наличием начальных нарушений углеводного обмена.

Установлено, что ИР при гипотиреозе обусловлена атерогенной дислипидемией, ожирением, эндотелиальной дисфункцией, активацией иммуновоспалительной системы организма, нарушением функции печени.

Пациентам с гипотиреозом присуща атерогенная дислипидемия, гипокинетическая дисфункция гепато-билиарного тракта с воспалительными изменениями печени, цитокиновый дисбаланс с повышением уровней провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) и снижением уровня адипонектина крови. Доказано влияние указанных нарушений на ИР. Повышенный уровень СРБ, маркера воспалительного процесса, подтверждает неспецифический хронический воспалительный процесс при гипотиреозе.

Гипофункция щитовидной железы сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Указанные изменения выявлены у больных с явным и субклиническим гипотиреозом, как с ожирением, так и с нормальным индексом массы тела (ИМТ).

В ходе исследования установлено наличие ИР у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом, как с ожирением, так и с нормальным ИМТ. ИР в обследованных пациентах подтверждена изменением индексов ИР (повышением индекса НОМА IR и снижением индекса Caro). Установлена зависимость выраженности ИР от тяжести гипотиреоза и ИМТ.

Лабораторным индикатором ИР при гипотиреозе является гиперинсулинемия, а клиническими проявлениями – нарушения углеводного обмена у пациентов на стадии предиабета (нарушение гликемии натощак и нарушенная толерантность к глюкозе), обнаруженные в 25,8% пациентов, преимущественно у больных с явным гипотиреозом с ожирением.

Проведенный корреляционный анализ подтверждает существование достоверных прямых корреляционных связей ТТГ с индексом НОМА IR, атерогенными липидами, показателями гепатобилиарной дисфункции (АлАт и общим билирубином), провоспалительными цитокинами (TNF- α , IL-6) и индексом риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – SCORE.

Обратная корреляционная связь выявлена между ТТГ и индексом Caro, ЛПВП, адипонектином.

У пациентов с гипотиреозом, проживающих в высокогорном регионе обнаружен йододефицит легкой степени, у жителей предгорного и равнинного регионов определено достаточное йодное обеспечение.

Учитывая установленные патогенетические механизмы ИР при гипотиреозе проведено сравнение эффективности лечения пациентов с применением стандартной заместительной терапии левотироксином, калия йодида (при показаниях) и комбинированной терапии с применением метформина с целью воздействия на ИР, для коррекции нарушений углеводного обмена и снижения ИМТ.

Средняя индивидуальная доза левотироксина составляла 82,6 мкг/сут. Калия йодид в дозе 200 мкг/сут. назначался жителям высокогорного региона, учитывая обнаруженный йододефицит в этой местности. Метформин применялся в дозе 850 мг 1 раз в сутки.

Применение комбинированной терапии с назначением левотироксина, калия йодида и метформина у пациентов с явным гипотиреозом, начальными нарушениями углеводного обмена и ожирением способствует снижению ИР, эффективной компенсации гипотиреоза, коррекции дислипидемии, улучшению функции печени и желчного пузыря, снижению веса и риска сердечно-сосудистых заболеваний, профилактике эндемических заболеваний и МС.

Ключевые слова: гипотиреоз, инсулинорезистентность, йодный дефицит, предиабет, ожирение.

ABSTRACT

Vatseba T.S. Correction of Insulin Resistance in Patients with Primary Hypothyroidism under Conditions of Iodine Deficiency. – Manuscript.

A Thesis for the Scholarly Degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 01.14.14 – Endocrinology. – State Institution "Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko of NAMS of Ukraine". – Kyiv, 2016.

The thesis deals with pathogenic mechanisms of the formation of insulin resistance (IR) in patients with primary hypothyroidism and analysis of clinical manifestations of IR at thyroid hypofunction. The research represents the results of differential treatment of patients with the use of metformin – the drug impact on proven IR.

It has been found that IR in hypothyroidism is caused by atherogenic dyslipidemia, obesity, endothelial dysfunction, activation of the immune-inflammatory system of the body, abnormal liver function. Thyroid hypofunction is accompanied by an increased risk of cardiovascular diseases. These changes have been found in patients with explicit and subclinical forms of hypothyroidism with obesity as well as normal body mass index (BMI).

IR is confirmed by the change of IR index (increase of the index of HOMA IR and decrease of the index Caro). Dependence of IR expression on the severity of hypothyroidism and BMI is established.

Laboratory IR indicator in hypothyroidism is hyperinsulinemia and the clinical manifestation is carbohydrate metabolism in patients at the stage of prediabetes (impaired fasting glucose and impaired tolerance to glucose) founded in 25.8% of patients, mainly in obese patients with explicit hypothyroidism.

Mild iodinedeficiency is revealed in patients with hypothyroidism who live in the mountainous region.

The use of combination of therapy with the appointment of levothyroxine, potassium iodide and metformin in patients with manifestations of explicit hypothyroidism and obesity helps to reduce IR, compensate hypothyroidism effectively, correct dislipidemia, improve functions of liver and gall bladder, reduce weight and risk of cardiovascular diseases, prevent endemic diseases and metabolic syndrome (MC).

Keywords: hypothyroidism, insulin resistance, iodine deficiency, prediabetes, obesity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	—	артеріальна гіпертензія
АлАТ	—	аланінамінотрансфераза
АсАТ	—	аспартатамінотрансфераза
АТ доТПО	—	антитіла до тиропероксидази
ГКН	—	глюкоза крові натще
ЕІ	—	ендогенний інсулін
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІР	—	інсулінорезистентність
ІРІ	—	імунореактивний інсулін
ІХС	—	ішемічна хвороба серця
ЙД	—	йододефіцит
ЙДЗ	—	йододефіцитні захворювання
КА	—	коефіцієнт атерогенності
ЛПВГ	—	ліпопротеїни високої густини
ЛПДНГ	—	ліпопротеїни дуже низької густини
ЛПНГ	—	ліпопротеїни низької густини
МС	—	метаболічний синдром
НАСГ	—	неалкогольний стеатогепатит
ОТ	—	обвід талії
ОЧП	—	органи черевної порожнини
ПГН	—	порушення глікемії натще
ПЗО	—	практично здорові особи
ПОЛ	—	перекисне окислення ліпідів
ППГ	—	постпрандіальна глікемія
ПТГ	—	порушення толерантності до глюкози
ПШЗ	—	підшлункова залоза
СТ	—	субклінічний гіпотиреоз
СРБ	—	С-реактивний білок
ССЗ	—	серцево-судинне захворювання
ТГ	—	тригліцериди
ТТГ	—	тиреотропний гормон
T ₄	—	тироксин
T ₃	—	трийодтиронін
УЗД	—	ультразвукове дослідження
ХС	—	загальний холестерин
ЦД	—	цукровий діабет
ЩЗ	—	щитоподібна залоза
Са ₀ індекс	—	індекс інсулінорезистентності
HbA _{1c}	—	глікозильований гемоглобін
НОМАІР	—	індекс інсулінорезистентності
ІL-6	—	інтерлейкін-6
TNF-α	—	фактор некрозу пухлин-α

Підписано до друку 22.04.2016 р. Формат 60×84/16.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 1,4. Тираж 100 прим. Зам. №24

Тираж здійснено у видавництві ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет».

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК № 2361 від 05.12.2005 р.

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

