

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МУРАТОВА ШАХЛО ТАХИРЖАНОВНА

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

14.00.03 – Эндокринология

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ-2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Муратова Шахло Тахиржановна

Тиреотоксикоз билан хасталанган болалар ва ўсмирларда
клиник-метаболик ва психологик хусусиятлар: ташҳис ва
даволаш усуллари такомиллаштириш 3

Муратова Шахло Тахиржановна

Клинико-метаболические и психологические особенности у
детей и подростков с тиреотоксикозом: совершенствование
методов диагностики и лечения 29

Muratova Shakhlo Takhirzhanovna

Clinico-metaboliсal and psychological features in children and
adolescents with thyrotoxicosis: improvement of diagnosis and
treatment methods..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МУРАТОВА ШАХЛО ТАХИРЖАНОВНА

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

14.00.03 – Эндокринология

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ-2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.DSc/Tib406 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.endomarkaz.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Алимов Анвар Валиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шамансурова Зулайхо Миралимовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Шамансурова Элмира Амануллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Атаджанова Муборак Машариповна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини
ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улугбек тумани, Мирзо Улугбек кўчаси 56-уй. Телефон: (+99871) 262-27-02; факс: (+99871) 262-25-53; e-mail: info@endomarkaz.uz).

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

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ф.Ф.Тураев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори

У.А.Мирсаидова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди

З.Ю. Халимова

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнгги 20 йил ичида болалар ва ўсмирлар орасида тиреотоксикознинг кўпайиши кузатилмоқда. Болаларда тиреотоксикоз билан касалланиш 1000 аҳолига ўртача 0,6 ҳолатни ташкил қилади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра «...йод танқислиги шароитида болалар ва ўсмирларда қалқонсимон без патологияси асосий муаммони ифодалайди, чунки бу бўй ўсишнинг кечикишига, миянинг қайтмас шикастланишига ва психомотор ривожланишнинг кечикишига, умумий саломатлик ва репродуктив саломатликнинг бузилишига олиб келади...»^{1,2}. Болалардаги тиреотоксикоз тажовузкор кечиби, катталар учун характерли бўлмаган клиник кўриниш туфайли кеч ташхис қилинади ва кўпинча кўплаб тизимларининг патологияси: юрак-қон томир касалликлари, репродуктив, ногиронликгача олиб келадиган руҳий касалликлар, хатти-ҳаракатларнинг ўзгариши, ижтимоийлашув, ривожланишдаги оғишлар ва касбларни ўрганиш ва ўзлаштиришдаги қийинчиликлар билан асоратланади. Шунинг учун болалар ва ўсмирларда гипертиреоздаги бузилишларни ташхислаш ва даволаш учун комплекс индивидуал усулларни ишлаб чиқиш замонавий тиббиёт соҳасининг олдида турган долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда ювенил тиреотоксикознинг болаларнинг ақлий фаолияти ва суяк метаболизмига таъсирини, шунингдек, консерватив даво самарадорлигини башорат қилувчи омилларни ва болаларда гипертиреозни даволашнинг радикал усулларини танлаш мезонларини фаол ўрганиш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада болаларда қалқонсимон без гормонларининг популяцион меъёрини аниқлаш, халқнинг интеллектуал ва меҳнат салоҳиятини сақлаб қолиш мақсадида болалар ва ўсмирларда тиреотоксикозни ўз вақтида аниқлаш, даволашнинг яхши натижаларига эришиш, асоратларини камайтириш мақсадида диагностика усулларини модернизация қилиш, даволаш тактикасини танлашда прогноз қилувчи омилларни аниқланиши ва терапевтик стратегияни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирларда суякларнинг қайта тузилиши ва ақлий бузилишлар ривожланишининг диагностик мезонлари ва прогностик белгиларини ишлаб чиқишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу

¹ <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240053717>

² <https://www.who.int/publications/i/item/9789241595827>

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, болалар ва ўсмирларда тиреотоксикозни ўз вақтида ва сифатли диагностика қилиш, даволаш самарадорлигини ошириш ва касаллик асоратларини олдини олиш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2022-йил 26 январдаги ПҚ-102-сон «Эндокринология хизматини такомиллаштириш ва кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 19 апрелдаги ПҚ-4295-сон «2019 – 2021 йилларда республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш бўйича миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида», 2022-йил 25-апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026-йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁴. Бутун дунё бўйлаб бугунги кунга келиб, болаларда гипертиреознинг ремиссияси ва қайталанишини башорат қилувчи, янги ташҳис мезонлари ва модернизация қилинган даволаш тактикасини ишлаб чиқишга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California(АҚШ); Асьют Университети касалхонаси (Миср); National Institute of Neurology (Куба); Division de Endocrinologia, Hospital de Ninos R. Gutierrez and Centro de Investigaciones Endocrinológicas (Аргентина); Epidemiology and Biostatistics Unit, Istituto Giannina Gaslini, Genoa (Италия); Department of Pediatrics, Chonbuk National University Medical School (Жанубий Корея); Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences (Эрон); University Hospital Abderrahim Harouchi (Морокко); Tung Wah College (Гонгконг); Hospital Universitaire Robert Debré (Франция); Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (Ҳиндистон), Keio University (Япония); Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Istanbul University Cerrahpaşa (Туркия); University of Glasgow (Шотландия); School of Medical Sciences (Швеция); National Taichung University of Science and Technology (Тайван); Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

⁴ www.thyroid.org, www.endocrine.org, www.aace.com, www.british-thyroid-association.org, www.ese-hormones.org, www.eurospe.org, www.eurothyroid.com, www.asped.net, www.endocrinesurgery.org, www.endocrinology.or.kr, www.japanthyroid.jp, www.thyroid-fed.org, www.pedsendo.org, www.aota.kr, www.apdem.org, www.endocrincentr.ru, www.endocrine-pa.com, www.endomarkaz.uz, www.endo-metab.ca, www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, www.thyroid.kr ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

Гипертиреознинг болалар ва ўсмирларда когнитив ва ҳиссий хусусиятларига таъсирини баҳолаш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: тиреотоксикознинг Грейвс касаллиги бўлган болалар ва ўсмирларнинг психоэмоционал ҳолатига таъсири баҳоланган (Руҳий саломатлик Миллий институти (АҚШ); Асьют Университети касалхонаси (Миср)); ақл ва диққатнинг ўзига хос таркибий қисмларини баҳолаш учун истиқболли тадқиқот ўтказилган (National Institute of Neurology (Куба)); субклиник тиреотоксикознинг ўсмирлар когнитив кўрсаткичларига таъсирининг таҳлили қилинган, аммо ушбу тадқиқотнинг чекловлари чекланган намуна ҳажми, ўсмирларда IQ ни индивидуал баҳолаш стандартларининг йўқлиги ва NHANES III да IQ тестлари синов учун мос бўлмаган шароитларда психолог бўлмаган техник ходимлар томонидан ўтказилганлиги стандарт вазият билан таққосланмаган (Учинчи Миллий Саломатлик ва Озиқлантириш Экспертиза Тадқиқоти (NHANES III) (АҚШ)).

Дунёда катталардаги гипертиреоз ва суяк метаболизмининг бузилиши ўртасидаги боғлиқлик аниқ бўлсада, гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирларда қалқонсимон без гормонларининг суяк метаболизмига таъсири бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: даволаш пайтида гипертиреоз билан оғриган қизларда суяк зичлиги ва суяк резорбсиясидаги узунламасидаги ўзгаришларни баҳолаш, гипотиреоз бўлган болаларда суяк минерализацияси ва калцитроп гормонларни ўрганиш, метимазол терапиясининг самарадорлигини баҳолаш ва Грейвс касаллиги билан оғриган болаларда ташхис қўйиш ва суяк минерал массасини тиклашда суяк минерал зичлигини камайтиришини аниқлаш, олдинги гипертиреоз доимий иккиламчи остеопорознинг сабаби эканлигини асослаш, антитироид дориларни қабул қиладиган гипертиреозли болалар ва ўсмирларда кортикал суяк зичлигини нормаллаштириш, болаларда гипертиреознинг суяк метаболизмига таъсирини ўрганиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жахон илмий адабиётларнинг куплаб тадқиқотлари натижасида ГК ирсий мойиллик, атроф-муҳит омиллари ва иммунитет тизими фаолияти ўртасидаги мураккаб ўзаро таъсиридир (Wong T.W.C., 2022). Болалардаги тиреотоксикознинг аксарият ҳолатлари Грейвс касаллигига боғлиқ (Minamitani K, 2017). Педиатрик когортада тиреотоксикознинг камдан-кам тарқалганлиги (ўртача 0,02%) сабабли, ҳозирги кунга қадар жуда кам илмий мақолалар ва катта рандомизацияланган популяцияга асосланган клиник тадқиқотлар мавжуд (Bayramoğlu E., 2019); болаларда гипертиреознинг ремиссия частотаси катталарникига қараганда паст эканлиги исботланганлигига қарамай болаларда тиреотоксикозни ташхислаш ва даволаш бўйича мавжуд тавсиялар жуда кам маълумотни ўз ичига олади; болаларда тиреостатик терапия ҳар доим ҳам оддий эмас, даволаш имкониятлари чекланган ва бу беморларни бошқариш тактикаси бўйича ҳали ҳам етарлича ўрганилмаган. Болалардаги гипертиреоз муаммосига жиддий эътибор этиологияси ва патогенезини янада ўрганиш зарурати билан боғлиқ, клиник кўринишларнинг катталардан фарқи,

қалқонсимон без ҳолати бўйича аҳолининг ёш мезонларининг йўқлиги, болаларда гипертиреознинг оғир асоратлари, антитиреоид дориларнинг яққол ножўя таъсири, ташҳислаш ва даволашдаги келишмовчиликлар; гипертиреоз қайталанишининг прогностик омиллари ва даволашнинг радикал усулини танлаш мезонлари бўйича консенсус мавжуд эмаслиги билан боғлиқ. Айти пайтда гипертиреознинг суяк метаболизмига таъсири бўйича адабиётда ушбу муаммо ечими бўйича нашрлар бир-бирига зид. Тиреотоксикознинг гипертиреози бўлган болаларнинг ҳаёт сифатига, ақлий фаолиятларига ва эмоционал ҳолатига таъсири илмий асослаб берилмаган.

Ўзбекистонда болаларда гипертиреоз бўйича илмий асослашга қаратилган бирон бир тадқиқотлар ва илмий ишлар бажарилмаган.

Шундай қилиб, такомиллаштирилган диагностика ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш билан тиреотоксикози бор болалар ва ўсмирларнинг клиник, метаболик ва психологик хусусиятларини ўрганиш масаласи мавзунинг долзарблигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Академик Ё.Х.Туракулов номидаги РИИАТЭМ илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №АДСС.15.12.1 «Қалқонсимон без касалликларининг олдини олиш ва даволаш бўйича чора-тадбирларнинг тарқалишини мониторинг қилиш ва самарадорлигини баҳолашнинг янги усулини ишлаб чиқиш» (2015-2017 йй.) ва №ПЗ-2017091941 «Перименопозал ёшдаги аёлларда хавф омилларининг минтақавий ва индивидуал хусусиятларига қаратилган остеопороз ва остопоротик синишларнинг профилактикаси ва прогнози учун математик моделларни яратиш» (2018-2020 йй.) мавзулардаги амалий грантлар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тиреотоксикоз билан хасталанган болалар ва ўсмирларда клиник-метаболик ва психологик хусусиятлари: ташҳис ва даволаш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

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

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

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

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

Ўзбекистон Республикасида яшовчи соғлом болалар ва ўсмирларда қалқонсимон без ҳолати ва суяк алмашинувининг (Д витамини, паратиреоид

гормони, остеокальцин, β -crossLaps, суяк минерал зичлиги) эталон қийматларини аниқлаш;

болаларда гипертиреоз учун радикал терапия сифатида тиреоидектомияни танлашнинг прогностларини аниқлаш;

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

психотерапия ва метаболик касалликларни тузатишни ўз ичига олган болаларда тиреотоксикозни комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2007-2022 йилларда тиреотоксикоз бўлган 230 нафар болалар, таққослаш гуруҳи эса 119 та соғлом болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида веноз қон зардоби, морфологик текшириш учун қалқонсимон саратон тўқималари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий, иммунологик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

биринчи марта тиреотоксикоз билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг саломатлигининг турли жиҳатларини аниқлаш бўйича беморларнинг катта намунасида кенг қамровли тадқиқот ўтказилиб, унинг натижаси асосида болалар ва ўсмирларда тиреотоксикозни даволаш ва ташхислаш алгоритми такомиллаштирилган;

гипертиреози бўлган болалар ва ўсмирларда суяк метаболизмининг хусусиятларини ўрганиш орқали уларда суяк минерал зичлигининг (СМЗ) пасайиши диагностик мезонлари ишлаб чиқилган;

болаларда гипертиреоз ва психо-интеллектуал соҳадаги бузилишлар ўртасидаги муносабатлари асосида болаларда тиреотоксикоз ҳолатида интеллектуал дисфункциянинг ривожланишини башорат қилувчи омиллари аниқланган;

болаларда гипертиреоз учун радикал терапия сифатида тиреоидектомияни танлашнинг прогностик омиллари аниқланган;

Ўзбекистон Республикасида яшовчи соғлом болаларда қалқонсимон без ҳолати ва суяк метаболизмининг кўрсаткичларнинг перцентил қийматлари (D витамини, паратиреоид гормони, остеокальцин, β -cross Laps, суяк минерал зичлиги) аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

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

«Болалар ва ўсмирларда Грейвс касаллигини ташхислаш усули» фойдали модели ва «Аутоиммун қалқонсимон без касалликлари бўлган оналардан янги

туғилган чақалоқларнинг соғлиғини тузатиш усули» ишлаб чиқилган;

ювенил тиреотоксикозда суякларнинг қайта тузилиши ва руҳий функцияларининг бузилишини прогноз қилиш ва олиб бориш учун математик модели ишлаб чиқилган;

болалар ва ўсмирларда гипертиреозда тиреоидектомия прогнозларига асосланган консерватив ёки жарроҳлик даволаш усулларини танлаш учун тактика таклиф қилинган бўлиб маҳаллий амалиётда биринчи марта Грейвс касаллиги билан оғриган болалар ва ўсмирлар учун антитиреоид терапиясининг ташҳис ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган;

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

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, биокимёвий, иммунологик, инструментал ва статистик таҳлил усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тиреотоксикоз билан хасталанган болалар ва ўсмирларда клиник-метаболик ва психологик хусусиятлари: ташҳис ва даволаш усулларини такомиллаштириш натижалари халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Ўзбекистон Республикасида биринчи марта анамнестик, умумий клиник, биокимёвий, гормонал тадқиқотлар таҳлили ўтказилди, суяклар алмашинувининг ҳолати, жумладан, кальцитроп гормонлар даражаси, суяк метаболизмининг маркёрлари ва суяк минерал зичлиги, шунингдек, неонатал даврдан бошлаб тиреотоксикози бор болаларнинг ҳаёт сифат даражаси, ақлий ривожланиш даражаси, психо-эмоционал ҳолати аниқланганлиги, шахсийлаштирилган ёндашувни ҳисобга олган ҳолда гипертиреоз асоратлари ривожланишининг мезонлари ва прогнозлари ҳамда терапевтик ва диагностик чора-тадбирлар мажмуи аниқланганлиги, бу педиатрия ва эндокринология соҳасидаги илмий ва амалий тадқиқотларни такомиллаштириш имкониятини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти суяк шаклланишининг бузилиши, тиреотоксикознинг ақлий ва бошқа асоратлари ривожланиш хавфи юқори бўлган болаларни эрта аниқлаш, ўз вақтида мураккаб шахсийлаштирилган тактикалар туфайли унинг асоратлари шаклланишига йўл қўймаслик, ишлаб чиқилган прогностик шкалаларни ҳисобга олган ҳолда аниқланган бузилишларни даволаш ва болаларда тиреотоксикозни даволашда самарали натижаларга эришишда имкони билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Академик Ё.Х. Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий

амалий тиббиёт маркази Эксперт кенгашининг 2023 йил 11 майдаги DSc5и-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Академик Ё.Х. Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт марказининг 2024 йил 19 январдаги 01-06/68-сонли хати тақдим этилган):

биринчи илмий янгилик: биринчи марта тиреотоксикоз билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг саломатлигининг турли жиҳатларини аниқлаш бўйича беморларнинг катта намунасида кенг қамровли тадқиқот ўтказилиб, унинг натижаси асосида болалар ва ўсмирларда тиреотоксикозни даволаш ва ташхислаш алгоритми такомиллаштирилгани Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМ Самарқанд вилояти филиали бўйича 22.06.2023 йилдаги 28у-сон ҳамда Хоразм вилояти эндокринология диспансери бўйича 03.07.2023 йилдаги 41-И-сон буйруқлари балин амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* олинган натижалар ва ишлаб чиқилган диагностика моделидан фойдаланиш Грейвс касаллиги (ГК) билан оғриган болалар ва ўсмирларни даволаш сифатини оширди, тиреотоксикоз асоратларини ўз вақтида аниқлаш ва ривожланишининг олдини олди. Барқарор ва узоқроқ ремиссияга эришилган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* оддий ва самарали текшириш усулларида фойдаланган ҳолда болаларда тиреотоксикозни эрта аниқлаш патологиянинг мавжудлигини аниқлаш ва асоратларни ривожланишининг олдини олиш, барқарор ремиссияга эришиш, бошқа қўшимча текширувларни бартараф этиш орқали тежаш, касалхонада даволаниш, ва кераксиз жарроҳлик аралашувларни олдини олиш орқали иқтисодий самарадорликка эришилган. *Хулоса:* «Болалар ва ўсмирларда Грейвс касаллигини ташхислаш усули» маълумотлар базаси ва фойдали моделини амалий қўллаш Грейвс касаллигини тез ва аниқ ташхислаш, асоратларни аниқлаш ва шунга мос равишда тез компенсация қилиш, клиник кўринишнинг ва лаборатория параметрларини барқарор компенсациясига эришиш натижасида бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1076600 сўмдан 1538000 сўмгача иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: гипертиреози бўлган болалар ва ўсмирларда суяк метаболизмининг хусусиятларини ўрганиш орқали уларда суяк минерал зичлигининг (СМЗ) пасайиши диагностик мезонлари ишлаб чиқилгани Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМ Қашқадарё вилояти филиали бўйича 10.04.2023 йилдаги 41т-сон ҳамда Андижон вилояти эндокринология диспансери бўйича 22.04.2023 йилдаги 17/2-у-сон буйруқлари балин амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* СМЗ нинг пасайишини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш ГК билан оғриган болаларда остеопороз, остеомаляция, сон суягини бўйни ва бел умуртқаларининг паст травматик синиши ривожланиш хавфини камайтириши, узоқ муддатли иммобилизация, ногиронликни ва тиреотоксикози бор болаларнинг билим ва кўникмаларни эгаллашда орқада қолишни олди олинган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:*

тиреотоксикози бор болаларда СМЗ пасайишини эрта аниқлаш ва тузатиш паст шикастли синиш ривожланиш хавфини камайтиради, узок муддатли госпитализасия, биринчи навбатда сон суяги бўйни ва бел умуртқаларининг синишларини жарроҳлик йўли билан даволаш учун молиявий харажатларни камайтириш ва тиреотоксикози бор болаларнинг ногиронлигини олдини олиш натижасида иқтисодий самарадорликга эришилади. *Хулоса:* таклиф этилаётган алгоритм ёрдамида гипертиреоз билан оғриган бир нафар бола ҳисобига бюджет маблағларининг 2694000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: болаларда гипертиреоз ва психо-интеллектуал соҳадаги бузилишлар ўртасидаги муносабатлари асосида болаларда тиреотоксикоз ҳолатида интеллектуал дисфункциянинг ривожланишини башорат қилувчи омиллари аниқлангани Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ Қашқадарё вилояти филиали бўйича 04.04.2023 йилдаги 45-к-сон ҳамда Андижон вилояти эндокринология диспансери бўйича 22.04.2023 йилдаги 17/1-у-сон буйруқлари балин амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* ГК бўлган болаларда прогноз қилувчи омилларни эрта аниқлаш ва психо-эмоционал бузилишларни тузатиш, ИҚ нинг пасайиши ва депрессияни ривожланиш хавфини камайтиради ҳамда тиреотоксикози бор болаларнинг билим ва кўникмаларини ўзлаштиришда тўхтаб қолишнинг олди олинган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* тиреотоксикози бор болаларда прогноз қилувчи омилларни эрта аниқлаш ва уларни ўз вақтида тузатиш психо-эмоционал соҳа ва когнитив функцияларнинг бузилиши хавфини камайтиради, халқнинг интеллектуал салоҳиятини сақлаб қолади, бу эса иқтисодиётнинг ва давлатнинг сиёсатини устувор йўналиши ҳисобланади. *Хулоса:* болалар ва ўсмирларнинг психо-эмоционал ва интеллектуал ҳолатини диагностикаси кўшимча молиявий харажатларни талаб қилмаслиги ва бундай ҳолда шифокорга кўшимча ташриф буюришнинг ҳожати йўқлиги ва беморнинг эркинлик даражаси чекланмаслиги натижасида иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: болаларда гипертиреоз учун радикал терапия сифатида тиреоидектомияни танлашнинг прогностик омиллари аниқланган Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ Самарқанд вилояти филиали бўйича 22.06.2023 йилдаги 28у-сон ҳамда Хоразм вилояти эндокринология диспансери бўйича 03.07.2023 йилдаги 41-И-сон буйруқлари балин амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* болаларда гипертиреоз учун терапия турини ўз вақтида танлашда тавсия этилган тактикалар тиреотоксикознинг қайталаши ва жиддий асоратлари ривожланишининг олдини олади, консерватив терапиядан нотўғри умидлар ёки аксинча, болаларда тиреоидектомиянинг исталмаган хавфлардан сақлайди. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* балоғатга етмаган болалар гипертиреозининг даволаш усулини танлашни эрта башорат қилиш диагностик назорат тестлари учун консерватив даволаш даврида сезиларли иқтисодий харажатлар даражасини пасайтиради ва жамиятдаги фаол ҳаётни узайтирган. Бошқа томондан, бу болаларни

касалхонага ётқизиш ва тиреотоксикозни жарроҳлик йўли билан даволаш учун кераксиз харажатларни олдини олган. *Хулоса:* ГК билан оғриган болаларда консерватив терапиянинг давомийлиги камида 36 ой бўлиши керак, аммо ресидив эҳтимоли 70% дан ортиқ. Болаларда гипертиреозни жарроҳлик йўли билан даволашнинг ўз вақтида танланган тактикаси жисмоний ва интеллектуал салоҳиятни сақлаб қолиши, ҳаёт сифатини яхшилаши натижасида бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 2366400 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

бешинчи илмий янгилик: Ўзбекистон Республикасида яшовчи соғлом болаларда қалқонсимон без ҳолати ва суяк метаболизмининг кўрсаткичларнинг перцентил қийматлари (D витамини, паратиреоид гормони, остеокальцин, β -cross Laps, суяк минерал зичлиги) аниқлангани Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМ Самарқанд вилояти филиали бўйича 22.06.2023 йилдаги 28у-сон ва Қашқадарё филиали бўйича 10.04.2023 йилдаги 48-т-сон ҳамда Хоразм вилояти эндокринология диспансери бўйича 03.07.2023 йилдаги 41-И-сон ва Андижон вилояти эндокринология диспансери бўйича 22.04.2023 йилдаги 17/2-у-сон буйруқлари балин амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* тиббий ёрдамга мурожаат қилишнинг дастлабки босқичларида болаларда қалқонсимон без фаолиятининг бузилиши ва суяк метаболизми бузилишларини асосли равишда истисно қилиш тиббий муассасаларда кейинги тадқиқотлар ва кузатишларнинг номақбуллигини йўқ қилгани. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* ушбу ишда Ўзбекистон Республикасида яшовчи болалар ва ўсмирларда аниқланган ТТГ ва қалқонсимон без гормонларининг референс қийматларидан фойдаланиш қалқонсимон без дисфункциясини ташхислашда тиббий хизмат кўрсатишнинг дастлабки босқичларида 283700 сўмдан 437200 сўмгача, болаларда тиреотоксикозда суяклар алмашинувининг бузилишини аниқлаш мақсадида 378400 сўм тежаш имконини берган. *Хулоса:* Ўзбекистон Республикасида яшовчи болалар ва ўсмирларда ТТГ ва қалқонсимон без гормонларининг референс қийматларини қўллаш қалқонсимон без дисфункциясини ташхислаш учун бюджет маблағларини 437200 сўмга, болаларда тиреотоксикоз ҳолатида суяклар алмашинуви бузилишларини аниқлаш учун эса 378400 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларини апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 19 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 15 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 58 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 23 та мақола, жумладан, 15 таси республика ва 8 таси хорижий журналларда нашр этилган, 1 та ихтиро патенти олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, етита боб, хулоса, хотима, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 198 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган; олинган натижаларнинг ишончилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг жорий этилган натижалари; нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг “Адабиёт шарҳи” деб номланган биринчи бобида адабиётлар манбаларини ҳақида маълумот келтирилган. Унда болаларда тиреотоксикоз (ТТ) тарқалиши, этиопатогенези, клиникаси, даволашнинг замонавий ёндашувлари, болаларда Грейвс касаллигининг ремиссияси ва қайталанишининг прогностик омиллари бўйича сўнги 20 йил давомида олиб борилган тадқиқотларнинг таҳлили ҳақида маълумот беради. Суяк тўқималарининг минераллашуви бузилиши жараёнлари, балоғатга етмаган болаларда гипертиреозда суяк метаболизми бузилишларини аниқлаш усуллари, болаларда иккиламчи остеопорозни даволаш, гипертиреоз билан оғриган болаларда рухий ва психологик касалликлар ҳақида тушунчалар батафсил ёритилган. Боб сўнгида таҳлил қилинган материал умумлаштирилиб, хулосалар берилган.

Диссертациянинг “Материалнинг клиник хусусиятлари ва қўлланиладиган тадқиқот усуллари” деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва қўлланилган услублар баён этилган. 2 ёш 11 ойликдан 18 ёшгача бўлган 310 нафар бола, шу жумладан қалқонсимон безнинг турли морфологик тузилишига эга бўлган аутоиммун эндоген гипертиреозли бўлган 213 нафар бола текширилган; назорат гуруҳи - 97 нисбатан соғлом педиатрик беморларни ташкил этган. Шунингдек, биз ДТБ бўлган оналардан транзитор неонатал тиреотоксикозли 17 та янги туғилган чақалоқни текширдик, назорат гуруҳи эндокрин патологияси бўлмаган оналарнинг 22 та соғлом янги туғилган чақалоқларидан иборат эди.

Тиреотоксикозли гуруҳларга қўшилиш мезонлари:

- болада аутоиммун гипертиреоз / тиреотоксикоз мавжудлиги;
- боланинг ёши 18 ёшгача (1-гуруҳ) / 28 кунгача (3-гуруҳ);
- 18 ёшга тўлмаган боланинг ота-онасининг/қонуний вакиллариининг тадқиқотда қатнашиш учун хабардор қилинган розилиги.

Тадқиқот усуллари:

1.Клиник ва анамнестик тадқиқот усуллари, умумий ҳолат ва жисмоний ривожланишни баҳолаш, шу жумладан. антропометрия (Anthro и Anthropus дастурлари ёрдамида).

2.Биокимёвий ва гормонал таъсир (кальций, фосфор, ишқорий фосфатаза, глюкоза, остеокальцин, b-Cross Laps, ТТГ, эркин/умумий Т3, эркин/умумий Т4, АТ-ТПО, АТ-рТТГ, ПТГ, 25(OH)D).

3.Инструментал тадқиқот усуллари (қалқонсимон без ва бошқа органларнинг ультратовуш текшируви, кўрсаткичлар бўйича Тс99м билан қалқонсимон безнинг синтиграфияси, рентген денситометрияси).

4.Қалқонсимон безнинг биопсия материални цитологик ва гистологик текшириш (кўрсаткичлар бўйича).

5.Интеллектни даражаси ва психо-эмоционал ҳолатни баҳолаш.

6.Керак ҳолатларда невролог, психиатр, рентгенолог, жаррох, гинеколог, кардиолог ва бошқа мутахассислар консултацияси.

Статистик таҳлил «SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, АҚШ) дастур ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг "Йод танқислиги шароитида яшовчи гипертиреози бор болалар ва ўсмирларнинг клиник ва лаборатор хусусиятлари" деб номланган учинчи бобда, гипертиреози бўлган хомиладорлик давридаги аёлларнинг ўртача ёши ($24,2 \pm 4,1$) назорат гуруҳидаги аёлларнинг ёшига нисбатан ($30,1 \pm 5,7$; $p = 0,000$) сезиларли даражада паст, бироқ шу билан бирга, гипертиреоз гуруҳидаги оналар паритети сезиларли даражада юқори (мос равишда $2,5 \pm 21,4$ ва $2,1 \pm 1,2$; $p=0,01$), улар семиз бўлиш эҳтимоли (11% ва 3,1%, $OR = 3,9$; 95% СИ 1,1-13,6; $p=0,03$) ва турли даражадаги анемия (24% ва 5,2%, $OR=5,8$; 95% СИ 2,2-15,4; $p<0,001$) кўпроқ учради. Витилиго (0,7%), 2-тур қандли диабет (2,1%), тухумдонлар поликистоз синдроми (0,7%) фақат гипертиреоз гуруҳидаги оналарда аниқланган. Онада қалқонсимон безнинг аутоиммун зарарланишининг мавжудлиги болада гипертиреоз ривожланиш хавфини 7,5-8,2 марта оширади ($OR=8,2$; 95% СИ 3,1-21,5; $p<0,001$).

Гипертиреоз билан оғриган болаларда вазни 2500 г дан кам (7,5%; $OR=0,1$; 95% СИ 0,02-1,01; $p=0,02$) ва 3500 г дан ортиқ (12,3%; $OR=2$; 95% СИ 0,98-3,92; $p=0,05$) туғилиш эҳтимоли сезиларли даражада юқори бўлган. Уларда назорат гуруҳига нисбатан асфиксия (15,8%) энцефалопатия билан (37,7%) туғилиш, кўпроқ реанимация ва интенсив терапия бўлимида даволаниш кўпроқ кузатилган.

Гипертиреоз билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг бўйи, бўй перцентиллари ва Z-score нинг ўртача кўрсаткичлари назорат гуруҳи билан солиштирганда сезиларли фарқларга эга бўлиб, бу тез чизикли ўсиш ва кам вазн тенденциясини кўрсатади (23,3% (34) ўта озғин, 44,5% (65) озғин). ТТ бўлган болаларнинг ТМИ мутлоқ қийматларда ҳам, фоизларда ҳам, Z-score да ҳам неонатал даврда максимал вазн йўқотиш билан тўғридан-тўғри сезиларли даражада ўртача корреляцияга эга эди: мос равишда $r=0,3$, $p<0,05$; $r=0,3$, $p<0,05$ ва $r=0,4$, $p<0,01$. ТТ бўлган болаларда ВАЗ қиймати ва кальций даражалари ўртасида тўғридан-тўғри сезиларли кучсиз корреляция аниқланди ($r=0,2$, $p<0,05$); WAZ ва Д витамини ўртасида ($r=0,3$, $p<0,05$), шунингдек, қон зардобидидаги фосфор даражаси ($r=0,4$, $p<0,05$), остеокальцин ва HAZ даражаси ($r=0,3$, $p<0,05$), вазн перцентиллари ва β -CrossLaps даражаси ($r=0,5$, $p<0,05$) ўртасида ўртача кучдаги корреляция аниқланди. ТМИ ва остеокальцин даражаси ($r=-0,2$, $p<0,05$) ҳамда гипертиреоз давомийлиги ва HAZ ($r=-0,174$, $p=0,04$) ўртасида сезиларли тесқари корреляция, шунингдек, ўсиш, вазн, ТМИ

ва тананинг СМТ ва унинг Z-score, L₁-L₄ бел умуртқа поғоналарининг СМТ ва Z-score шунингдек, тана сиртининг майдони (ТСМ) билан (r 0,3 дан 0,57 гача, $p < 0,01$) тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди.

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

Грейвс касаллиги 2,8%(6) болаларда аутоиммун полигландулар синдром (АПС) нинг 3-тури шаклидаги 1 тур қандли диабет шаклида коморбид патология билан боғлиқ бўлди; бу болалар ва ўсмирлар, тиреостатик терапиядан ташқари, гликемик назорат остида базал-болус инсулин терапиясини ҳам олдилар. ТТ бўлган болаларда корреляция таҳлили шуни кўрсатдики, D витамини гликемик даражалар билан сезиларли салбий корреляцияга эга эди ($r = -0,27$, $p = 0,02$).

ТТ бўлган болалар гуруҳида 95% ҳолларда II даражали буқоқ ташхиси қўйилган, ўртача ТТ устунлик қилган (80%), 20,7% тугунли/кўп тугунли буқоқ, 3,3% ида қалқонсимон безнинг дифференциал саратони (ҚБС) аниқланган. Аутоиммун тиреодитга хос бўлган қалқонсимон безнинг ультратовуш суратидаги ўзгаришлар назорат гуруҳидаги болаларнинг 2,1% (2) да аниқланган, гипертиреози бўлган болаларда эса бу кўрсаткич 63,4% (135) (ОШ=82,2; 95%ДИ 19,7-342,8; $p < 0,001$) ташкил қилди. Гипертиреози бўлган болаларда қалқонсимон безнинг ҳажми назорат гуруҳига қараганда ўртача 7,5 баравар ортиқ бўлди (мос равишда $24,6 \pm 15,6$ мл ва $3,3 \pm 2,9$ мл, $p < 0,001$).

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

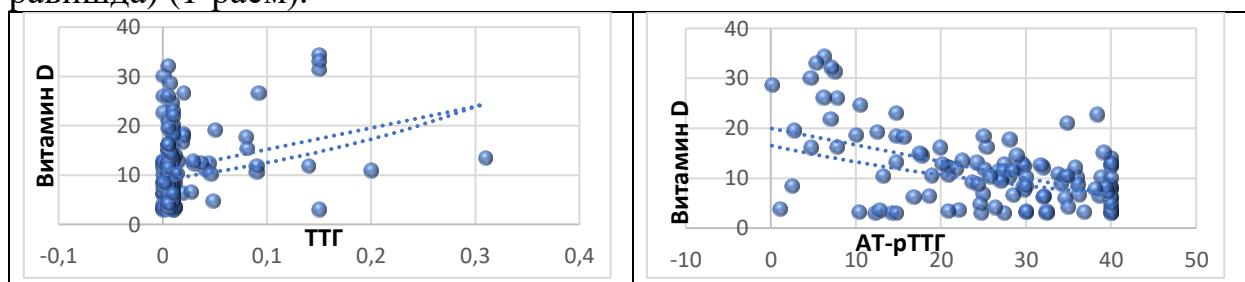
ТТ билан оғриган болалар ва ўсмирлар гуруҳида ўртача ТТГ 0,006 [0,001-0,15] мХБ/мл, эркТ3 18,6 [1,5-40] нг/дл, эркТ4 6,7 [1,7-24,4] нг/дл, АТ-ТПО – 303,6 [5,7-1600] ХБ/мл. АТ-рТТГ 27,4 [0,12-40] ХБ/мл қийматни ташкил қилди. Қалқонсимон без патологияси бўлмаган болаларда ўртача ТТГ даражаси 2,32 [0,8-4,3] мХБ/мл, эркТ3 - 2,95 [1,2-5,0] нг/дл, эркТ4 - 1,3 [0,9-2,0] нг/дл, АТ-ТПО – 12,0 [1,2-29,1] ХБ/мл, АТ-рТТГ 0,34 [0,02-1,05] ХБ/мл ни ташкил қилди. Ювенил ТТ гуруҳидаги ўсмирлар қон зардобиди эркТ3 (54,8%)

ва эркт4 (86,3%) нинг 3 ёки ундан кўп марта ошиши қайд этилган, бу йодд танқислиги бўлган минтақада яшовчи болаларда тиреотоксикознинг янада оғир кечишини кўрсатади.

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

7 та болалар ва ўсмирларда ҚБР нинг дифференциал турлари аниқланган, 3 тасида папилляр ҚБР (ПКҚБР), 4 тасида фолликуляр ҚБР (ФҚБР) аниқланди, 4 тасида (1,9%) радиойод терапияси ўтказилган. ТСТ фониди 25,8% (55) болаларда тиреоидектомия амалга оширилди, сўнгра Левотироксин натрий буюрилди.

Болаларда гипертиреоз учун Д витамини билан ТТГ ва АТ-рТТГ ўртасида ишончли корреляция аниқланди ($r=0,28$, $p=0,001$ ва $r=0,40$, $p<0,001$ мос равишда) (1-расм).



1-расм. ТТГ ва АТ-рТТГ кўрсаткичларининг Д витамини билан ўзаро боғлиқлиги

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

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

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

даражада камроқ бўлган (1-жадвал).

1-жадвал

ТНТ билан туғилган чақалоқларнинг психомотор ривожланиш даражаси

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

Гипертиреози бўлган янги туғилган чақалоқларда суяк метаболизмининг бузилиши ташхиси қўйилган, бу суяк минерализациясининг етарли эмаслиги, суяк остеомаляция ўчоқлари билан тезлашган остеогенез билан ифодаланган (2-жадвал).

2-жадвал

ТНТ билан туғилган чақалоқлар суяк тизимининг кўрсаткичлари

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

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



2-расм. Аутоиммун қалқонсимон касалликлари бўлган оналардан янги туғилган чақалоқларни ташхислаш ва олиб бориш алгоритми.

ТТли янги туғилган чақалоқлар гуруҳида суяк тўқималарининг етилиш патологиялари кузатилди: туғма сон суяк чиқиши, лаб ва қаттиқ танглайнинг 3 даражали ёриғи, краниостеноз, полисиндактелия биттадан (5,88%), 3 та

(17,65%) туғма сон дисплазияси ва 7 та (41,8%) туғма рахит ҳолатлари кузатилган.

Олинган натижалар асосида биз янги туғилган чақалоқларни ТНТ билан ташхислаш ва бошқариш алгоритмини ишлаб чиқдик ва IAP 05686 «Аутоиммун қалқонсимон без касалликлари бўлган оналардан янги туғилган чақалоқларнинг соломатлигининг коррекция усули» (2018) ихтироси учун патент олдик (2-расм).

«Йод танқислиги шароитида яшовчи болалар ва ўсмирларда тиреотоксикознинг суяк метаболизмига таъсири» деб номланган тўртинчи бобида гипертиреози бор болаларда Д витаминининг ўртача даражаси соғлом болаларга қараганда 3 баравар паст (мос равишда 10,6 [3; 34,4] нг/мл ва 34,0 [7,8; 76,0] нг/мл), остеокальцин даражаси 2,8 баравар юқори (мос равишда 86,9 [11,1; 192,5] нг/мл ва 24,4 [4,4; 121,6] нг/мл), β -CrossLaps - 1,8 баравар юқори (мос равишда 0,9 [0,17; 1,9] нг/мл ва 0,4 [0,12; 1,2] нг/мл) эканлиги аниқланган. Гипертиреози бор болаларда ишқорий фосфатазининг ўртача кўрсаткичлари назорат гуруҳидагига қараганда 4,1 баравар юқори (мос равишда 725,0 [60,8; 1323,0] U/L ва 124 [2,64; 738] U/L), кальций (мос равишда 2,0 [1,3; 2,6] ммоль/л ва 2,4 [1,6; 2,6] ммоль/л) ва фосфор даражалари (мос равишда 1,4 [0,8; 2,5] ммоль/л ва 1,9 [1,1; 2,3] ммоль/л) эса паст эди. Шу билан бирга, солиштирма гуруҳларда зардобдаги ПТГ даражасида сезиларли фарқ аниқланмади.

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

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

DXA натижаларига кўра, тиреотоксикозли болаларда суяк массаси назорат гуруҳидаги болаларга қараганда ўртача 42,1% га кам (мос равишда $1,9 \pm 0,4\%$ ва $2,7 \pm 0,3\%$; $p < 0,001$; 1,9 [1,5; 2,9] ва 2,8 [2,0; 3,1] эканлиги аниқланди. Суяк минерал тўлақонлиги (СМТ), ўнг ва чапда сон суяк бўйни (ССБ), бел умуртқалари танаси (L_1-L_4) ва бутун тана суякларининг Z-score бўйича гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқланади, ТТ гуруҳида бу

кўрсаткичлари пастроқ эди. Энг паст СМТ ТТли болаларда умумий танада - $0,591 \pm 0,173$ г/см³ ва бел умуртқа поғонасида (L₁-L₄ умуртқа поғоналарида) - $0,601 \pm 0,170$ г/см³ бўлган. Назорат гуруҳида 1 (1%) болада (16 ёш) бутун тананинг Z-мезони бўйича ёш нормасига нисбатан суяк массасининг камайиши ташхиси қўйилган бўлса, ТТли гуруҳда бу бузилиш 45,2 марта кўпроқ аниқланган (ОШ=83,7; 95%ДИ 11,4-616,5; $p \leq 0,001$). Бундан ташқари, ТТли болаларнинг 28,1% суяк массасининг сезиларли пасайишини кўрсатди (Z-total <2,5, ОШ=37,5 (95%ДИ 5,1-277,8), $p \leq 0,001$).

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

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

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

«SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, AQШ) статистик дастурий пакетларидан фойдаланиш орқали ТТи бор ва назорат гуруҳларидаги болаларда суяк метаболизми ва кальциотроп гормонлар маркерлари ташхис мезонлари учун ROC-таҳлили ўтказилди. Д витамини, ПТГ, кальций ва фосфор даражалари, танланган пасайиш йўналиши бўйича, назорат гуруҳи билан статистик жиҳатдан муҳим салбий корреляция нақшларига эга эди. ТТи бор болаларда ва назорат гуруҳида Д витамини, кальций, фосфор, шунингдек остеокальцин, β -CrossLaps ва ИФ нинг ROC эгрилиги остидаги майдоннинг кўп ўлчовли таҳлили сезиларли даражада юқори бўлиб чиқди, ҳар бир ҳолатда AUC (Area Under the Curve) 0,8 дан юқори эди (3-жадвал). Шу билан бирга,

ПТГ AUC=0,5 ишончсиз қийматига эга эди, бу унинг болалар ва ўсмирларда ТТдаги ахамиятини аниқлашнинг иложи йўқлигини кўрсатади.

3-жадвал

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

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

Суяк метаболизмига ТТнинг таъсирининг тавсия этилган моделининг кесишма қийматларини (cut-off value), сезувчанлигини ва ўзига хослигини ҳисоблаш шуни кўрсатдики (4-жадвал), ТТГ, қалқонсимон без гормонлаир ва антитаначаларнинг даражалари, аутоиммун эндоген гипертиреозни кўрсатадиган, шунингдек, витамин Д, остеокальцин ва β-CrossLaps учун муҳим ўзига хос кўрсаткичга эга экан (<0,0001 ҳар бир кўрсаткич учун).

4-жадвал

Болаларда тиреотоксикозда қалқонсимон без ҳолати, кальциотроп гормонлар ва суяк метаболизми белгилари учун башоратли кесишиш нуқталари

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

Шунингдек, биз тиреотоксикози бор болаларда ва назорат гуруҳида тананинг, бел умуртқалари ва ўнг ва чап томонидаги сон суяги бўйинининг СМТ нисбати ROC эгрилигини ҳисоблаб чиқдик. ТТнинг СМТ га таъсири моделининг башоратли қиймати юқори самарали ҳисобланади, эгрилик остидаги барча олинган AUC майдонлар > 0,8 ни ташкил қилди (5-жадвал).

5-жадвал

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

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

Диссертациясининг «**Болаларда тиреотоксикознинг психо-эмоционал ва интеллектуал ҳолатга таъсири**» деб номланган бешинчи бобида ТТ билан оғриган болалар ва ўсмирлар орасида эмоционал бузилишларнинг энг кўп кўриниши асабийлашиш (95,2%), чарчоқнинг кучайиши (98,4%), уйқу бузилиши (84,1%), ёмон ўқув самарадорлиги (81%), ташвиш ва кўркув ҳиси (77,8%) аниқланган. Кўркув ҳиси кўпроқ ёш гуруҳга хос эди (73,1% (19) ва 32,5% (39)). Бирок, ҳиссий лабиллик, безовталиқ, ортиб бораётган ташвиш ва тажовузкорлик ўсмирларда кўпроқ кузатилган (85% (102) ва 57,7% (15)). Интеллектуал нуқсонлар ҳам ўсмирлар орасида тез-тез учрайди, улар хотиранинг пасайиши, диққатни жамлаш ва эътиборнинг бузилиши, ёмон академик кўрсаткичлари ҳисобланади - 95% (114).

Невролог ва психотерапевт/психиатрлар томонидан назорат гуруҳидаги 2,1% (2) болаларда неврастения аниқланган бўлса, тиреотоксикоз гуруҳида бу кўрсаткич 39,8 марта кўпроқ аниқланган, яъни. 83,6% (122) (ОШ=241,5; 95%ДИ 55,7-1047,3; $p<0,001$). Фақат ТТли болалар гуруҳида эндокрин энцефалопатия - 45,89% (67), умумий безовталиқ бузилиши - 5,07% (22), фобик киритмалар - 4,79% (7), депрессив синдром - 2,74% (4), тунги энурез 2,05% (3), руҳий тушкунлик бузилиши 0,68% (1), олигофрения - 0,68% (1), конвулсив синдром, эпилепсия - 1,37% (2), мия дисфункцияси, болалар церебрал фалажи (БЦФ) - 0,68% (1) кузатилган.

Ч.Д.Спилберга (Ch.D.Spielberger) томонидан А.Д.Андрееванинг модификациясида (STPI - State Trait Personal Inventory) тест натижаларига кўра, ТТ бор болалар гуруҳида юқори даражадаги ташвишли болалар устунлик қилди ва уларнинг сони қалқонсимон без патологияси бўлмаган болаларга нисбатан 11,3 баравар кўп эди. Болалар ва ўсмирларда ТТнинг мавжудлиги юқори даражадаги ташвишланиш хавфини 26,7 мартага (95%ДИ 10,2-69,5; $p<0,001$), салбий ҳиссий тажриба ва ғазабнинг юқори даражасини 9,5 бараварга оширди (ОШ=17,9; 95%ДИ 6,9-46,6; $p<0,001$) ва ақлий фаолиятни 4 марта камайтирди (ОШ=0,04; 95%ДИ 0,02-2,09; $p<0,001$).

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

Хавотирлик даражаси ва ақлий фаоллик даражасининг Т4 (мос равишда $r=-0,27$, $p=0,01$ и $r=0,45$, $p=0,02$) ва АТ-рТТГ ($r=-0,23$, $p=0,04$ и $r=0,22$, $p=0,01$) даражаси ўртасида энг муҳим корреляция аниқланди. Д витамини даражаси ва ақлий фаоллик ($r=0,37$, $p=0,004$) ўртасида ўртача кучдаги сезиларли ижобий корреляцияси аниқланди, ТТ бор болаларда Д витамини даражаси қанчалик юқори бўлса, қизиқувчанлик ва билим олишга интилиш шунчалик тез намоён бўлади. Худди шундай муҳим корреляция ТТГ даражаси билан ҳам

аниқланди: $r=0,29$, $p=0,03$.

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

ТТ бор болаларда турли DXA тест нуқталарида Д витамини ва остеокальциннинг СМТ пасайиши билан боғлиқ даражали ROC таҳлили кўрсатдики, остеокальцин > 100 нг/мл ($AUC=0,60-0,65$) ва Д витамини < 20 нг/мл ($AUC=0,64-0,70$) СМТ хавфини қайта баҳолашнинг ишончли моделидир.

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

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

Шунингдек ушбу бобда ТТ бор болалар ва ўсмирларда ақлий пасайиш прогнозларини ROC-таҳлил қилинганда ва интеграл баҳолаш шуни кўрсатдики, эндокрин энцефалопатия ($RR=7,7$; $EF=87\%$), эндокрин офталмопатия ($RR=6,2$; $EF=83,8\%$), АТ-рТТГ ($RR=6,0$; $EF=83,2\%$) ва қалқонсимон без саратони ($RR=4,3$; $EF=77\%$), шунингдек, ҚБ ҳолати кўрсаткичлари (эркТЗ, ТТнинг давомийлиги ва оғирлиги, тугунли буқоқ), ТМИ, яшаш манзили, рухий-эмоционал ҳолат (ташвишлилик, манфий рухий кечирмалар) юқори прогностик коэффициентга эга эканлигини аниқлади.

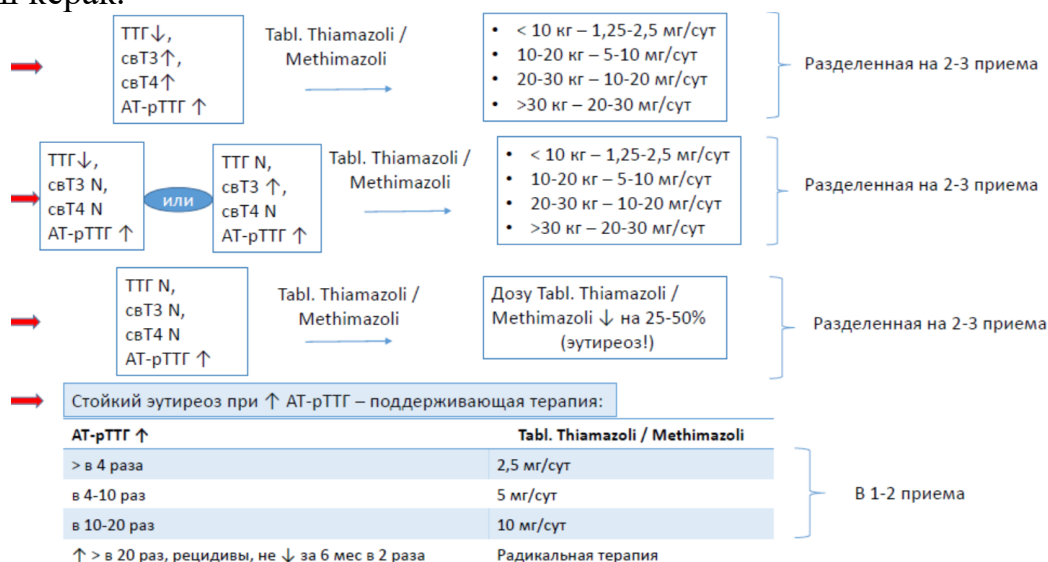
ТТ бўлган болаларда ақлий фаолият пасайиш хавфи диапазони ҳисоблаб чиқилган ва қуйидаги қийматлар - паст эҳтимоллик (68,40–125,04); ўртача

эхтимоллик (125.04–181.68); юқори эхтимоллик (181,68–238,32) ҳисобланди.

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

Диссертациянинг «Болалар ва ўсмирларда гипертиреоз ва унинг асоратларини даволаш самарадорлиги» деб номланган еттинчи бобида ROC-таҳлил ва интеграл баҳолашдан фойдаланган ҳолда, жарроҳлик даволаш омиллари таҳлил қилинган ва улар асосида ТТнинг асоратлари ривожланиш хавфини ўз вақтида минималлаштириш, профилактика чораларини етарли даражада ўтказиш ва молиявий харажатларни камайтириш имконини берадиган прогностик шахсийлаштирилган мезонлари яратилди. Тиреоидектомияни танлашнинг энг юқори прогностик омили бўлиб IQ нинг ўртача қийматдан паст эканлиги (RR=3,8; EF=73,3%), тиреотоксикознинг 36 ойдан ортиқ давом этиши (RR=3,1; EF=67,9), АТ-рТТГ>30 ХБ даражаси (RR=2,1; EF=53,4%), қалқонсимон без саратони (RR=1,9; EF=46,2%), оғир ТТ (RR=1,7; EF=41,7%), БМИ ёш меъёридан юқори ва паст бўлиши (RR=1,7; EF=41,5%), кўп тугунли буқоқ (RR=1,5; EF=34,5%), витамин D етишмаслиги (RR=1,5; EF=33,3%), остеокальцин>100нг/мл (RR=1,7; EF=40,6%) ҳисобланади.

ROC-таҳлил натижаларига кўра, ТТ бор болаларда радикал терапия усулини танлаш IQ нинг ўртача қийматдан пастлиги (AUC=0,8; p=0,000), тугунли (AUC=0,64; p=0,03) ва кўп тугунли буқоқ (AUC=0,64; p=0,004) "яхши" кучи билан башорат қилинган. Шунга кўра, гипертиреози бор болаларда юқорида кўрсатилган омиллар мавжуд бўлганда, дори-дармонли эутиреозга эришилгандан сўнг, тотал / субтотал тиреоидектомия шаклида радикал даволаш усулини танлаш масаласи кўтарилиши керак. Юқорида санаб ўтилган омиллар бўлмаса, гипертиреози бор болаларда консерватив давога устунлик бериш керак.



3-расм. Болалар ва ўсмирларда гипертиреозни олиб бориш алгоритми

Гипертиреоз билан оғриган болаларни консерватив даволаш алгоритми

минимал ноўя таъсирлар билан барқарор эутиреоид ҳолатига ва узок муддатли ремиссияга имкон қадар тезроқ эришиш, шунингдек, юзага келган асоратларни олдини олиш/даволаш мақсадида ишлаб чиқилган (3-расм). Консерватив даво ҳажми, тиреостатик дориларнинг дозаси боланинг ёши ва вазни, тиреотоксикознинг оғирлиги ва АТ-рТТГ даражасини ҳисобга олган ҳолда индивидуал равишда аниқланди. Антитиреоид терапиясининг кўмаклаб турувчи дозаси аниқланди.

ТТ бор болаларда Д витамини, остеокальцин, рентген денситометрия Z-мезонлари қийматиға қараб СМТ пасайиши билан тиреотоксикози бор болаларни даволаш тактикаси ишлаб чиқилган бўлиб, уни Д витамини миқдори <20 нг/мл ва остеокальцин> 100 нг/мл даражасида ўтказиш тавсия этилади (4-расм).

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

Алгоритм диагностики и ведения нарушений костного метаболизма у детей и подростков с болезнью Грейвса



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

Статистик таҳлил ва СМТ ва IQ коэффициентини пасайтириш хавфининг математик прогнозини интеграл баҳолаш асосида компьютер дастури кўринишида прогностик матрица ишлаб чиқилди (5-6-расм), унинг ёрдамида болаларда ТТ учун даволаш ва профилактика чораларини оптималлаштириш мумкин. Илмий ишларни кўриб чиқиш биз томонидан ишлаб чиқилган дастурнинг ўхшашларини аниқламади.

Выбрать расчёт: Только МПК МПК + интеллект

Фамилия Имя пациента: Баранова Л.Л.

СБРОС Выход

b-Cross <input type="radio"/> менее 0,5 <input type="radio"/> 0,5-0,8 <input checked="" type="radio"/> 0,8-1,0 <input type="radio"/> более 1,0	Z-score L1-L4 <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	Z-score ШЕК справа <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	ИМТ <input checked="" type="radio"/> ожирение - SDS +2 и более <input type="radio"/> избыток массы тела SDS -от +1 до +2 <input type="radio"/> норма SDS от -1 до +1 <input type="radio"/> легкая недостаточность питания SDS от -1 до -2 <input type="radio"/> недостаточность питания или истощение SDS менее -2	План активность <input checked="" type="radio"/> 10-22 балл <input type="radio"/> 23-28 балл <input type="radio"/> 29-40 балл	св Т3 <input type="radio"/> до 10,4 <input checked="" type="radio"/> 10,4-15,6 <input type="radio"/> более 15,6	Ст. тяжести ТТ <input type="radio"/> лёгкая <input checked="" type="radio"/> средняя <input type="radio"/> тяжёлая
IQ <input type="radio"/> 5-24 <input checked="" type="radio"/> 25-74 <input type="radio"/> 75-95 <input type="radio"/> более 95	Z-score ШЕК слева <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	АИТ на УЗИ <input checked="" type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	Остеокальцин <input type="radio"/> до 50 <input checked="" type="radio"/> 50-70 <input type="radio"/> 70-85 <input type="radio"/> более 100	Фосфор <input checked="" type="radio"/> норма <input type="radio"/> менее 1,25 <input type="radio"/> более 2,5	св Т4 <input type="radio"/> 1,8 - 3,6 <input checked="" type="radio"/> 3,6 - 5,4 <input type="radio"/> более 5,4	Тревожность <input type="radio"/> 10-16 балл <input type="radio"/> 17-24 балл <input checked="" type="radio"/> 25-40 балл
Z-score body <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	Витамин D <input type="radio"/> норма <input type="radio"/> 30-20 <input checked="" type="radio"/> 20-10 <input type="radio"/> менее 10	АТ-рТТГ <input type="radio"/> до 10 <input checked="" type="radio"/> 10-20 <input type="radio"/> 20-30 <input type="radio"/> более 30	Негативные эмоции <input type="radio"/> 10-16 балл <input checked="" type="radio"/> 17-25 балл <input type="radio"/> 26-40 балл	РИТ <input type="radio"/> да <input checked="" type="radio"/> нет	Кальций <input type="radio"/> норма <input checked="" type="radio"/> менее 2,1	

Балл МПК: 71,3 **Высокий**

Достижение эутиреоза. Контроль Витамин D, b-CrossLaps, Остеокальцин в сыворотке крови, DXA с определением Z-критерия. Ежедневное употребление молочных продуктов. Программы физических упражнений, с включением силовых и нагрузочных упражнений, а также упражнений на гибкость, координацию движений и равновесие. Препараты Кальция карбонат/цитрат в дозировке 1000-1500 мг/сут. Витамин D 3000 - 5000 ME/сут 6 недель с переходом на поддерживающую дозу 1000 ME/сут.

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

Выбрать расчёт: Только МПК МПК + интеллект

Фамилия Имя пациента: Саидов Барқоч

СБРОС Выход

b-Cross <input type="radio"/> менее 0,5 <input type="radio"/> 0,5-0,8 <input checked="" type="radio"/> 0,8-1,0 <input type="radio"/> более 1,0	Z-score L1-L4 <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	Z-score ШЕК справа <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	ИМТ <input checked="" type="radio"/> ожирение - SDS +2 и более <input type="radio"/> избыток массы тела SDS -от +1 до +2 <input type="radio"/> норма SDS от -1 до +1 <input type="radio"/> легкая недостаточность питания SDS от -1 до -2 <input type="radio"/> недостаточность питания или истощение SDS менее -2	План активность <input type="radio"/> 10-22 балл <input type="radio"/> 23-28 балл <input type="radio"/> 29-40 балл	св Т3 <input type="radio"/> до 10,4 <input checked="" type="radio"/> 10,4-15,6 <input type="radio"/> более 15,6	Ст. тяжести ТТ <input type="radio"/> лёгкая <input checked="" type="radio"/> средняя <input type="radio"/> тяжёлая			
IQ <input type="radio"/> 5-24 <input checked="" type="radio"/> 25-74 <input type="radio"/> 75-95 <input type="radio"/> более 95	Z-score ШЕК слева <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	АИТ на УЗИ <input checked="" type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	Остеокальцин <input type="radio"/> до 50 <input checked="" type="radio"/> 50-70 <input type="radio"/> 70-85 <input type="radio"/> более 100	Фосфор <input checked="" type="radio"/> норма <input type="radio"/> менее 1,25 <input type="radio"/> более 2,5	св Т4 <input type="radio"/> 1,8 - 3,6 <input checked="" type="radio"/> 3,6 - 5,4 <input type="radio"/> более 5,4	Длительность <input type="radio"/> менее 3 мес <input checked="" type="radio"/> 3-36 мес <input type="radio"/> более 36 мес			
Z-score body <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	Витамин D <input type="radio"/> норма <input type="radio"/> 30-20 <input checked="" type="radio"/> 20-10 <input type="radio"/> менее 10	АТ-рТТГ <input type="radio"/> до 10 <input checked="" type="radio"/> 10-20 <input type="radio"/> 20-30 <input type="radio"/> более 30	Негативные эмоции <input type="radio"/> 10-16 балл <input checked="" type="radio"/> 17-25 балл <input type="radio"/> 26-40 балл	РИТ <input type="radio"/> да <input checked="" type="radio"/> нет	Тревожность <input type="radio"/> 10-16 балл <input type="radio"/> 17-24 балл <input checked="" type="radio"/> 25-40 балл	Место жительства <input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет <input checked="" type="radio"/> село			
Балл МПК 60,7	Балл интеллекта 105,1	Внимание!	Высокий	Достижение эутиреоза. Ограничение чрезмерных эмоциональных и физических нагрузок. Соблюдение режима сна, отдыха. Ежедневное употребление молочных продуктов. Физические упражнения с основными нагрузками. Контроль Витамин D, b-CrossLaps в сыворотке крови, DXA с определением Z-критерия. Препараты Кальция карбонат/цитрат в дозировке 500-1000 мг/сут в 2 приема. Витамин D 1000-3000 ME/сут 8-12 недель с переходом на поддерживающую дозу 500 ME/сут. Консультация психолога с проведением тестов STPT и Базис Progressive Matrices. Консультация невролога и психиатра. Немедикаментозная психотерапия в соответствии с возрастом: семейная, социальная, когнитивно-поведенческая терапия, арт-терапия, сказкотерапия, психоанализ, гештальт-терапия. Медикаментозная коррекция: седативные, анксиолитики, ноотропные, когнитивные препараты.			Чтобы активировать Windows, перейдите в меню "Параметры".		

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

7.3-7.7-кичик бўлимлар барқарор ремиссияга эришиш учун болаларда ТТ ни даволашда тавсия этилган комплекс ёндашувнинг самарадорлигини исботлайди, бунда болаларнинг вазни, ТМИ, умумий клиник ҳолат, гемограмма, умумий холестерин, гликемия, жигар трансаминазалари, қалқонсимон без гормонлари, ТТГ ва АТ-рТТГ, суяк метаболитлари (Д витамини, ПТГ, остеокальцин, β -CrossLaps, кальций, фосфор, ишқорий фосфатаза), барча DXA параметрлари назорат гуруҳи билан фарқ қилмади.

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

ХУЛОСАЛАР

«Тиреотоксикоз билан хасталанган болалар ва ўсмирларда клиник-метаболик ва психологик хусусиятлари: ташҳис ва даволаш усулларини такомиллаштириш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Онанинг анамнези ва перинатал даврнинг хусусиятлари йод танқислиги шароитида яшовчи болаларда гипертиреоз ривожланиши учун хавф омиллари бўлиши мумкин. Ювенил гипертиреоз тезлаштирилган чизиқли ўсишни ва тана вазнининг камайишини келтириб чиқаради, бу эса балоғат ёшининг нисбатан кеч бошланишига олиб келади (2 йил кечикиш билан); 6,1% болаларда 3-турдаги аутоиммун полигландулар синдром шаклида учрайди. 3,3% ҳолларда болалар ва ўсмирлардаги ГК дифференциал қалқонсимон саратони, 20,7% да тугунли/кўп тугунли буқоқ ва 56,3% эндокрин офталмопатия аниқланди.

2. ТТли янги туғилган чақалоқлар 29,4% ҳолларда эрта туғилади, 2-даражали асфиксияда (11,6%), 57,9% болаларда сариқлик даври узокроқ давом этади, 31,6% - киндикнинг кеч тушиши кузатилди. Соғлом янги туғилган чақалоқларга нисбатан психомотор ривожланиш даражаси 6,3 баллга пастроқлиги исботланди, 29,4% да эса психомотор ривожланишнинг кечикиш ташхиси қўйилди. 82,4% ҳолларда лиқилдоқларнинг тез ёпилиши, паст остеометрия кўрсаткичлари, остеомалация (41,18%) ва стигмалар шаклида суяк шаклланишининг бузилиши аниқланди.

3. ТТ бўлган болаларда D витаминининг ўртача даражаси соғлом болаларга нисбатан 3 барабар паст ($11,9 \pm 7,3$ нг/мл га нисбатан $35,8 \pm 12,4$ нг/мл; $p < 0,001$), остеокалцин ($88,7 \pm 42,1$ нг/мл га нисбатан $32,1 \pm 23,1$ нг/мл; $p < 0,001$) ва β -CrossLaps ($0,938 \pm 0,4$ нг/мл га нисбатан $0,518 \pm 0,3$ нг/мл; $p < 0,001$) даражаси эса юқори бўлди; D витаминининг ТТГ ($r = 0,28$, $p = 0,001$) билан сезиларли тўғридан-тўғри корреляцияси ва АТ-рТТГ билан салбий корреляция ($r = -0,40$, $p < 0,001$) мавжуд бўлиб, бу D витаминининг гипертиреоз билан оғриган болаларда ТТнинг аутоиммун тажовузкорлиги ва зўравонлигига нисбатан ҳимоя роли исботланди. Эҳтимол, D витаминининг етишмовчилиги токсик буқоқ ривожланишининг қўзғатувчи омиллиги аниқланди.

4. ТТ бўлган болаларда скелет массаси назорат гуруҳидаги болаларга қараганда ўртача 42,1% камроқ ($1,9 \pm 0,4\%$ га нисбатан $2,7 \pm 0,3\%$; $p < 0,001$), барча сканерланган кўрсаткичларда ДХА сезиларли даражада паст СМТ қийматлари аниқланди: энг пасти бутун танада ($0,591 \pm 0,173$ г/см³ га нисбатан $0,882 \pm 0,474$ г/см³; $p < 0,001$) ва бел умуртқасида ($0,601 \pm 0,170$ г/см³ га нисбатан $0,866 \pm 0,265$; $p < 0,1$) ташхисланди. ТТи бор болаларнинг 46,6% да ёш нормасига нисбатан суяк массаси камайгани аниқланди.

5. Болалар ва ўсмирларда ТТ юқори ташвиш (95% СИ 10,2-69,5; $p < 0,001$), ғазаб (ОР=17,9; 95% СИ 6,9-46, 6; $p < 0,001$) ва паст когнитив фаоллик (ОР=0,04; 95%СИ 0,02-2,09; $p < 0,001$) ривожланиш хавфини 26,7 марта оширди, бу эса назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан интеллект даражасининг 25 баллга пасайишига олиб келди ($80,2 \pm 13,2$ балл 105 ± 10 ,

$p < 0,001$). ТТ бўлган болаларда D витамини ва когнитив фаоллик ўртасида сезиларли ижобий боғлиқлик мавжудлиги исботланди ($r=0,37$; $p=0,004$).

6. СМТ пасайиши учун энг муҳим хавф омиллари: тиреотоксикознинг оғирлиги (RR=5,75; EF=82,6%), АТ-рТТГ даражаси (RR=3,13; EF=68%), D витамини даражаси (RR=3,71; EF=73,1%), b-CrossLaps даражаси (RR=2,51; EF=60,1%), остеокалцин даражаси (RR=2,26; EF=52,7%), шунингдек, психоинтеллектуал ҳолат кўрсаткичлари (ташвиш (RR=3,26; EF=69,3%), жаҳл (RR=2,9; EF=65,6%), когнитив фаоллик (RR=2,25; EF=55,5%) ва IQ (RR=2,0; EF=50%). Остеокалцин даражаси >100 нг/мл (AUC=0,60-0,65) ва D витамини <20 нг/мл (AUC=0,64-0,70) СМТ пасайиш хавфининг ташҳис мезони сифатида ишончли модель эканлиги исботланди.

7. ТТ бўлган болаларда IQ пасайишини прогноз қилувчи омиллар эндокрин энцефалопатия (RR=7,7; EF=87%), эндокрин офталмопатия (RR=6,2; EF=83,8%), АТ-рТТГ (RR=6,0; EF=83,2%), РЙТ (RR=5,5; EF=81,7%) ва қалқонсимон без саратони (RR=4,3; EF=77%), шунингдек, қалқонсимон без ҳолати кўрсаткичлари (эркин Т3, ТТнинг давомийлиги ва оғирлиги), суяк метаболизмнинг маркёрлари (D витамин, b-CrossLaps, остеокалцин), ТМИ, яшаш жойи, психо-эмоционал ҳолат (ташвиш, салбий ҳис-туйғулар) кўрсаткичлари эканлиги аниқланди.

8. Ўзбекистон Республикасида биринчи марта йод танқислиги шароитида яшовчи ҚБ патологияси бўлмаган болалар учун ҚБ ҳолати кўрсаткичларининг перцентиллари аниқланди, бунда медиан ва референс интерваллари аниқланди: ТТГ – 2,32 [1,12-4,07] мХБ/мл, эркТ3 – 3,0 [1,8-4,7] нг/дл, эркТ4 – 1,3 [0,9-1,9] нг/дл, АТ-ТПО – 12,0 [1,4-27,5] ХБ/мл, АТ-рТТГ 0,34 [0,02-0,90] ХБ/мл. Гипертиреоз ва назорат гуруҳидаги болаларда калциотроп гормонлар ва суяк метаболизмнинг маркёрларининг фоизли даражалари ҳам аниқланди.

9. Болалик даврида ТТ учун тиреоидектомиянинг энг юқори прогнозли коэффитциенти ўртачадан паст IQ (RR=3,8; EF=73,3%), ТТнинг давомийлиги 36 ойдан ортиқлиги (RR=3,1; EF=67,9%), АТ-рТТГ даражаси >30 ХБ (RR=2,1; EF=53,4%), ҚБ саратони (RR=1,9; EF=46,2%), оғир ТТ (RR=1,7; EF=41,7%), ТМИ ёш меъеридан юқори ва пастлиги (RR=1,7; EF=41,5%), кўп тугунли бўқоқ (RR=1,5; EF=34,5%), D витамини етишмовчилиги (RR=1,5; EF=33,3%), остеокалцин >100 нг/мл (RR=1,7; EF=40,6%) эканлиги аниқланди.

10. Гипертиреоз билан оғриган болаларни консерватив даволашнинг батафсил алгоритми барқарор эутиреоид ҳолатига ва минимал ножўя таъсирлар билан узоқ муддатли ремиссияга имкон қадар тезроқ эришиш, шунингдек, ривожланган асоратларни олдини олиш / тузатиш мақсадида ишлаб чиқилди. Болаларда ТТни комплекс даволаш сафига психотерапия ва метаболик бузилишларни коррекциясини киритишнинг самарадорлиги исботланди. Манифест гипертиреоз даврига нисбатан IQ нинг 14,9 пунктга ўсиши аниқланди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01. ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА
Ё.Х.ТУРАКУЛОВА**

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

МУРАТОВА ШАХЛО ТАХИРЖАНОВНА

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

14.00.03 – Эндокринология

14.00.09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА (DSc) МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

ТАШКЕНТ–2024

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №В2020.2.DSc/Tib406.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии им. академика Ё.Х.Туракулова.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.endomarkaz.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Алимов Анвар Валиевич доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Шамансурова Зулайхо Миралимовна доктор медицинских наук, доцент Шамансурова Элмира Амануллаевна доктор медицинских наук, профессор Атаджанова Муборак Машариповна доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в «_____» часов на заседании Разового Научного совета DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинский центре эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мизо Улугбекский район, ул.Мирзо Улугбека, 56. Тел.: (+99871) 262-27-02; факс: (+99871) 262-25-53; e-mail: info@endomarkaz.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова (зарегистрирована №____). Адрес: 100125, г.Ташкент, Мизо Улугбекский район, ул.Мирзо Улугбека, 56. Тел.: (+99871) 262-27-02; факс: (+99871) 262-25-53.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 г.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2024 г.)

Ф.Ф.Тураев

Председатель разового научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

У.А.Мирсаидова

Учёный секретарь разового научного совета по присуждению учёных степеней, кандидат медицинских наук

З.Ю. Халимова

Председатель разового научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние 20 лет отмечается рост случаев тиреотоксикозом среди детей и подростков. Заболеваемость детей тиреотоксикозом в среднем составляет 0,6 случаев на 1000 населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...патология щитовидной железы у детей и подростков является серьезной проблемой в условиях дефицита йода, поскольку приводит к задержке роста, необратимым поражениям головного мозга и задержке психомоторного развития, общего состояния здоровья и репродуктивного здоровья...»^{1,2}. Тиреотоксикоз у детей является актуальной проблемой, т.к. протекает более агрессивнее, поздно диагностируется в виду нехарактерной для взрослых клиники, чаще осложняется патологией многих систем организма: сердечно-сосудистые нарушения, репродуктивные, метальные расстройства вплоть до инвалидизации, изменения в поведении, социализации, отклонения в развитии и затруднения обучаемости и освоении профессий. В связи с этим разработка комплексных персонализированных методов диагностики и лечения нарушений при гипертиреозе у детей и подростков является одной из актуальных задач современной медицины.

В мировой практике активно проводятся исследования по изучению влияния ювенильного тиреотоксикоза на психическую деятельность детей и костный метаболизм, а также факторов, прогнозирующих эффективность консервативного лечения и критериев выбора радикальных методов лечения гипертиреоза у детей. Кроме того, актуальными остаются вопросы определения популяционной нормы гормонов щитовидной железы у детей, и, в целях сохранения интеллектуального и трудового потенциала нации, своевременное выявление тиреотоксикоза у детей и подростков, модернизация методов диагностики с целью достижения лучших результатов лечения, уменьшения осложнений, выявления прогностических факторов при выборе тактики лечения и совершенствование терапевтической стратегии приобретают особое научное и практическое значение.

В нашей стране принимаются последовательные меры в развитии сферы медицины и адаптации системы здравоохранения к международным стандартам, в том числе разработка диагностических критериев и прогностических признаков развития нарушений костного метаболизма и психических отклонений у детей и подростков с гипертиреозом. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, с целью поднятия сферы медицинского обслуживания населения на новый уровень поставлены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в сфере первичной

¹ <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053717>

² <https://www.who.int/publications/i/item/9789241595827>

медико-санитарной службы...»³. Исходя из данных задач, среди прочего, целесообразно проводить исследования по своевременной и качественной диагностике тиреотоксикоза у детей и подростков, повышению эффективности лечения и профилактике осложнений заболевания.

Данная диссертационная работа направлена в том числе и на решение задач, внесенных в Указ Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, Постановлении Президента Республики Узбекистан, №ПП-102 от 26 января 2022г. «О мерах по совершенствованию и расширению сферы эндокринологической службы», Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-4295 от 19 апреля 2019 года «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению Республики на 2019-2021 годы», Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-216 от 25 апреля 2022 г. «Об усилении охраны материнства и детства в 2022 — 2026 годах» и других нормативных правовых документах, связанных с данным направлением.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий – VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴. На сегодняшний день ведущими мировыми научными центрами и высшими учебными заведениями проводится ряд научных исследований, направленных на разработку новых диагностических критериев и модернизированной тактики лечения, прогнозирования ремиссий и рецидивов гипертиреоза у детей во всем мире, в том числе: Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California (США); Клиника Университета Асьют (Египет); National Institute of Neurology (Куба); Division de Endocrinologia, Hospital de Ninos R. Gutierrez and Centro de Investigaciones Endocrinológicas (Аргентина); Epidemiology and Biostatistics Unit, Istituto Giannina Gaslini, Genoa (Италия); Department of Pediatrics, Chonbuk National University Medical School (Южная Корея); Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences (Иран); University Hospital Abderrahim Harouchi (Морокко); Tung Wah College (Гонгконг); Hospital Universitaire Robert Debré (Франция); Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (Индия), Keio University (Япония); Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Istanbul University Cerrahpaşa (Турция); University of Glasgow (Шотландия); School of Medical Sciences (Швеция); National Taichung University of Science and Technology (Тайвань); Республиканский специализированный

³ Указ Президента Республики Узбекистан, от 28.01.2022 г. № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы»

⁴ www.thyroid.org, www.endocrine.org, www.aace.com, www.british-thyroid-association.org, www.es-hormones.org, www.eurospe.org, www.eurothyroid.com, www.asped.net, www.endocrinesurgery.org, www.endocrinology.or.kr, www.japanthyroid.jp, www.thyroid-fed.org, www.pedsendo.org, www.aota.kr, www.apdem.org, www.endocrincentr.ru, www.endocrine-pa.com, www.endomarkaz.uz, www.endo-metab.ca, www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, www.thyroid.kr и другие источники

научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова (Узбекистан).

По результатам научных исследований влияния гипертиреоза на когнитивные и эмоциональные характеристики детей и подростков получены ряд данных, среди которых: дана оценка влиянию тиреотоксикоза на психоэмоциональное состояние детей и подростков с синдромом Грейвса (Национальный институт психического здоровья (США); Университетская больница Асьюта (Египет)); проведено проспективное исследование с целью оценки интеллекта и специфических компонентов внимания (Национальный институт неврологии (Куба)); проведен анализ влияния субклинического тиреотоксикоза на когнитивные способности у подростков, недостатками данного исследования являются ограниченный размер выборки, отсутствие стандартов для индивидуальной оценки IQ у подростков и то, что в NHANES III тесты на IQ проводились обученными техниками (не психологами) в условиях, не соответствующим для проведения тестирования, что несопоставимо со стандартной ситуацией (Третье национальное обследование состояния здоровья и питания (NHANES III) (США)).

Хотя взаимосвязь между гипертиреозом и нарушениями костного метаболизма у взрослых очевидна во всем мире, проводится ограниченное количество научных исследований по влиянию гормонов щитовидной железы на костный метаболизм у детей и подростков с гипертиреозом, включая следующие приоритетные направления: оценка изменений минеральной плотности и резорбции костной ткани у девочек с гипертиреозом на фоне терапии, исследование минерализации костной ткани и кальцитропных гормонов у детей с гипотиреозом, оценка эффективности диагностики и терапии метимазолом у детей с болезнью Грейвса, а также определение у них уровня восстановления минеральной массы костной ткани при ее снижении, обоснование, что предшествующий гипертиреоз является причиной перманентного вторичного остеопороза, нормализация кортикальной плотности костной ткани у подростков с гипертиреозом, принимающих антитиреоидные препараты, изучение влияния гипертиреоза у детей на костный метаболизм.

Степень изученности проблемы. БГ является результатом сложных взаимодействий между генетической предрасположенностью, факторами окружающей среды и функцией иммунной системы (Wong T.W.C., 2022). Большинство случаев детского тиреотоксикоза обусловлено болезнью Грейвса (Minamitani K, 2017). Из-за редкой распространенности тиреотоксикоза среди педиатрической когорты (в среднем 0,02%), на сегодняшний день очень мало научных работ и крупных рандомизированных популяционных клинических исследований (Bayramoğlu E., 2019); имеющиеся рекомендации о диагностике и ведении тиреотоксикоза у детей содержат очень мало информации, хотя доказано, частота ремиссий гипертиреоза у детей ниже, чем у взрослых; тиреостатическая терапия у детей не всегда проста, варианты лечения ограничены, до сих пор нет единого консенсуса относительно тактики ведения данных пациентов. Серьезное внимание к

проблеме гипертиреоза у детей обусловлено необходимостью дальнейшего изучения его этиологии и патогенеза, отличием клинических проявлений от взрослых, отсутствием возрастных критериев тиреоидного статуса, тяжелыми осложнениями гипертиреоза у детей, наличием очевидных побочных эффектов антитиреоидных препаратов, разногласиями в диагностике и лечении; а также в связи с отсутствием единого консенсуса относительно прогностических факторов рецидива гипертиреоза и критериев выбора радикального метода лечения. Имеющаяся в настоящее время литература о влиянии гипертиреоза на костный метаболизм противоречива. Влияние тиреотоксикоза на качество жизни, психическую деятельность и эмоциональное состояние детей с гипертиреозом до конца научно не обосновано.

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

Таким образом, изучение клинико-метаболических и психологических особенностей у детей и подростков с тиреотоксикозом с разработкой усовершенствованных методов диагностики и лечения является актуальной проблемой.

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

Целью исследования является определение клинико-метаболических и психологических особенностей у детей и подростков с тиреотоксикозом; совершенствование диагностики и методов лечения.

Задачи исследования:

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

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

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

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

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

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

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

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

Объектом исследования за период с 2007 по 2022 гг. явились 230 детей с тиреотоксикозом, группу сравнения им составили 119 относительно здоровых детей.

Предмет исследования: сыворотка венозной крови, ткань карциномы щитовидной железы для морфологического исследования.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

представленная работа является первым в Узбекистане комплексным, выполненным на большой выборке пациентов, исследованием различных аспектов здоровья детей с тиреотоксикозом; на основе полученных данных разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения тиреотоксикоза у детей и подростков;

изучены особенности костного метаболизма и разработаны диагностические критерии снижения минеральной плотности кости при ювенильном гипертиреозе, а также алгоритм диагностики и ведения нарушений костного метаболизма у детей и подростков с БГ;

исследована взаимосвязь между гипертиреозом и нарушениями психо-интеллектуальной сферы у детей и подростков; определены предикторы развития нарушений ментальной функции при тиреотоксикозе у детей; разработан алгоритм диагностики и ведения детей и подростков с психо-эмоциональными нарушениями;

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

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

Практические результаты исследования заключается в следующем:

создана база данных детей и подростков с гипертиреозом различной этиологии (болезнь Грейвса, узловой/многоузловой зоб, рак щитовидной железы) в Республике Узбекистан;

получены патент на полезную модель «Способ диагностики болезни Грейвса у детей и подростков» и патент на изобретение «Способ коррекции здоровья новорожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы»;

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

предложена тактика выбора методов консервативного или хирургического лечения на основе предикторов тиреоидэктомии при гипертиреозе у детей и подростков, и впервые в отечественной практике разработан лечебно-диагностический алгоритм антитиреоидной терапии детей и подростков с с болезнью Грейвса;

разработанный лечебно-диагностический персонализированный алгоритм комплексного подхода к терапии гипертиреоза и его осложнений у детей, является оптимальным, эффективным и безопасным, позволяет рекомендовать его данной категории пациентов.

Достоверность результатов исследования подтверждается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных проверок, достаточным объёмом выборки, применением дополнительных современных клинических, биохимических, иммунологических, инструментальных и статистических методов, полученных метаболических и психологических клинических характеристик детей и подростков с тиреотоксикозом; результаты совершенствования методов диагностики и лечения основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

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

Практическая значимость полученных результатов работы заключается в раннем выявлении детей с высоким риском формирования нарушений костного метаболизма, когнитивных и других осложнений тиреотоксикоза, предупреждении формирования его осложнений благодаря своевременной

комплексной персонифицированной тактике, с учетом разработанных прогностических шкал, коррекции выявленных нарушений и достижении эффективных результатов лечения тиреотоксикоза у детей.

Внедрение результатов исследования. На основании заключения Экспертного совета РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х.Туракулова DSc №5и от 11 мая 2023 года (Заключение о внедрении научных разработок в другие учреждения здравоохранения, Министерству Здравоохранения РУз РСНПМЦЭ им.акад.Ё.Х.Туракулова направлено письмо №01-06/68 от 19 января 2024 г.):

первая научная новизна: представленная работа является первым в Узбекистане комплексным, выполненным на большой выборке пациентов, исследованием различных аспектов здоровья детей с тиреотоксикозом; на основе полученных данных разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения тиреотоксикоза у детей и подростков с внедрением в практику Самаркандского регионального филиала РСНПМЦЭ им.акад.Ё.Х.Туракулова (Приказ №28-у от 22.06.2023г.) и Хорезмского областного эндокринологического диспансера (Приказ № 41-I от 3.06.2023г.). *Социальная эффективность научной новизны:* использование полученных результатов и разработанной модели диагностики повысило качество ведения детей и подростков с болезнью Грейвса, своевременно выявив и предупредив развитие осложнений тиреотоксикоза. Достигнута стабильная и более длительная ремиссия. *Экономическая эффективность научной новизны:* раннее выявление тиреотоксикоза у детей с помощью простых и эффективных методов обследования позволило выявить наличие патологии и предупредить развитие осложнений, добиться стойкой ремиссии, экономя за счет отказа от других дополнительных обследований, стационарного лечения, а также избежать напрасных хирургических вмешательств. *Заключение:* практическое применение базы данных и полезной модели «Способ диагностики болезни Грейвса у детей и подростков» позволило быстро и точнее поставить диагноз болезни Грейвса, выявить осложнения, и соответственно, достичь быстрой и стойкой компенсации клинических и лабораторных показателей. Это сэкономило на госпитализации при развитии осложнений и рецидивов бюджетные средства от 1076600 до 1538000 сум на одного ребенка.

вторая научная новизна: изучены особенности костного метаболизма и разработаны диагностические критерии снижения минеральной плотности кости при ювенильном гипертиреозе, а также алгоритм диагностики и ведения нарушений костного метаболизма у детей и подростков с БГ с внедрением в практику Кашкадарьинского регионального филиала РСНПМЦЭ им.акад.Ё.Х.Туракулова (Приказ №48-т от 10.04.2023г.) и Андижанского областного эндокринологического диспансера (Приказ №17/2-у от 22.04.2023г.). *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: своевременное выявление и коррекция снижения МПК снизило риск развития остеопороза, остеомалации, низкотравматичных переломов шейки бедренной кости и поясничных позвонков у детей с БГ, избежав длительной иммобилизации, потери трудоспособности и простоев в

приобретении знаний и навыков детей с тиреотоксикозом. *Экономическая эффективность научной новизны:* раннее выявление и коррекция снижения МПК у детей с тиреотоксикозом снизило риск развития низкотравматичных переломов, избежав финансовых затрат на длительную госпитализацию, хирургическое лечение в первую очередь переломов шейки бедренной кости и поясничных позвонков; предупредив инвалидизацию детей с тиреотоксикозом. *Заключение:* Диагностика по предлагаемому алгоритму малозатратна – 282200 сум. Тогда как госпитализация, лечение переломов, реабилитация стоит от 2694000 бюджетных средств и более. Кроме того, удалось избежать инвалидизации и потери физического потенциала ребенка для государства, сэкономив ежемесячных выплат пособия в размере 500000 сумов законному представителю ребенка, занятому уходом за ребенком-инвалидом до восстановления физических возможностей ребенка с гипертиреозом.

третья научная новизна: исследована взаимосвязь между гипертиреозом и нарушениями психо-интеллектуальной сферы у детей и подростков; определены предикторы развития нарушений ментальной функции при тиреотоксикозе у детей; разработан алгоритм диагностики и ведения детей и подростков с психо-эмоциональными нарушениями с внедрением в практику Кашкадарьинского регионального филиала РСНПМЦЭ им.акад.Ё.Х.Туракулова (Приказ №45-к от 4.04.2023г.) и Андижанского областного эндокринологического диспансера (Приказ №17/1-у от 22.04.2023г.). *Социальная эффективность научной новизны:* у детей с БГ раннее выявление предикторов и коррекция психоэмоциональных нарушений и снижения IQ позволило снизить риск развития депрессий, избежать простоев в приобретении знаний и навыков детей с тиреотоксикозом. *Экономическая эффективность научной новизны:* у детей с тиреотоксикозом раннее выявление предикторов и их своевременная коррекция позволили снизить риск нарушений психо-эмоциональной сферы и когнитивных функций, сохранив интеллектуальный потенциал нации, что является приоритетным направлением экономической политики государств. *Заключение:* Интеллект – это компонент человеческого капитала, и его использование во многом определяет эффективность и конкурентоспособность национальной экономики. Диагностика психоэмоционального и интеллектуального статуса детей и подростков не требуют дополнительных финансовых затрат, легко выполняются специалистами. При этом нет необходимости в дополнительных визитах к врачу и не ограничивается степень свободы пациента.

четвертая научная новизна: определены прогностические факторы выбора тиреоидэктомии в качестве радикальной терапии гипертиреоза у детей, которые внедрены в практику Самаркандского регионального филиала РСНПМЦЭ им.акад.Ё.Х.Туракулова приказом №28-у от 22.06.2023г. и Хорезмского областного эндокринологического диспансера приказом № 41-И от 3.06.2023г. *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: своевременно рекомендованная тактика выбора вида терапии гипертиреоза у детей позволила избежать развития значимых осложнений

тиреотоксикоза, ошибочных ожиданий от консервативной терапии, рецидива и, напротив, избежать нежеланных рисков тиреоидэктомии у детей. *Экономическая эффективность научной новизны:* ранний прогноз выбора метода лечения при ювенильном гипертиреозе позволил снизить уровень значительных экономических затрат за период консервативного лечения на диагностические контрольные тесты, продлить активную жизнь в обществе. С другой стороны, позволил избежать непроизводительных затрат на госпитализацию и оперативное лечение тиреотоксикоза у детей. *Заключение:* Длительность консервативной терапии у детей с БГ должна составлять не менее 36 месяцев, но вероятность рецидива при этом составляет более 70%. Своевременно выбранная тактика хирургического лечения гипертиреоза у детей позволила сохранить физический и интеллектуальный потенциал, повысить качество жизни и избежать экономических затрат в течении, как минимум, 36 месяцев консервативного лечения данного контингента детей, от 2366400 сум и более.

пятая научная новизна: рассчитаны перцентильные значения тиреоидного статуса и костного метаболизма (витамина D, паратиреоидного гормона, остеокальцина, В-cross Laps, минеральной плотности костной массы) у здоровых детей и подростков, проживающих в Республике Узбекистан, которые внедрены в практику Самаркандского регионального филиала РСНПМЦЭ им.акад.Ё.Х.Туракулова приказом №28-у от 22.06.2023г., и Хорезмского областного эндокринологического диспансера приказом № 41-I от 3.06.2023г., Кашкадарьинского регионального филиала РСНПМЦЭ им.акад.Ё.Х.Туракулова приказом №45-к от 4.04.2023г. и Андижанского областного эндокринологического диспансера приказом №17/1-у от 22.04.2023г. *Социальная эффективность научной новизны:* оправданное исключение нарушений тиреоидной функции и нарушений костного метаболизма у детей на ранних этапах обращения за медицинской помощью позволило устранить нецелесообразность дальнейших исследований и наблюдений в медицинских учреждениях. *Экономическая эффективность научной новизны:* использование полученных в данной работе референсных значений ТТГ и тиреоидных гормонов у детей и подростков, проживающих в Республике Узбекистан, позволило сэкономить на начальных этапах медицинской службы от 283700 сум до 437200 сум при диагностике нарушений функции щитовидной железы, и до 378400 сум с целью выявления нарушений костного метаболизма при тиреотоксикозе у детей. *Заключение:* использование референсных значений ТТГ и тиреоидных гормонов у детей и подростков, проживающих в Республике Узбекистан, позволило сэкономить до 437200 сум при диагностике нарушений функции щитовидной железы, и до 378400 сум для выявления нарушений костного метаболизма при тиреотоксикозе у детей, а также позволило устранить нецелесообразность дальнейших диагностических процедур и диспансерное наблюдение в медицинских учреждениях.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 19 научно-практических конференциях, в том числе, 15 международных и 4 республиканских.

Публикации результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 58 научных работ, из них в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, 23 журнальных статей, в том числе 15 - в республиканских и 8 - в зарубежных журналах, а также получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 198 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, объекты и предметы исследования, показаны соответствие исследования приоритетными направлениям развития науки и техники Республики, а также научная новизна и практические результаты проводимых исследований; обосновывается достоверность полученных результатов, раскрывается их научная и практическая значимость; внедрение в практику результатов исследования; сведения об опубликованных работах и структуре диссертации

В первой главе диссертации «Обзор литературы» приводятся литературные данные, включая сведения о распространенности, этиопатогенезе, клинике, современных подходах к лечению тиреотоксикоза (ТТ) у детей, исследований за последние 20 лет научных работ о прогностических факторах ремиссии и рецидива БГ у детей. Подробно изложены процессы нарушения минерализации костной ткани, способы диагностики нарушений костного метаболизма при ювенильном гипертиреозе, лечение вторичного остеопороза у детей, представления о ментально-психологических расстройствах при гипертиреозе у детей. В конце главы подводится итог проанализированному материалу и даются выводы.

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

Критериями включения в группы с тиреотоксикозом были:

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

до 18 лет на участие в исследовании.

Методы исследования:

1. Методы клинико-анамнестического исследования, оценка общего состояния и физического развития, в т.ч. антропометрия (с использованием программ Anthro и Anthroplus).

2. Биохимические и гормональные анализы (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, глюкоза, остеокальцин, β -Cross Laps, ТТГ, Т3 свободный/общий, Т4 свободный/общий, АТ-ТПО, АТ-рТТГ, ПТГ, 25(OH)D).

3. Инструментальные методы исследования (УЗИ щитовидной железы и других органов, скинтиграфия щитовидной железы с Tc99m по показаниям, рентгенденситометрия).

4. Цитологическое и гистологическое исследование биоптата щитовидной железы (по показаниям).

5. Оценка уровня интеллекта и психоэмоционального состояния.

6. Консультация невролога, психиатра, радиолога, хирурга, гинеколога, кардиолога и других специалистов по необходимости.

Статистический анализ выполнен с применением программы «SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, США).

В третьей главе диссертации «Клинико-лабораторная характеристика детей и подростков с гипертиреозом, проживающих в условиях йоддефицита» показано, что средний возраст женщин в период беременности ребенком с гипертиреозом оказался значимо ниже ($24,2 \pm 4,1$), чем возраст женщин группы контроля ($30,1 \pm 5,7$, $p=0,000$), но при этом в группе гипертиреоза паритет матерей был значимо выше ($2,5 \pm 1,4$ против $2,1 \pm 1,2$, $p=0,01$), они чаще имели ожирение (11% против 3,1%, ОШ=3,9; 95%ДИ 1,1-13,6; $p=0,03$) и анемию разной степени тяжести (24% против 5,2%, ОШ=5,8; 95%ДИ 2,2-15,4; $p<0,001$). Витилиго (0,7%), сахарный диабет 2 типа (2,1%), синдром поликистозных яичников (0,7%) диагностировались только у матерей группы гипертиреоза. Наличие аутоиммунного поражения ЩЖ у матери повышает риск развития гипертиреоза у ребенка в 7,5-8,2 раз (ОШ=8,2; 95%ДИ 3,1-21,5; $p<0,001$).

Дети с гипертиреозом значимо чаще рождались с весом менее 2500г (7,5%; ОШ=0,1; 95%ДИ 0,02-1,01; $p=0,02$), и более 3500 г (12,3%; ОШ=2; 95%ДИ 0,98-3,92; $p=0,05$), в состоянии асфиксии (15,8%), с энцефалопатией (37,7%), чаще находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии по сравнению с группой контроля.

Средние показатели роста, перцентилей роста и Z-критерия детей и подростков с гипертиреозом имели значимые различия при сравнении с контрольной группой, свидетельствующие о тенденции к быстрому линейному росту и дефициту веса (у 23,3% (34) детей выявлено истощение, у 44,5% (65) - легкая недостаточность питания). ИМТ детей с ТТ как в абсолютных значениях, так и в перцентилях и z-критерии имел прямую достоверную умеренную связь с максимальной убылью массы тела в неонатальный период: $r=0,3$, $p<0,05$; $r=0,3$, $p<0,05$ и $r=0,4$, $p<0,01$ соответственно. У детей с ТТ выявлена прямая значимая корреляция слабой

силы была между ВAZ и уровнем кальция ($r=0,2$, $p<0,05$); средней силы между WAZ и витамином D ($r=0,3$, $p<0,05$), а также уровнем фосфора в сыворотке крови ($r=0,4$, $p<0,05$), уровнем остеокальцина и HAZ ($r=0,3$, $p<0,05$), перцентилиями веса и уровнем b-CrossLaps ($r=0,5$, $p<0,05$). Достоверная обратная корреляционная связь выявлена между ИМТ и уровнем остеокальцина ($r=-0,2$, $p<0,05$) и между длительностью протекания гипертиреоза и HAZ ($r=-0,174$, $p=0,04$), а также прямая связь между показателями роста, веса и ИМТ с МПК тела и его Z-score, МПК поясничных позвонков L1-L4 и Z-score L1-L4, а также с площадью поверхности тела (ППТ) (r от 0,3 до 0,57, $p<0,01$).

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

Болезнь Грейвса была ассоциирована с коморбидной патологией в виде сахарного диабета 1 типа у 2,8% (6) детей в виде аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 3-го типа; эти дети и подростки, помимо тиреостатической терапии, также получали базис-болусную инсулинотерапию под контролем гликемии. У детей с ТТ корреляционный анализ показал, что витамин D имел значимую отрицательную корреляционную связь с уровнем гликемии ($r=-0,27$, $p=0,02$).

В группе детей с ТТ в 95% случаях диагностировался зоб II степени, преобладал ТТ средней степени (80%), у 20,7% отмечался узловый/многоузловой зоб, и у 3,3% из них выявлен дифференцированный рак щитовидной железы (РЩЖ). Ультразвуковая картина измененной структуры ЩЖ, характерная для ауто-иммунного тиреоидита, выявлена у 2,1% (2) детей в группе контроля, тогда как среди детей с гипертиреозом данный показатель составил 63,4% (135) (ОШ=82,2; 95%ДИ 19,7-342,8; $p<0,001$). Объем ЩЖ у детей с гипертиреозом в среднем был в 7,5 раз больше, чем в группе контроля ($24,6\pm 15,6$ мл против $3,3\pm 2,9$ мл, $p<0,001$).

Показатели тиреоидного статуса детей с болезнью Грейвса свидетельствовали о явном тиреотоксикозе и имели достоверную разницу с группой контроля по всем показателям. Средние уровни тиреоидных антител у детей с гипертиреозом свидетельствовали о выраженном аутоиммунном процессе: средние значения АТ-ТПО у детей с гипертиреозом были в 28,1 раз, АТ-рТТГ – в 63,8 раз выше аналогичных показателей группы контроля. При этом у 80,1% (117) детей с гипертиреозом уровень АТ-ТПО был более 100 МЕ/мл, у 32,2% (47) выявлен наивысший порог определения уровня антител к рецепторам ТТГ (40 МЕ/л), свидетельствующий о выраженной иммунной агрессии тиреотоксикоза.

В группе детей и подростков с ТТ медиана ТТГ составила 0,006 [0,001-0,15] мМЕ/мл, свТ3 – 18,6 [1,5-40] нг/дл, свТ4 6,7 [1,7-24,4] нг/дл, АТ-ТПО –

303,6 [5,7-1600] МЕ/мл, АТ-рТТГ 27,4 [0,12-40] МЕ/мл. Медиана ТТГ у детей без патологии ЩЖ составила 2,32 [0,8-4,3] мМЕ/мл, свТ3 – 2,95 [1,2-5,0] нг/дл, свТ4 – 1,3 [0,9-2,0] нг/дл, АТ-ТПО – 12,0 [1,2-29,1] МЕ/мл, АТ-рТТГ 0,34 [0,02-1,05] МЕ/мл. В группе с ювенильным ТТ наиболее часто отмечалось повышение значений свТ3 (54,8%) и свТ4 (86,3%) в сыворотке крови в 3 и более раз, что предполагает более тяжелое течение тиреотоксикоза у детей, проживающих в йоддефицитном регионе.

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

У 7 (3,3%) детей и подростков диагностированы дифференцированные виды РЩЖ, у троих – папиллярный РЩЖ (ПРЩЖ), у четверых – фолликулярный (ФРЩЖ), из них 4 (1,9%) проведена радиоiodтерапия. 25,8% (55) детей на фоне терапии ТСП проведена тиреоидэктомия с дальнейшим назначением Левотироксина натрия.

При гипертиреозе у детей выявлена достоверная корреляционная связь показателей ТТГ и АТ-рТТГ с витамином D ($r=0,28$, $p=0,001$ и $r=0,40$, $p<0,001$, соответственно) (Рисунок 1).

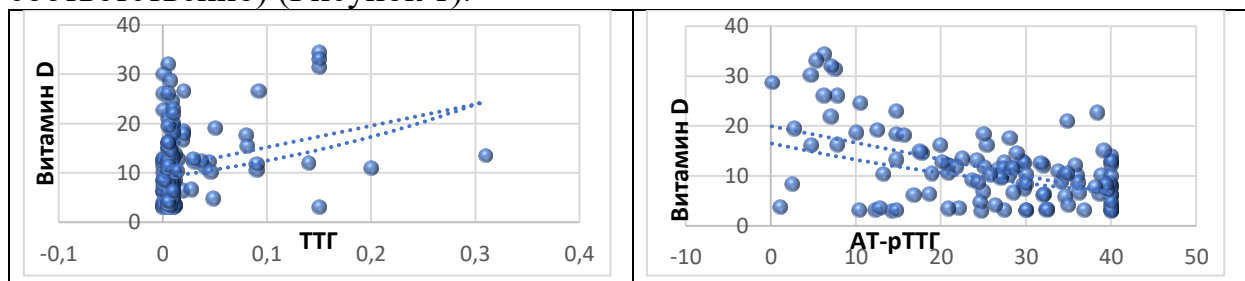


Рисунок 1. Корреляционная связь показателей ТТГ и АТ-рТТГ с витамином D

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

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

Средний балл уровня психомоторного развития (ПМР), определяемого с 7 дня жизни методом Журба-Мастюковой, у новорожденных с ТНТ был значимо на 6,3 балла ниже, чем у здоровых, у 29,4%(5) диагностирована задержка психомоторных функций (Таблица 1). В группе с ТНТ родилось

достоверно меньше детей с нормальным ПМР.

Таблица 1

Уровень психомоторного развития новорожденных с ТНТ

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

У новорожденных с гипертиреозом диагностировались нарушения костного метаболизма, выраженные в ускоренном остеообразовании с симптомами недостаточной минерализации костной ткани, очагами остеомалации костей (Таблица 2).

Таблица 2

Показатели костной системы новорожденных с ТНТ

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

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



Рисунок 2. Алгоритм диагностики и ведения новорожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

В группе новорожденных с ТТ наблюдались патологии созревания костной ткани: по одному случаю (5,88%) врожденного вывиха бедра,

расщелины верхней губы и твердого неба III степени, краниостеноза, полисиндактилии, по 3(17,65%) случая врожденной дисплазии тазобедренного сустава, и 7 (41,18%) случаев врожденного рахита.

На основании полученных результатов нами разработан алгоритм диагностики и ведения новорожденных с ТНТ, получен Патент на изобретение IAP 05686 «Способ коррекции здоровья новорожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы» (2018) (Рисунок 2).

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

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

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

По результатам проведенной DXA масса костной ткани у детей с ТТ оказалась в среднем на 42,1% меньше, чем у детей группы контроля ($1,9\pm 0,4\%$ против $2,7\pm 0,3\%$; $p<0,001$; 1,9 [1,5; 2,9] против 2,8 [2,0; 3,1] соответственно). Показатели минеральной плотности кости (МПК) и Z-критерия шейки бедренной кости (ШБК) справа и слева, поясничных позвонков (L1-L4) и всего тела достоверно отличались между группами – ниже в группе с БГ. Наиболее низкая МПКТ выявлена у детей с ТТ в total body – $0,591\pm 0,173$ г/см³ и в поясничном отделе позвоночника (spine L1-L4) – $0,601\pm 0,170$ г/см³. В

контрольной группе у 1 (1%) ребенка (16 лет) диагностировано снижение костной массы по сравнению с возрастной нормой по Z-критерию всего тела, тогда как в группе с ТТ данное нарушение выявлялось в 45,2 раза чаще (ОШ=83,7; 95%ДИ 11,4-616,5; $p \leq 0,001$). Кроме того, у 28,1% детей с ТТ выявлено выраженное снижение костной массы ($Z\text{-total} < 2,5$), ОШ=37,5 (95%ДИ 5,1-277,8), $p \leq 0,001$.

Медианы Z-критериев ШБК справа и слева (-2,3 [-3,5; 3] и -2 [-4,3-3,3] соответственно), поясничных позвонков L1-L5 (-1,8 [-6,1; 2,0]) и тела в целом (-2,2 [-5,5; 0,9]) в группе детей и подростков с ТТ оказались достоверно ниже контрольных значений (1,5 [-2,3; 3,5], 1,5 [-2,2; 4,3], 1,9 [-2,4; 3,5], 1,4 [-3,0; 4,3] соответственно), $p \leq 0,001$.

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

Корреляционный анализ показал, что у девочек с ТТ менархе имело прямую значимую корреляцию с уровнем витамина D ($r=0,3$, $p=0,003$), и значимую отрицательную – с остеокальцином ($r=-0,39$, $p=0,003$) и b-CrossLaps ($r=-0,36$, $p=0,017$). Степень оценки полового развития по Таннеру также имела прямую достоверную корреляцию с BMD total body ($r=0,24$, $p=0,04$). Чем выше был уровень ТТГ у детей с ТТ, тем выше витамин D ($r=0,28$, $p=0,001$), кальций ($r=0,22$, $p=0,01$), BMD total body ($r=0,25$, $p=0,04$), и ниже ПТГ ($r=-0,27$, $p=0,003$). В этой же группе детей уровень АТ-ТПО имел значимую обратную связь с уровнем кальция ($r=-0,28$, $p=0,002$), а уровень АТ-рТТГ – с витамином D ($r=-0,40$, $p < 0,001$). В этом случае мы можем предполагать, что чем ниже уровень витамина D, там сильнее аутоиммунная стимуляция ЩЖ; кроме того, более выраженная аутоиммунная агрессия вызывает более тяжелую гипокальциемию и снижение МПК у детей с ТТ.

С использованием пакетов статистического программного обеспечения «SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, США) проведен ROC-анализ маркеров костного метаболизма и кальцитропных гормонов детей с ТТ и группы контроля для каждого тестируемого диагностического критерия. Уровни витамина D, ПТГ, кальция и фосфора, в выбранном направлении по убыванию, имели статистически значимые отрицательные модели соотношения с группой контроля. ROC-анализ с направлением расчетов проверки по возрастанию остеокальцина, b-CrossLaps и ЩФ при выведении ROC-кривой расценивался как истинно положительный классификатор. Многофакторный анализ площадей под ROC-кривыми витамина D, кальция, фосфора, а также остеокальцина, b-CrossLaps и ЩФ у детей с ТТ и группы контроля оказались достоверно высокими, в каждом случае AUC (Area Under the Curve) был выше 0,8 (Таблица 3). При этом ПТГ имел недостоверное значение AUC=0,5, что свидетельствует о невозможности выявления его значимости при ТТ у детей и подростков.

Таблица 3

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

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Витамин D	0,956	0,013	0,000	0,930	0,983
Кальций	0,960	0,017	0,000	0,927	0,993
Фосфор	0,874	0,026	0,000	0,823	0,926
ПТГ	0,534	0,045	0,449	0,446	0,622
Остеокальцин	0,867	0,041	0,000	0,786	0,948
b-CrossLaps	0,807	0,048	0,000	0,714	0,901

Расчет точек отсечения (cut-off value), чувствительности и специфичности предлагаемой модели влияния ТТ на костный метаболизм (Таблице 4) показал, что уровни ТТГ, тиреоидных гормонов и антител, свидетельствующие об аутоиммунном эндогенном гипертиреозе, а также витамина D, остеокальцина и b-CrossLaps имели достоверную (<0,0001 для каждого показателя) высокую чувствительность и специфичность.

Таблица 4

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

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

Также мы вычислили ROC-кривые соотношения МПК тела, поясничных позвонков и шейки бедренной кости справа и слева у детей с ТТ и группы контроля. Прогностическая ценность модели влияния тиреотоксикоза на МПК расценивается как высоко эффективная, все полученные AUC площади под кривыми >0.8 (Таблица 5).

Таблица 5

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

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

В пятой главе диссертации «Влияние тиреотоксикоза у детей на психоэмоциональный и интеллектуальный статусы» выявлено, что среди детей и подростков с ТТ наиболее частыми проявлениями эмоциональных нарушений были раздражительность (95,2%), повышенная утомляемость (98,4%), нарушения сна (84,1%), плохая успеваемость (81%), чувство беспокойства и страха (77,8%). Чувство страха было больше характерно для младшей возрастной группы (73,1% (19) против 32,5% (39)). Однако эмоциональная лабильность, суетливость, повышенная тревожность и агрессивность чаще отмечались у подростков (85% (102) против 57,7% (15)). Интеллектуальные нарушения также оказались более характерными для подростков, которые отмечали снижение памяти, концентрации и нарушения внимания, плохую успеваемость – 95% (114).

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

По результатам проведенного теста Ч.Д.Спилберга (Ch.D.Spielberger) в модификации А.Д.Андреевой (STPI - State Trait Personal Inventory) выявлено, что в группе ТТ преобладали детей с высоким уровнем тревоги, и количество таковых было в 11,3 раза больше, по сравнению с детьми без патологии ЩЖ. Наличие ТТ у детей и подростков увеличивал риск развития высокой степени тревожности в 26,7 раз (95%ДИ 10,2-69,5; $p<0,001$), в 9,5 раз – высокого уровня негативных эмоциональных переживаний и гнева (ОШ=17,9; 95%ДИ 6,9-46,6; $p<0,001$) и снижал степень высокой познавательной активности в 4 раза (ОШ=0,04; 95%ДИ 0,02-2,09; $p<0,001$).

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

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

корреляция выявлена и с уровнем ТТГ: $r=0,29$, $p=0,03$.

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

ROC-анализ градационных уровней витамина D и остеокальцина по отношению к снижению BMD различных точек теста DXA у детей с ТТ показал, что уровни остеокальцина >100 нг/мл (AUC=0,60-0,65) и витамина D <20 нг/мл (AUC=0,64-0,70) являются достоверной «хорошей» моделью в качестве диагностического критерия для оценки риска снижения BMD.

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

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

Аналогично в этой главе описаны проведенные ROC-анализ и интегральная оценка предикторов снижения интеллекта у детей и подростков с ТТ: наибольший прогностический коэффициент имели эндокринная энцефалопатия (RR=7,7; EF=87%), эндокринная офтальмопатия (RR=6,2; EF=83,8%), АТ-рТТГ (RR=6,0; EF=83,2%) и РЦЖ (RR=4,3; EF=77%), а также показатели тиреотоксикоза (свТ3, длительность и тяжесть ТТ, узловый зоб), ИМТ, место жительства, психоэмоциональный статус (тревожность, негативные эмоции).

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

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

В седьмой главе диссертации «Эффективность лечения гипертиреоза и его осложнений у детей и подростков» с применением ROC-анализа и интегральной оценки проанализированы факторы хирургического лечения и на их основе созданы прогностические персонифицированные критерии, которые позволят своевременно минимизировать риски развития осложнений ТТ, адекватно провести превентивные мероприятия и сократить финансовые затраты. Наибольшим прогностическим коэффициентом выбора тиреоидэктомии обладают коэффициент интеллекта ниже среднего (RR=3,8; EF=73,3%), длительность тиреотоксикоза более 36 месяцев (RR=3,1; EF=67,9), уровень АТ-рТТГ>30 МЕ (RR=2,1; EF=53,4%), РЦЖ (RR=1,9; EF=46,2%), тяжелый ТТ (RR=1,7; EF=41,7%), ИМТ выше и ниже возрастной нормы (RR=1,7; EF=41,5%), многоузловой зоб (RR=1,5; EF=34,5%), недостаточность витамина D (RR=1,5; EF=33,3%), остеокальцин>100нг/мл (RR=1,7; EF=40,6%).

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

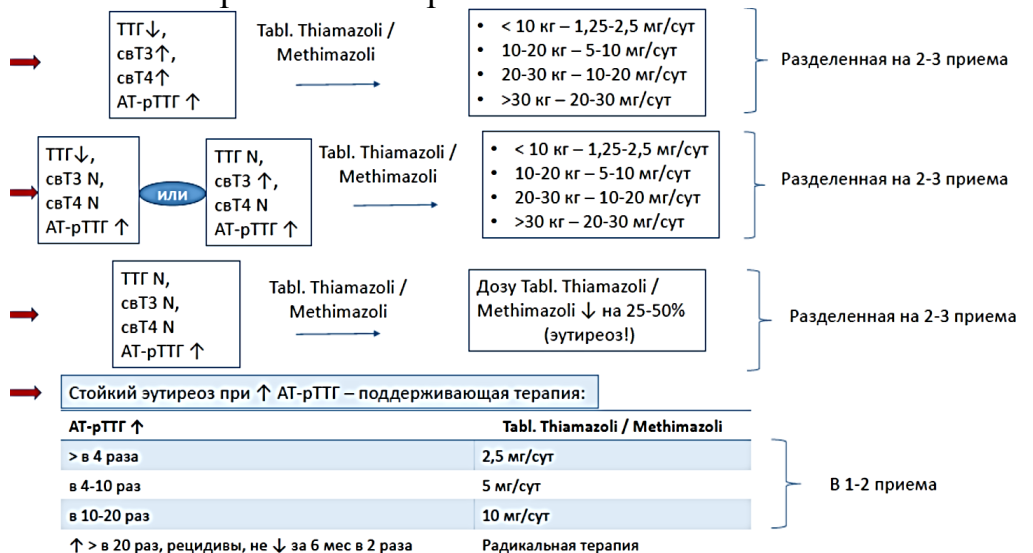


Рисунок 3. Алгоритм ведение гипертиреоза у детей и подростков

Разработан алгоритм консервативного лечения детей с гипертиреозом с целью максимально быстрого достижение стойкого эутиреоидного состояния и длительной ремиссии при минимальных побочных эффектах, а также предупреждение / коррекция развившихся осложнений (Рисунок 3). Объем консервативного лечения, дозу тиреостатических препаратов определяли индивидуально с учетом возраста и веса ребенка, степени тяжести тиреотоксикоза, уровня АТ-рТТГ. Определена доза поддерживающей терапии АТП.

Разработка тактика ведения детей с ТТ при снижении МПК в зависимости от значений витамина D, остеокальцина, Z-критериев рентген-денситометрии, которую рекомендуем проводить при уровнях в сыворотке крови витамина D <20нг/мл и остеокальцина >100нг/мл (рисунок 4).

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



Рисунок 4. Алгоритм диагностики и ведения нарушений костного метаболизма у детей с ТТ

На основании статистического анализа и проведенной интегральной оценки математического прогнозирования риска снижения МПК и коэффициента IQ, разработана прогностическая матрица в виде программы для ЭВМ (Рис. 5-6), применив которую, можно оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия при ТТ у детей. Обзор научных работ не выявил аналогов разработанной нами программе.

Выбор расчёта: Только МПК МПК + интеллект

Фамилия Имя пациента: Бахромова Л.И.

СБРОС Выход

b-Cross <input type="radio"/> менее 0,5 <input type="radio"/> 0,5-0,8 <input checked="" type="radio"/> 0,8-1,0 <input type="radio"/> более 1,0	Z-score L1-L4 <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	Z-score ШБК справа <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	ИМТ <input checked="" type="radio"/> ожирение - SDS +2 и более <input type="radio"/> избыток массы тела SDS -от +1 до +2 <input type="radio"/> норма SDS от -1 до +1 <input type="radio"/> легкая недостаточность питания SDS от -1 до -2 <input type="radio"/> недостаточность питания или истощение SDS менее -2	Позн активность <input checked="" type="radio"/> 10-22 балл <input type="radio"/> 23-28 балл <input type="radio"/> 29-40 балл	св Т3 <input type="radio"/> до 10,4 <input checked="" type="radio"/> 10,4-15,6 <input type="radio"/> более 15,6	Ст. тяжести ТТ <input type="radio"/> лёгкая <input checked="" type="radio"/> средняя <input type="radio"/> тяжёлая
IQ <input type="radio"/> 5-24 <input checked="" type="radio"/> 25-74 <input type="radio"/> 75-95 <input type="radio"/> более 95	Z-score ШБК слева <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	АИТ на УЗИ <input checked="" type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	Остеокальцин <input type="radio"/> до 50 <input checked="" type="radio"/> 85-100 <input type="radio"/> 10-20 <input type="radio"/> более 100 <input type="radio"/> 20-30 <input type="radio"/> более 30	ПТТГ <input type="radio"/> норма <input checked="" type="radio"/> менее 15 <input type="radio"/> более 65	св Т4 <input type="radio"/> 1,8 - 3,6 <input checked="" type="radio"/> 3,6 -5,4 <input type="radio"/> более 5,4	Тревожность <input type="radio"/> 10-16 балл <input type="radio"/> 17-24 балл <input checked="" type="radio"/> 25-40 балл
Z-score body <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	Витамин D <input type="radio"/> норма <input type="radio"/> 30-20 <input checked="" type="radio"/> 20-10 <input type="radio"/> менее 10	АТ-рТТГ <input type="radio"/> до 10 <input type="radio"/> 10-20 <input type="radio"/> 20-30 <input checked="" type="radio"/> более 30	АТ-ТПО <input checked="" type="radio"/> 35-100 <input type="radio"/> более 100	Фосфор <input checked="" type="radio"/> норма <input type="radio"/> менее 1,25 <input type="radio"/> более 2,5	Кальций <input type="radio"/> норма <input checked="" type="radio"/> менее 2,1	РЙТ <input type="radio"/> да <input checked="" type="radio"/> нет

Балл МПК: 71,3 **Высокий**

Достижение эутиреоза. Контроль Витамина D, b-CrossLaps, Остеокальцин в сыворотке крови, DXA с определением Z-критерия. Ежедневное употребление молочных продуктов. Программы физических упражнений, с включением силовых и нагрузочных упражнений, а также упражнений на гибкость, координацию движений и равновесие. Препараты Кальция карбонат/цитрат в дозировке 1000-1500 мг/сут. Витамин D 3000 - 5000 ME/сут 6 недель с переходом на поддерживающую дозу 1000 ME/сут.

Рисунок 5. Скриншот разработанной прогностической матрицы для расчета риска снижения минеральной плотности кости у детей с тиреотоксикозом

Выбор расчёта: Только МПК МПК + интеллект

Фамилия Имя пациента: Саидов Бахром

СБРОС Выход

b-Cross <input type="radio"/> менее 0,5 <input type="radio"/> 0,5-0,8 <input checked="" type="radio"/> 0,8-1,0 <input type="radio"/> более 1,0	Z-score L1-L4 <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	Z-score ШБК справа <input type="radio"/> до -1 <input checked="" type="radio"/> -1 -2 <input type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	ИМТ <input type="radio"/> ожирение - SDS +2 и более <input type="radio"/> избыток массы тела SDS -от +1 до +2 <input type="radio"/> норма SDS от -1 до +1 <input type="radio"/> легкая недостаточность питания SDS от -1 до -2 <input checked="" type="radio"/> недостаточность питания или истощение SDS менее -2	Позн активность <input checked="" type="radio"/> 10-22 балл <input type="radio"/> 23-28 балл <input type="radio"/> 29-40 балл	св Т3 <input type="radio"/> до 10,4 <input checked="" type="radio"/> 10,4-15,6 <input type="radio"/> более 15,6	Ст. тяжести ТТ <input type="radio"/> лёгкая <input checked="" type="radio"/> средняя <input type="radio"/> тяжёлая
IQ <input type="radio"/> 5-24 <input checked="" type="radio"/> 25-74 <input type="radio"/> 75-95 <input type="radio"/> более 95	Z-score ШБК слева <input type="radio"/> до -1 <input checked="" type="radio"/> -1 -2 <input type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	АИТ на УЗИ <input checked="" type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	Остеокальцин <input type="radio"/> до 50 <input type="radio"/> 85-100 <input type="radio"/> 10-20 <input type="radio"/> более 100 <input type="radio"/> 20-30 <input type="radio"/> более 30	ПТТГ <input type="radio"/> норма <input checked="" type="radio"/> менее 15 <input type="radio"/> более 65	св Т4 <input type="radio"/> 1,8 - 3,6 <input checked="" type="radio"/> 3,6 -5,4 <input type="radio"/> более 5,4	Длительность <input type="radio"/> менее 3 мес <input checked="" type="radio"/> 3-36 мес <input type="radio"/> более 36 мес
Z-score body <input type="radio"/> до -1 <input type="radio"/> -1 -2 <input checked="" type="radio"/> -2 -2,5 <input type="radio"/> менее -2,5	Витамин D <input type="radio"/> норма <input type="radio"/> 30-20 <input checked="" type="radio"/> 20-10 <input type="radio"/> менее 10	АТ-рТТГ <input type="radio"/> до 10 <input type="radio"/> 10-20 <input type="radio"/> 20-30 <input checked="" type="radio"/> более 30	АТ-ТПО <input checked="" type="radio"/> 35-100 <input type="radio"/> более 100	Фосфор <input checked="" type="radio"/> норма <input type="radio"/> менее 1,25 <input type="radio"/> более 2,5	Тревожность <input type="radio"/> 10-16 балл <input type="radio"/> 17-24 балл <input checked="" type="radio"/> 25-40 балл	Лимфоциты <input type="radio"/> да <input checked="" type="radio"/> нет
		АТ-ТТГ <input checked="" type="radio"/> 10-16 балл <input type="radio"/> более 100	Негативные эмоции <input type="radio"/> 10-16 балл <input type="radio"/> 17-25 балл <input type="radio"/> 26-40 балл	РЙТ <input type="radio"/> да <input checked="" type="radio"/> нет	Кальций <input type="radio"/> норма <input checked="" type="radio"/> менее 2,1	Место жительства <input type="radio"/> город <input checked="" type="radio"/> село

Балл МПК: 60,7 **Внимание!**

Балл интеллекта: 105,1 **Высокий**

Достижение эутиреоза. Ограничение чрезмерных эмоциональных и физических нагрузок. Соблюдение режима сна, отдыха. Ежедневное употребление молочных продуктов. Физические упражнения с осевыми нагрузками. Контроль Витамин D, b-CrossLaps в сыворотке крови, DXA с определением Z-критерия. Препараты Кальция карбонат/цитрат в дозировке 500-1000 мг/сут в 2 приема. Витамин D 1000-3000 ME/сут 8-12 недель с переходом на поддерживающую дозу 500 ME/сут. Консультация психолога с проведением тестов STPI и Raven Progressive Matrices. Консультация невролога и психиатра. Немедикаментозная психотерапия в соответствии с возрастом: семейная, социальная, когнитивно-поведенческая терапия, арт-терапия, сказкотерапия, психоанализ, гештальт-терапия. Медикаментозная коррекция: седативные, анксиолитики, ноотропы, когнитивные препараты.

Рисунок 6. Скриншот разработанной прогностической матрицы для одномоментного расчета риска снижения минеральной плотности кости и уровня интеллекта у детей с тиреотоксикозом

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

После достижения стойкой ремиссии у детей с гипертиреозом, отмечалось значимое улучшение качества жизни, психоэмоционального состояния и ментальных функций. Диагностировано повышение средних

значений коэффициента интеллекта на 14,9 балл по сравнению с периодом манифестного гипертиреоза, количество правильных ответов увеличилось на 18% (в 1,4 раз).

ВЫВОДЫ

По результатам диссертации доктора наук (DSc) по теме «Клинико-метаболические и психологические особенности у детей и подростков с тиреотоксикозом: совершенствование методов диагностики и лечения», представлены следующие выводы:

1. Анамнез матери и особенности перинатального периода могут быть факторами риска развития гипертиреоза у детей, проживающих в условиях йоддефицита. Ювенильный гипертиреоз вызывает ускорение линейного роста и снижение массы тела, приводит к относительно позднему становлению пубертата (на 2 года позже); у 6,1% детей протекает в виде аутоиммунного полигландулярного синдрома 3 типа. В 3,3% случаях БГ у детей и подростков сопровождается дифференцированным РЩЖ, в 20,7% - узловым/многоузловым зобом, в 56,3% – эндокринной офтальмопатией.

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

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

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

5. ТТ у детей и подростков увеличивает риск развития высокой степени тревожности в 26,7 раз (95%ДИ 10,2-69,5; $p < 0,001$), гнева (ОШ=17,9; 95%ДИ

6,9-46,6; $p < 0,001$) и низкой познавательной активности ($OШ=0,04$; 95%ДИ 0,02-2,09; $p < 0,001$), приводя к снижению уровня интеллекта на 25 баллов по сравнению с детьми контрольной группы ($80,2 \pm 13,2$ балла против 105 ± 10 , $p < 0,001$). Имеется достоверная положительная связь витамина D и познавательной активности у детей с ТТ ($r=0,37$, $p=0,004$).

6. Наиболее значимые факторы риска снижения МПК: степень тяжести тиреотоксикоза ($RR=5,75$; $EF=82,6\%$), уровни АТ-рТТГ ($RR=3,13$; $EF=68\%$), витамина D ($RR=3,71$; $EF=73,1\%$), b-CrossLaps ($RR=2,51$; $EF=60,1\%$), остеокальцина ($RR=2,26$; $EF=52,7\%$), а также показатели психоинтеллектуального состояния (тревога ($RR=3,26$; $EF=69,3\%$), гнев ($RR=2,9$; $EF=65,6\%$), познавательная активность ($RR=2,25$; $EF=55,5\%$) и IQ ($RR=2,0$; $EF=50\%$)). Уровни остеокальцина >100 нг/мл ($AUC=0,60-0,65$) и витамина D <20 нг/мл ($AUC=0,64-0,70$) являются достоверной моделью в качестве диагностического критерия риска снижения МПК.

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

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

9. Наибольшим прогностическим коэффициентом тиреоидэктомии при тиреотоксикозе в детском возрасте обладают IQ ниже среднего ($RR=3,8$; $EF=73,3\%$), длительность тиреотоксикоза более 36 месяцев ($RR=3,1$; $EF=67,9$), уровень АТ-рТТГ >30 МЕ ($RR=2,1$; $EF=53,4\%$), РЦЖ ($RR=1,9$; $EF=46,2\%$), тяжелый ТТ ($RR=1,7$; $EF=41,7\%$), ИМТ выше и ниже возрастной нормы ($RR=1,7$; $EF=41,5\%$), многоузловой зоб ($RR=1,5$; $EF=34,5\%$), недостаточность витамина D ($RR=1,5$; $EF=33,3\%$), остеокальцин >100 нг/мл ($RR=1,7$; $EF=40,6\%$).

10. Разработан подробный алгоритм консервативного лечения детей с гипертиреозом с целью максимально быстрого достижение стойкого эутиреоидного состояния и длительной ремиссии при минимальных побочных эффектах, а также предупреждение / коррекция развившихся осложнений. Доказана эффективность комплексной терапии тиреотоксикоза у детей с включением психотерапии и коррекции метаболических нарушений. Диагностировано повышение коэффициента интеллекта на 14,9 балл по сравнению с периодом манифестного гипертиреоза.

**ONE TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER
ACADEMICIAN Y.Kh. TURAKULOV**

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

MURATOVA SHAKHLO TAKHIRZHANOVNA

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

14.00.03 - Endocrinology

14.00.09 - Pediatrics

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

TASHKENT – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Science (DSc) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under №B2020.2.DSc/Tib406.

Dissertation was carried out in Republican specialized scientific and practical medical center for endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulov.

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

Scientific consultant:

Alimov Anvar Valievich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Shamansurova Zulaiho Muralimjanovna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Shamansurova Elmira Amanullaevna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Atadjanova Muborak Masharipovna

Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Center for the development of professional qualification of medical workers

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2024, at _____ at the meeting of the of the one-time Scientific Council based on Scientific Council number DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent, Mizo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek str., 56. Tel.: (+99871) 262-27-02; fax: (+99871) 262-25-53; e-mail: info@endomarkaz.uz).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent, Mizo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek str., 56. Tel.: (+99871) 262-27-02; fax: (+99871) 262-25-53).

The dissertation abstract was sent to «____» _____ 2024

(registry of the mailing protocol No. _____ dated «____» _____ 2024)

F.F. Turaev

Chairman of the One-time Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

U.A. Mirsaidova

Scientific Secretary of the One-time Scientific Council for the Awarding of Scientific Degrees, Doctor of philosophy

Z.Y. Khalimova

Chairman of the Scientific Seminar under the One-time Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation (DSc))

The aim of the research: to determine of clinical, metabolic and psychological characteristics in children and adolescents with thyrotoxicosis; improvement of diagnostics and treatment methods.

The object of the research for the period from 2007 to 2022 were 230 children with thyrotoxicosis; the comparison group consisted of 119 relatively healthy children.

The scientific novelty of the study is as follows:

the presented work is the first comprehensive study in Uzbekistan, performed on a large sample of patients, of various aspects of the health of children with thyrotoxicosis; based on the data obtained, a diagnostic and treatment algorithm for the management of thyrotoxicosis in children and adolescents has been developed;

the features of bone metabolism were studied and diagnostic criteria for decreased bone mineral density in juvenile hyperthyroidism were developed, as well as an algorithm for the diagnosis and management of bone metabolism disorders in children and adolescents with GD;

the relationship between hyperthyroidism and psycho-intellectual disorders in children and adolescents was studied; predictors of the development of mental dysfunction in children with thyrotoxicosis have been identified; an algorithm for diagnosing and managing children and adolescents with psycho-emotional disorders has been developed;

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

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

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

a patent for a utility model "Method for diagnosing Graves' disease in children and adolescents" and a patent for the invention "Method of correcting the health of newborns from mothers with autoimmune thyroid diseases" were received;

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

tactics for choosing methods of conservative or surgical treatment based on predictors of thyroidectomy in hyperthyroidism in children and adolescents were proposed; for the first time in domestic practice, a diagnostic and treatment algorithm for antithyroid therapy for children and adolescents with Graves' disease has been developed;

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

Structure and volume of the thesis: The dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, a summary, references, and an appendix. The volume of the thesis is 198 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Муратова Ш.Т. «Болезнь Грейвса. Современные педиатрические аспекты». Монография. Ташкент, 2019 – 110с.
2. Исмаилов С.И., Муратова Ш.Т. Патент на изобретение IAP 05686 «Способ коррекции здоровья новорожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы» // Расмий ахборотнома. – 2018. - № 11. - С.39.
3. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Патент на полезную модель «Способ диагностики болезни Грейвса у детей и подростков» FAP 01613 // Расмий ахборотнома. - 2021. - № 5. - С.70.
4. Муратова Ш.Т. Влияние болезни Грейвса в период гестации на здоровье новорожденных / Инфекция, иммунитет, фармакология. – 2013 – №6 – С.24-26. (14.00.00; №15)
5. Муратова Ш.Т., Исмаилов С.И. Тиреотоксикоз и коэффициент интеллекта у детей подросткового возраста с тиреотоксикозом в условиях йоддефицита Республики Узбекистан // Педиатрия. – 2015. - №4. - С.50-53. (14.00.00; №16).
6. Muratova Sh.T., Ismailov S.I. Mental characteristics of teenagers with Graves' disease in Uzbekistan // European science review (Vienna). - № 7–8 (July–August) – 2015. – P.77-80. (14.00.00; №19)
7. Муратова Ш.Т., Исмаилов С.И. Влияние болезни Грейвса на психокогнитивное состояние детей и взрослых // Міжнародний ендокринологічний журнал. Украина. - 2015. - № 6(70), – С.86-90. (14.00.00; №, GIF 0,565)
8. Муратова Ш.Т., Исмаилов С.И. Результаты теста Равена у подростков с болезнью Грейвса в условиях тяжелого йоддефицита Республики Узбекистан // Педиатрия. – 2016. –№2. – С.48-51. (14.00.00; №16)
9. Muratova Sh.T. The anxious state in the adolescents with Graves' disease under conditions of iodine deficit // European science review. (Vienna) – 2016. – №. 7-8 – P. 104-107. (14.00.00; №19)
10. Муратова Ш.Т., Исмаилов С.И. Качество жизни детей и подростков с болезнью Грейвса // Eurasian Union of Scientists. (Россия) – 2016. - №9(30). – С.48-50. (РИНЦ)
11. Муратова Ш.Т. Клинико-гормональные особенности детей и подростков с болезнью Грейвса в условиях тяжелого йоддефицита Республики Узбекистан // The Way of Science. International scientific journal. (Россия) - 2017. - № 6 (40). – P.79-82. (GIF 0.543)
12. Муратова Ш.Т. Состояние костного метаболизма у детей и подростков с болезнью Грейвса // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2017. - №5- С.29-33. (14.00.00; №3).

13. Муратова Ш.Т. Психозендокринные нарушения у подростков с болезнью Грейвса // Міжнародний ендокринологічний журнал. Україна. – 2017. - №4(13). – С. 271-275. (14.00.00; №, GIF 0,565).

14. Муратова Ш.Т. Остеопороз как осложнение тиреотоксикоза. Педиатрические аспекты // Педиатрия. - 2018. – №2. – С.61-65. (14.00.00; №16)

15. Муратова Ш.Т. Исследование тиреотоксикоза у детей и подростков с помощью диагностического теста прогрессивных матриц Равена // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018. - №5. – С.15-19. (14.00.00; №3)

16. Муратова Ш.Т. Дефицит витамина D как потенциальный фактор развития болезни Грейвса у детей и подростков // Журнал клинической и теоретической медицины. - 2019. - №3. – С. 80-83. (14.00.00; №3)

17. Муратова Ш.Т. Ассоциативные связи уровня витамина D с болезнью Грейвса // Журнал клинической и теоретической медицины. - 2019. - №3. – С. 83-86. (14.00.00; №3)

18. Muratova Sh.T., Alimov A.V. Reference vitamin D and mineral bone density levels in children and adolescents of Tashkent // Journal of Biomedicine And Practice. – 2020. - SI-2. С.208-214 (14.00.00; №24)

19. Muratova Sh. Indicators of mineral density of bone tissue and levels of calciotropic hormones in children and adolescents with thyrotoxicosis // International Journal of Advanced Science and Technology. - Vol. 29 (No. 11s). – 2020. – P. 3168-3175. (Scopus <https://www.scopus.com/sourceid/21100829147>)

20. Muratova Sh.T. Features of bone metabolism in children with neonatal thyrotoxicosis // Узбекистон Тиббиёт Журнали. – 2020. - №3. – С.140-143. (14.00.00; №8)

21. Муратова Ш.Т. Клинические и тиреоидные аспекты у детей и подростков с гипертиреозом в условиях йоддефицита // Uzbek Medical Journal. - 2020. - SI 3. - P.71-76. (14.00.00; №, IF 5.19)

22. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Метаболические нарушения при гипертиреозе у детей и подростков в условиях йододефицита Республики Узбекистан // Проблемы биологии и медицины – 2021. - №1.1 (126). – С.202-205/ (14.00.00; №19)

23. Муратова Ш.Т. Диагностированные нарушения минеральной плотности костной ткани и уровней кальцитропных гормонов у детей с ювенильным гипертиреозом // Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 23-30. doi 10.15574/SP.2021.115.23, (14.00.00; №134; Scopus <https://www.scopus.com/sourceid/21101080102>)

24. Muratova Shakhlo. Changes in Bone Metabolism in Juvenile Hyperthyroidism // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2021; 11(6): 482-489. doi:10.5923/j.ajmms.20211106.05. (14.00.00; №2)

25. Муратова Ш.Т. Перинатальные анамнестические особенности детей с гипертиреозом, проживающих в условиях йоддефицита // Вестник врача. – 2022. – №3. – С.64-69. (14.00.00; №20)

26. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Ўзбекистон Республикасида тиреотоксикози бор болаларда хавотирлик даражасини аниқлашда А.Д.

Андреева томонидан модификациялашган Спилберг сўровномаси (STPI - State Trait Personal Inventory) ни қўллаш // Педиатрия. – 2023. – №1. – С.161-168. (14.00.00; №16)

II бўлим (II часть; II part)

27. Ashurova L.Z., Nugmanova L.B., Ubaidullaeva N.B., Ismailov S.I., Rakhmetova M., Muratova S.T. Effect of maternal free thyroxine (fT4) level on a neonatal condition // European Thyroid Symposium. Abstract book «The Thyroid and Brain». - Seville 2002. - P. 309.

28. Нугманова Л.Б., Ашурова Л.З., Муратова Ш.Т., Убайдуллаева Н.Б. Особенности течения беременности у женщин с диффузным токсическим зобом и состояние здоровья их новорожденных в условиях йоддефицита // VII Российский форум «Мать и дитя». - Москва, 2005. - С.21.

29. Ashurova L.Z., Muratova S.T., Nugmanova L.B. Thyroid status and psychomotor development in newborns from patients with the Graves' disease upon iodine deficiency in Uzbekistan. //13 Asia-Oceania congress of Endocrinology. Abstract book. - Tehran, 2006. – P. 88.

30. Нугманова Л.Б., Ашурова Л.З., Муратова Ш.Т. Показатели тиреоидного и психического статуса детей от беременных с диффузным токсическим зобом // Научно-практическая конференция «Современные проблемы биохимии и эндокринологии», с международным участием, посвященная 90-летию академика Я.Х. Туракулова. - Ташкент, 2006. - С.188.

31. Нугманова Л.Б., Ашурова Л.З., Муратова Ш.Т., Данилова Е.А. Транзиторный гипертиреоз новорожденных от леченных и нелеченных беременных с ДТЗ в условиях йоддефицита в Республике Узбекистан // IV Всероссийский тиреологический конгресс. - Москва, 2007. - С.11

32. Ashurova L.Z., Nugmanova L.B., Muratova S.T. Bone metabolism parameters in children with transitory hyperthyroidism // 47th Annual Meeting of the ESPE. Norm. Res. - Istanbul, 2008. - 70(1). - P. 236.

33. Нугманова Л.Б., Муратова Ш.Т. Анемия и гипербилирубинемия у новорожденных с транзиторным гипертиреозом от матерей с диффузно-токсическим зобом // Научно-практическая конференция «Клиническая иммунология, иммуно-генетико-междисциплинарные проблемы». - Ташкент, 2010г. - С.78.

34. Нугманова Л.Б., Муратова Ш.Т. Актуальность ранней компенсации диффузного токсического зоба у беременных // Журнал теоретической и клинической медицины. Спец. выпуск. - 2013. - С.37-39.

35. Исмаилов С.И., Муратова Ш.Т. Диффузный токсический зоб в период гестации: материнские и неонатальные аспекты. Методическое пособие, Ташкент, 2014. - 17 с.

36. Адаптированные клинические рекомендации и алгоритмы по тиреоидной патологии и СД 2 типа в Республике Узбекистан. Под редакцией проф.Исмаилова С.И. Ташкент – 2015. – 96с.

37. Муратова Ш.Т. Влияние тиреотоксикоза у подростков на интеллект // VII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». Сочи, Краснодарский край, Россия. 23–24 октября 2015 г. 109с.

38. Муратова Ш.Т., Исмаилов С.И. Влияние болезни Грейвса на психокогнитивное состояние детей и взрослых (обзор литературы) // Международный неврологический журнал (Украина). – 2016. - № 5 (83). – С. 167-171.

39. Muratova Sh. Thyrotoxicosis and psycho-emotional abnormalities in adolescents // Centro de Convenciones Internacional de Barcelona, el 59 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).18-20 Octubre 2017. ID 1407. Date 16-05-2017.

40. Клиническое руководство по эндокринологии. Под редакцией Исмаилова С.И. Ташкент. 2018. – 984с.

41. Муратова Ш.Т. Дефицит витамина D как потенциальный фактор развития диффузно-токсического зоба у детей. IV российский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи, 21-22 июня 2019. - С.44.

42. Алимов А.В., Муратова Ш.Т., Алиева А.В. Тиреоидология буйича клиник протоколлар. Шифокорлар учун кулланма. – Тошкент, 2019. - 49 с.

43. Муратова Ш.Т. Особенности клинического статуса детей с неонатальным тиреотоксикозом в Республике Узбекистан // Вестник ТМА. Специальный выпуск сборника материалов, посвященных научно-практической конференции «Сахарный диабет XXI века. Глобальные проблемы. Локальное решение. – 2019. – С.47-50.

44. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Уровень витамина D у детей и подростков с эндокринопатиями в Республике Узбекистан // Вестник ТМА. Специальный выпуск сборника материалов, посвященных научно-практической конференции «Сахарный диабет XXI века. Глобальные проблемы. Локальное решение. – 2019. – С.146-151.

45. Muratova Sh. Deficiency of vitamin D as a potential factor of the development of Graves' disease in children and adolescents // 47th Annual Meeting of the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes 2019. 27–29 November 2019, Cardiff, United Kingdom. – Endocrine Abstracts (2019) Vol 66. – P.84.

46. Алимов А.В., Муратова Ш.Т., Ходжаева С.Х., Убайдуллаева Н.Б. «Тиреоидологияни долзарб масалалари» мавзусида мавзули малака ошириш курси ўқув дастури. 2019

47. Муратова Ш.Т. "Референсные показатели костного метаболизма у детей и подростков в г.Ташкенте, Республики Узбекистан" // "Достижения и перспективы экспериментальной и клинической эндокринологии" (Девятнадцатые Данилевские чтения), Харьков, Украина, 27-28 февраля 2020 г. – С.124

48. Muratova Sh. T., Alimov A.V. Mineral density of bone tissue, parathyroid hormone and vitamin D in children and adolescents with thyrotoxicosis // 22nd

European Congress of Endocrinology e-ECE 2020. 5-9 September 2020, Endocrine Abstracts. – 2020. - Vol 70. - AEP193.

49. Muratova Sh. T. Mental health in children and adolescents with Graves' disease // 22nd European Congress of Endocrinology e-ECE 2020. 5-9 September 2020, Endocrine Abstracts. – 2020. - Vol 70A. - EP998.

50. Muratova Sh. T., Alimov A.V. Disorders of carbohydrate metabolism in hyperthyroidism in children and adolescent // 23rd European Congress of Endocrinology 22-26 May 2021, Endocrine Abstracts. – 2021. - Vol 73. - EP214

51. Муратова Ш.Т. База данных для учета тиреотоксикоза у детей и подросткоов. ВГУ20210001 // Расмий ахборотнома. - 2021. - № 4. — С.838

52. Муратова Ш.Т., Алимов А.В., Азимова Ш.Ш. Влияние анамнеза матери в период беременности на развитие гипертиреоза у детей, проживающих в условиях йоддефицита // Сборник тезисов молодых ученых II Всероссийского конгресса клинической медицины имени С.С. Зимницкого, 10-11 декабря 2021г. – 76с. (С.47).

53. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Влияние гипертиреоза в детской когорте на качество жизни // Центрально Азиатский эндокринологический журнал. – 2021. - №3. – С.27-33.

54. Muratova Sh., Alimov A., Azimova Sh. Influence of the mother's history during pregnancy on the development of hyperthyroidism in children living in conditions of iodine deficiency // 24th European Congress of Endocrinology 2022. 21 –24 May 2022, Milan, Italy. Endocrine Abstracts. May 2022 - Volume 81 - EP997.

55. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Результаты комплексного лечения болезни Грейвса у детей и подростков, проживающих в условиях йоддефицита // Центрально Азиатский эндокринологический журнал. – 2022. - №1. – 85-86.

56. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Способ диагностики психоэмоционального и интеллектуального состояния детей с тиреотоксикозом. Методические рекомендации. Ташкент. 2022. – 29с.

57. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. Способ диагностики снижения минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с тиреотоксикозом. Методические рекомендации. Ташкент. 2022. – 23с.

58. Muratova Sh. A case of follicular thyroid cancer in a girl with Graves' disease // 25th European Congress of Endocrinologists. 13-16 May, 2023. Istanbul Turkey – Poster presentations P.521.

Автореферат «_____» журнали
таҳририяида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 09 февраля 2024 года
Объем – 3,8 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 3217 - 2024. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

