На правах рукописи

ИВАННИКОВА ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ТИРЕОТОКСИКОЗА У ДЕТЕЙ

3.1.19. Эндокринология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Государственном научном центре Российской Федерации Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
Безлепкина Ольга Борисовна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Болотова Нина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Гринёва Елена Николаевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии, заведующая кафедрой эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомится в библиотеке и на сайте ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России - www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук — Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Тиреотоксикоз (гипертиреоз) — патологическое состояние, обусловленное повышенной секрецией гормонов щитовидной железы - тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). В Российской Федерации заболеваемость тиреотоксикозом у детей составляет 1,79-2,6 на 100 000 детей (по данным статистической формы №12), ежегодно впервые диагностируется 630-850 новых случаев заболевания. Распространенность заболевания в Российской Федерации составила 7,6-9,1 на 100 000 детского населения. Наиболее частой причиной развития тиреотоксикоза является ДТЗ.

У девочек ДТЗ встречается в 3,4 раза чаще, чем у мальчиков. [De Leo S et al., 2016]. В возрасте до 5 лет заболевание встречается в десять раз реже, при этом соотношение девочек и мальчиков составляет 1,4. Это соотношение заметно увеличивается с возрастом, особенно после 10 лет.

Существует три основных метода лечения диффузного токсического зоба: консервативное лечение тиреостатическими препаратами, при его неэффективности - хирургическое лечение или терапия радиоактивным йодом.

В педиатрической практике медикаментозное лечение остается терапией первой линии, длительность которой должна составлять не менее 2 лет, ремиссия наблюдается у 20-30 % детей. Хирургическое лечение обеспечивает высокую эффективность и быстрое излечение от гипертиреоза, однако, тотальная тиреоидэктомия сопряжена с определёнными рисками, включая развитие гипопаратиреоза, возникновение дисфункции голосовых связок. Этих недостатков лишена радиойодтерапия (РЙТ), однако эффект от нее наступает не сразу. Радиоактивный йод (смесь изотопов I^{130} и I^{131}) впервые начал применяться для лечения ДТЗ в середине XX века. Радиойодтерапия для лечения детей в западных странах применяется достаточно широко, в Российской Федерации же РЙТ - достаточно редкий метод радикального лечения. С целью оценки необходимой дозы I^{131} для проведения РЙТ проводится индивидуальное дозиметрическое планирование, что позволяет увеличить эффективность проведенной процедуры. Относительным противопоказанием к проведению радиойодтерапии является эндокринная офтальмопатия (ЭОП) и большой объем щитовидной железы, при котором имеется высокий риск повторного проведения РЙТ.

Визуализировать отек глазодвигательных мышц при выявленной эндокринной офтальмопатии, а также при отсутствии клинических проявлений активности ЭОП (CAS<3), позволяет проведение МРТ орбит.

Изучение преимуществ и недостатков методов радикального лечения диффузного токсического зоба у детей имеет огромное значение, в том числе для разработки алгоритма выбора метода лечения и мониторинга детей разных возрастных групп.

Цель работы.

Оценить эффективность и безопасность оперативного лечения и радиойодтерапии при синдроме тиреотоксикоза у детей.

Задачи исследования.

1. Определить структуру синдрома тиреотоксикоза у детей, направленных на радикальное лечение, проанализировать возрастные и гендерные особенности детей с тиреотоксикозом.
2. Определить главные факторы, влияющие на выбор метода радикального лечения при диффузном токсическом зобе у детей. Проанализировать частоту и характер нежелательных явлений при различных способах радикального лечения.

3. Изучить частоту встречаемости эндокринной офтальмопатии у детей с диффузным токсическим зобом, используя МР-визуализацию орбит.
4. Разработать алгоритм персонализированного выбора метода радикального лечения детей с синдромом тиреотоксикоза.

Научная новизна исследования.

Впервые в Российской Федерации на большой группе детей проведен сравнительный анализ различных методов лечения синдрома тиреотоксикоза. Доказано, что радиойодтерапия является эффективным и безопасным метод лечения диффузного токсического зоба у детей старше 8 лет - полная ремиссия заболевания достигнута у 93,6% пациентов после проведения первой процедуры и наступила в срок от 1 до 4 месяцев (Me 2,5 [1;4]). Риск рецидива тиреотоксикоза после радиойодтерапии (по данным ROC-анализа) возрастает при объеме щитовидной железы более 55 см^3.

Впервые проанализирована вероятность нежелательных явлений при проведении различных методов радикального лечения диффузного токсического зоба у детей, достоверно чаще нежелательные явления отмечалось после оперативного лечения, чем после радиойодтерапии (p=0,000072).

Впервые в Российской Федерации в качестве инструментального метода диагностики эндокринной офтальмопатии у детей применена МРТ орбит, что позволило диагностировать эндокринную офтальмопатию в низкоактивной стадии у 11% пациентов при отсутствии клинических проявлений.

Практическая значимость.

Определяющими факторами, влияющими на выбор метода радикального лечения при диффузном токсическом зобе у детей, являются: объем щитовидной железы и наличие узловых образований. Цитологическое исследование не всегда позволяет исключить злокачественность узла, в связи с чем всем пациентам с ДТЗ и узловыми образованиями рекомендовано оперативное лечение.

Проведение МРТ орбит позволяет визуализировать отек глазодвигательных мышц при отсутствии клинических проявлений активности ЭОП (CAS<3).

Разработанный алгоритм позволяет оптимизировать выбор метода радикального лечения при синдроме тиреотоксикоза у детей.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании данных литературы, сформулировал цель, задачи и дизайн диссертационной работы. Принимал непосредственное участие в клинической работе с пациентами, в организации проведения лабораторных и инструментальных исследований. Автор подготовил базу данных, систематизировал полученные данные, осуществил статистический анализ, подготовил публикации по теме диссертации.

Степень достоверности

Достоверность изложенных в настоящем исследовании положений, выводов и рекомендаций подтверждаются тщательным анализом научно-исследовательских работ по ДТЗ; согласованностью полученных результатов с зарубежными данными; применением методов исследования с доказанной эффективностью; проведением экспериментальных методов согласно стандартам и с современными средствами измерений; применением статистического анализа для обработки полученных данных

Апробация работы.

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 20 марта 2023 г. на межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии, детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты исследования доложены на городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» (г. Москва, 15.11.2021 г.), II Конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям «Персонализированный подход в детской эндокринологии» (г.Москва, 30.03.2022 г.) и Всероссийской онлайн конференции «Мультидисциплинарный взгляд на заболевания щитовидной железы и репродуктивной системы» (г.Москва, 22.05.2022 г.).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них в отечественных источниках – 6, в иностранных – 2. В журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, опубликовано 2 работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений. Список литературы представлен 194 источниками. Работа содержит 27 рисунков и 19 таблицу.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определяющими факторами для выбора метода радикального лечения при ДТЗ у детей являются: объем щитовидной железы и наличие узловых образований. Метод радиойодтерапии у детей с ДТЗ является эффективным и безопасным. При выборе метода радикального лечения детям с диффузным токсическим зобом при объеме щитовидной железы менее 55 см^3 рекомендовано проведение радиойодтерапии.
2. У пациентов с ДТЗ при отсутствии клинических проявлений активности ЭОП (CAS<3) с целью визуализации отека глазодвигательных мышц рекомендуется применение МРТ орбит.
3. Оперативное лечение является предпочтительным методом радикального лечения при токсическом узловом зобе.

Материалы и методы

Набор пациентов проходил в период с 2019 по 2021 гг., проанализирована архивная база данных пациентов с гипертиреозом, которым проведено радикальное лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее ЭНЦ), младше 18 лет в период с 2016 по 2019 годы. Способ формирования выборки – сплошной.

Дизайн исследования: сравнительное исследование с ретроспективным и проспективным компонентом.

Критерии включения: возраст от 0 до 18 лет, наличие тиреотоксикоза с проведением радикального лечения.

Критерии исключения: несогласие пациента и/или законного представителя на участие в исследовании.

Репрезентативность выборки обеспечивалась большим объемом обследованных пациентов с учетом распределения по возрасту и полу.

Всего в исследование было включено 199 детей с диагнозом «тиреотоксикоз» от 4,9 лет до 17,9 лет, медиана возраста детей на момент обследования составляла 14,3 [12,2;16,4] лет, медиана возраста диагностики тиреотоксикоза 11,0 [8,2;13,4] лет. Среди обследованных детей девочек было в 5 раз больше, чем мальчиков (167 девочек и 32 мальчика).

После обследования у 178 детей был диагностирован диффузный токсический зоб (151 девочка и 27 мальчиков) и у 21 - токсический узловой зоб (16 девочек и 5 мальчиков).

В дальнейшем, в зависимости от диагноза и проведенного метода лечения пациенты, направленные на радикальное лечение, были разделены на 2 группы:

1 группу составили дети с диффузным токсическим зобом (n=178):

- **Подгруппа 1 А**- дети, которым проведено оперативное лечение (n=79)
- **Подгруппа 1 Б** - дети, которым проведена радиойодтерапия (n=99)
- **Подгруппа 1 В** – мальчики, которым проведено радикальное лечение (n=27)
- **Подгруппа 1 Г** – девочки, которым проведено радикальное лечение (n=151)

2 группу составили дети с токсическим узловым зобом (n=21):

- **Подгруппа 1 А**- дети, которым проведено оперативное лечение (n=19)
- **Подгруппа 1 Б** - дети, которым проведена радиойодтерапия (n=2)
- **Подгруппа 2 В** – мальчики, которым проведено радикальное лечение (n=5)
- **Подгруппа 2 Г –** девочки, которым проведено радикальное лечение (n=16)

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все включенные в исследование пациенты обследовались по единой схеме, включающей стандартные методы обследования (сбор жалоб, данных анамнеза, клинико-лабораторное обследование) и специальные инструментальные методы обследования.

Стандартные методы обследования.

1. Сбор анамнеза жизни и заболевания, семейного анамнеза.
2. Возраст пациента с точностью до десятых рассчитывался с помощью программы Auxology Ver. 1.0 b17
3. Исследование гормонов в сыворотке крови проводилось в лаборатории гормонального анализа ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая лабораторией Никанкина Л.В.). Лабораторные исследования были выполнены на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе ARCHITECT i2000sr (ABBOTT). С целью сравнения лабораторных данных выполненных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и по месту жительства проводился пересчет уровней ТТГ, св.Т4 и св.Т3 в пмоль/л с помощью калькулятора пересчёта единиц измерения анализов: https://www.slimhauz.ru/stoimost/analizy/kalkulyator_analizov.

Ниже приведены референсные интервалы в зависимости от возраста, используемые в работе:

ТТГ (мМЕ/мл):	Т4св. (пмоль/л):	Т3св. (пмоль/л):
1-6 лет: 0,64-5,76 6-9 лет: 0,51-4,82 9-11 лет: 0,51-4,82 11-15 лет: 0,53-5,27 15-18 лет: 0,43-4,2	1-5 лет: 11,5-20,4 6-11 лет: 11,2-18,6 11-15 лет: 10,0-17,7 15-18 лет: 10,1-17,9	1-5 лет: 3,8-7,2 6-11 лет: 4,1-7,1 11-15 лет: 3,1-6,6 15-18 лет: 2,8-6,3

4. **Исследование АТрТТГ** в сыворотке крови проводилось в лаборатории гормонального анализа ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая лабораторией Никанкина Л.В.). Лабораторные исследования были выполнены радиорецепторным методом на анализаторе Codos. Референсные интервалы АТрТТГ (мкМЕ/мл): 0-1,75.

5. **УЗИ щитовидной железы** проводилось на аппарате Toshiba Aplio 500, линейным датчиком PLT-1204BX с диапазоном частот: 7-18 МГц. Исследование выполнялось в стандартном положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой и подложенным под плечи валиком. Сканирование щитовидной железы осуществлялось в В-режиме и с применением режима цветового допплеровского картирования (ЦДК). Производилось измерение трех размеров обеих долей ЩЖ (длина, ширина и передне-задний размер), объем ЩЖ вычислялся по формуле J. Brunn (1981 г.) [ширина правой доли (см) х длина правой доли (см) х толщина правой доли (см) + ширина левой доли (см) х длина левой доли (см) х толщина левой доли (см)] х 0,479. Оценивалась структура ЩЖ, степень эхогенности, васкуляризация, наличие узловых образований (заведующая отделением ультразвуковой диагностики – к.м.н. Т.В. Солдатова).

Специальные методы обследования.

6. **Магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит** была выполнена 73 пациентам, 146 глаз. МРТ проводилась на аппарате Optima MR450w 1.5 T (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, USA) с использованием головной 24-канальной радиочастотной катушки. Исследование пациентов выполнялось в положении лежа на спине, с закрытыми глазами. Использовались импульсные последовательности Т1-взвешенные изображения (ВИ), Т2-ВИ, Т2 с подавлением сигнала от жировой ткани (short tau inversion recovery, STIR). МРТ орбит выполнялась в стандартных плоскостях – аксиальной, корональной и сагиттальной с толщиной среза 3-4 мм. Аксиальная и сагиттальная плоскости выставлялись параллельно зрительным нервам, корональная плоскость выставлялась перпендикулярно зрительным нервам.

Стандартный протокол МРТ орбит включал: Т1-ВИ в аксиальной плоскости, Т2-ВИ в аксиальной плоскости, Т2-ВИ в корональной плоскости, Т2-STIR в корональной плоскости, Т2-ВИ в сагиттальной плоскости,

SIR рассчитывали на STIR-изображении при помощи программного обеспечения Synedra View Personal версия 1.1.0 (Австрия), врач лучевой диагностики Бабаева Д.М. Сигнальные характеристики от височной мышцы соответствующей стороны орбиты были выбраны в качестве стандарта благодаря ее структурному и анатомическому сходству с ЭОМ. Используя круговую и очерченную зону интереса данной программы, настраиваемую вручную меньшим диаметром по сравнению с размером исследуемой мышцы, получили максимальные, минимальные и средние значения SIR от медиальной прямой (МПМ), нижней прямой (НПМ), верхней прямой (ВПМ), латеральной прямой (ЛПМ) мышц, верхней косой

мышцы и обеих височных мышц. SIR определялось пропорциональным соотношением ИС от интересующей мышцы к ИС от прилегающей височной мышцы.

6. Сцинтиграфия щитовидной железы проводилась в отделе радионуклидной диагностики и терапии, осуществлялась на гамма-камерах ОФЭКТ Discovery NM630 и ОФЭКТ-КТ Discovery NM/CT670 (заведующий отделением радионуклидной диагностики - М.В. Дегтярев) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с применением 99mTc-пертехнетата. Необходимая для исследования дозировка радиофармпрепарата (РФП) рассчитывалась индивидуально с помощью карты доз (Dosage Card), разработанной Европейской ассоциацией ядерной медицины в [МБк] (https://www.eanm.org/content-anm/uploads/2017/01/EANM_Dosage_Card_040214.pdf). Статическая сцинтиграфия проводилась через 15–20 мин после внутривенного введения РФП в положении пациента лежа на спине, детектор гамма-камеры располагался максимально близко над шеей. Время исследования 10 мин. Затем врачом-радиологом на рабочей станции Xeleris (GE) проводилась интерпретация полученного изображения и расчёт индекса захвата 99mTc-пертехнетата ЩЖ.

7. Дозиметрическое планирование проводилось по назначению врача-радиолога на системе ОФЭКТ Discovery NM630 (медицинский физик - А.А. Трухин) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с введением трейсерной активности 131-йода, активностью от 5 до 10 МБк (Патент на изобретение № 2722568). Сцинтиграфия проводилась на 2 час в режиме «Всё тело» и 24 час «Статика». В рамках процедуры определялся индекс захвата 131-йода на 24 час после введения трейсерной активности [%], уточнялся объём долей щитовидной железы по сцинтиграфическим признакам по формуле 0,163 х (0,785 х ширина правой доли (см) х длина правой доли (см))^(3/2), рассчитывалась мощность поглощенной дозы в щитовидной железе на 24 час [Гр/ч] при введении планируемой терапевтической аблационной активности.

Сбор катамнестических данных проводился на основании разработанных анкет с вопросами для оценки длительности нежелательных явлений, развившихся после радикального лечения, доз заместительной терапии, течения ЭОП, которые были разосланы всем 199 пациентам. Письменные ответы были получены от 70 пациентов (35,2%). Получение информации от оставшихся пациентов осуществлялось путем телефонного опроса с последующим заполнением анкет. Таким образом, катамнестические данные были получены от 186 пациентов (93,5%).

Хирургическое лечение проводилось в детском хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением Бровин Д.Н.). Пациентам с ДТЗ проводилась тиреоидэктомия, за исключением случаев, когда во время оперативного лечения был выявлен парез возвратного гортанного нерва, тогда была проведена гемитиреоидэктомия (n=3). Оперативное лечение под контролем нейромониторинга проведено 51 пациенту с ДТЗ. При ТУЗ всем пациентам проводилась гемитиреоидэктомия.

Радиойдтерапия проводилась в блоке «Активных палат» отдела радионуклидной диагностики и терапии. Лечению предшествовал консилиум с целью назначения терапевтической активности с участием врачей-радиологов, врачей-детских эндокринологов, врачей-онкологов, медицинских физиков. Во внимание принимались анамнез заболевания, гормональный профиль пациента, индекс захвата 131-йода, удельный индекс захвата 99mTc-пертехнетата, реакция на снижение дозировки тиреостатика, наличие ЭОП, наличие противопоказаний к лечению.

Назначенная активность I^{131} вводилась перорально как в жидком, так и в инкапсулированном виде, в зависимости от желания пациента, погрешность фасовки составляет 4,2%. Питание в стационаре состояло из лечебного стола с минимальным содержанием йода.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2010, PSPP и статистического пакета STATISTICA (StatSoft, США). При анализе данных использовались следующие параметры изучаемых признаков: для описания количественных признаков – медиана [Me], нижний и верхний квартили [Q1; Q3]; для описания качественных признаков – абсолютные и относительные частоты (n, %).

Для сравнения групп использовались метод Краскела-Уоллиса и критерий Манна-Уитни (для количественных признаков), точный критерий Фишера и Хи-квадрат (для качественных признаков). Пороговым уровнем статистической значимости p считали 0,05, в случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%). Доверительный интервал для биноминальных пропорций (частот) рассчитывался методом Агрести – Коулла. Доверительные интервалы (95% ДИ) представлены в виде интервала частот (%;%).

Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена. Для всех статистических методов значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Для оценки риска неэффективности РЙТ в зависимости от объема щитовидной железы использовалось построение ROC-кривой в программе PSPP.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всего в исследование включено 199 пациентов, направленных в Институт детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с диагнозом «тиреотоксикоз» для проведения радикального лечения.

Медиана возраста детей составляла 14,3 лет [12,2;16,4] (от 4,9 лет до 17,9 лет), среди пациентов превалировали девочки (167/32). Возраст манифестации заболевания не различался в зависимости от пола. В таблице №1 представлены основные характеристики детей, включенных в исследование, ни по одному из анализируемых показателей достоверных различий в зависимости от пола получено не было.

После обследования и дифференциальной диагностики у 89,4% детей (n=178) был диагностирован диффузный токсический зоб (151 девочка и 27 мальчиков), а у 10,6% детей (n=21) – токсический узловой зоб (16 девочек и 5 мальчиков).

Дифференциальная диагностика включала в себя данные УЗИ, уровень антител к рецептору ТТГ. У пациентов с отрицательным титром АТрТТГ и наличием узлового образования проводилась сцинтиграфия щитовидной железы.

Пациенты с ТУЗ на момент постановки диагноза были статистически значимо старше детей с ДТЗ (13,4 лет [11,5;14,7] против 9,7 лет [5,8; 12,9], p=0,000015), возраст же радикального лечения статистически значимо не различался. Уровни ТТГ в дебюте заболевания у детей с ДТЗ и ТУЗ не различались, в отличие от уровней свободных T_3 и T_4, которые были статистически значимо выше у детей с ДТЗ.

Таблица №1

Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика детей с гипертиреозом

Показатель	**общая группа** (n=199)	**девочки** (n=167)	**мальчики** (n=32)	**p**
Возраст, лет				
манифестации гипертиреоза, лет	10,8 [8,2;13,4]	11,0 [8,2;13,3]	10,5 [8,2;13,7]	0,94
постановки диагноза, лет	11,0 [8,2;13,4]	10,5 [7,9;13,2]	10,5 [9,1;13,3]	0,98
Показатели в дебюте заболевания				
Объем ЩЖ, $см^3$	18,2 [12,3;29,2]	20,0 [12,7;28,7]	14,4 [7,3;32,0]	0,107
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,003;0,03]	0,01 [0,003;0,03]	0,02 [0,005;0,04]	0,391
Уровень св. T_4, пмоль/л	43,0 [29,0;55,2]	41,9 [26,7;56,0]	45,9 [29,0;84,8]	0,279
Уровень св.T_3 , пмоль/л	20,7 [11,0;30,6]	13,9 [9,4;30,0]	16,4 [13,4;31,6]	0,413
Длительность медикаментозной терапии, лет	3,0 [1,7;4,4]	3,5 [2,1;4,9]	3,4 [1,9;6,3]	0,89
Данные на момент обследования в Центре				
Возраст, лет	14,3 [12,2;16,4]	14,3 [12,4;16,4]	15,1 [11,6;17,1]	0,743
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	0,02 [0,002;0,394]	0,06 [0,003;1,73]	0,03 [0,002;1,79]	0,654
Уровень св. T_4, пмоль/л	12,2 [9,7;15,3]	12,2 [9,5;16,8]	12,0 [10,5;15,0]	0,945
Уровень св.T_3 , пмоль/л	6,1 [5,3;7,1]	5,8 [4,5;8,2]	5,8 [5,0;7,2]	0,891
АТрТТГ, МЕ/мл	10,9 [7,2;20,9]	9,7 [3,1;23,2]	11,3 [4,3;20,1]	0,833
объем ЩЖ, $см^3$	35,2 [12,5; 65,7]	33,7 [22,3;56,0]	36,7 [19,6;52,7]	0,870

Примечание: Me [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,004$.

Клиническая характеристика детей с ДТЗ.

В группу детей с ДТЗ включены 178 пациентов (151 девочка и 27 мальчиков), медиана возраста на момент обследования составляла 14,3 лет [12,1;16,6], возраст постановки диагноза составлял 9,7 лет [5,8; 12,9], оба показателя статистически значимо не отличались у мальчиков и девочек, таблица №2. Медиана длительности заболевания до момента радикального лечения составляла 3,6 лет [1,0; 3,2]: у мальчиков – 3,9 лет [2,4;6,3], у девочек - 3,7 лет [2,4;5,0].

При гормональном обследовании в дебюте заболевания медиана уровня ТТГ составила 0,01 мкМЕ/мл [0,005;0,04], медиана уровней Т3св. и Т4св. – 15,5 пмоль/л [12,1;30,5] и 49,3 пмоль/л [36,8;68.5]. У всех детей титр АТ к рецептору ТТГ был повышен, медиана – 16,1 МЕ/мл [5,6;30,8]. Медиана объема щитовидной железы составляла 63,2 $см^3$ [32,1;82,4].

ЭОП среди 178 детей с ДТЗ имела место у 48,3% детей (n=86), у 70 девочек и 16 мальчиков. Встречаемость ЭОП статистически значимо не зависела от пола пациентов. Узлы в щитовидной железе по данным УЗИ были обнаружены у 15 детей (14 девочек и 1 мальчик).

Таблица №2.

Характеристика пациентов с ДТЗ

Параметр	Общая группа n=178	мальчики n=27	девочки n=151	**p**
Показатели при постановке диагноза по месту жительства				
Возраст, лет	9,7 [5,8; 12,9]	10,5 [9,2;13,0]	10,2 [7,6;13,0]	0,926
Объем ЩЖ, $см^3$	63,2 [32,1;82,4]	14,4 [7,3;32,0]	20,1 [13,0;30,2]	0,120
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,005;0,04]	0,02 [0,005;0,04]	0,01 [0,002;0,03]	0,322
Уровень T_3св., пмоль/л	15,5 [12,1;30,5]	22,1 [13,8;45,0]	18,4 [11,4;30,4]	0,322
Уровень T_4 св., пмоль/л	49.3 [36,8;68.5]	60,6 [34,2;92,6]	41,1 [31,8;57,3]	0,096
Титр АТ к ТТГ, МЕ/мл	16,1 [5,6;30,8]	17,9 [6,9;23,2]	15,3 [6,0;33,4]	0,765
Показатели при обследовании в ЭНЦ				
Возраст, лет	14,3 [12,1;16,6]	15,7 [11,8;17,2]	14,2 [12,1;16,5]	0,401
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	0,05 [0,003;1,73]	0,02 [0,002;1,65]	0,06 [0,003;1,73]	0,391
Уровень T_3св., пмоль/л	5,9 [4,5;8,4]	5,9 [5,1;7,3]	5,8 [4,5;8,7]	0,744
Уровень T_4 св., пмоль/л	12,1 [9,6;16,9]	12,3 [10,9;15,3]	12,0 [9,3;16,9]	0,533
Титр АТ к ТТГ, МЕ/мл	10,1 [3,5;23,1]	11,3 [4,3;20,1]	9,7 [3,1;23,2]	0,833
Объем ЩЖ, $см^3$	37,2 [25,0;61,4]	41,5 [24,9;65,0]	36,7 [25,1;61,4]	0,524
Наличие ЭОП, %	48,3%	59,3%	46,4%	0,216
Наличие узлов, %	8,5%	3,7%	9,3%	0,337

p - между мальчиками и девочками

Примечание: Me [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,006$.

Решение о выборе метода радикального лечения принималось комиссионно: совместно детскими эндокринологами, детскими хирургами, радиологами, с учетом возраста ребенка, объема щитовидной железы, наличия узловых образований в щитовидной железе, наличия и выраженности ЭОП.

Оперативное лечение проведено 79 пациентам с диффузным токсическим зобом (13 мальчиков и 66 девочек), медиана возраста детей на момент манифестации заболевания составила — 10,9 лет [8,3;13,9], возраста постановки диагноза — 11,0 лет [8,3;14,1], медиана возраста оперативного лечения – 14,4 лет [11,8;16,7].

Проведенный корреляционный анализ обследования данных пациентов при манифестации данных пациентов выявил умеренную положительную корреляцию между объемом щитовидной железы при манифестации ДТЗ и возрастом манифестации заболевания ($r=0,51$, $p=0,0002$), а также между объемом щитовидной железы при манифестации ДТЗ и возрастом постановки диагноза ($r=0,52$, $p=0,000$). Также выявлена умеренная корреляция между титром АТрТТГ при манифестации и возрастом манифестации ($r=0,39$, $p=0,06$).

Медиана дозы тиамазола составляла 0,26 мг/кг/сут [0,14;0,37]. Медиана срока лечения тиреостатиками в общей группе пациентов до проведения оперативного лечения составила 3,0 года [1,7;4,4].

В таблице №3 представлены данные гормонального обследования и объем щитовидной железы у пациентов с ДТЗ при манифестации заболевания и перед проведением оперативного лечения.

Корреляционный анализ выявил умеренную обратную корреляцию между возрастом манифестации заболевания (r=-0,55, p<0,005) и продолжительностью лечения тиреостатиками, рис.1

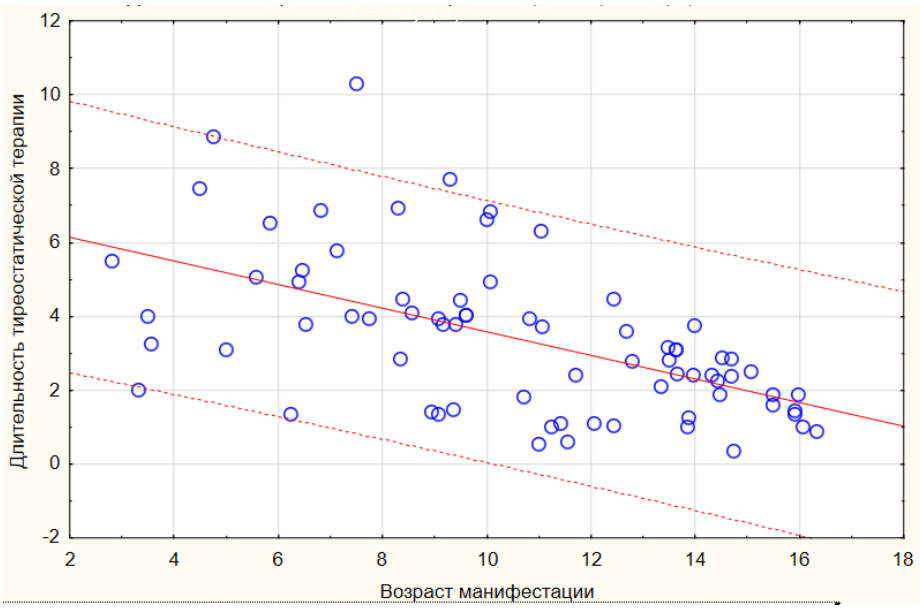


Рисунок 1 Длительность тиреостатической терапии относительно возраста манифестации у пациентов с ДТЗ, которым проведено оперативное лечение

На фоне тиреостатической терапии у 3 детей отмечалась умеренные нейтропения и лейкопения, не требовавшие отмены терапии; повышения печеночных трансаминаз ни у одного пациента выявлено не было.

Перед оперативным лечением уровни св.T_3 и св.T_4 были статистически значимо ниже аналогичных показателей в момент диагностики заболевания (p=0,000001 и p<0,005), а уровень ТТГ статистически значимо не изменился (p=0,25), таблица №3.

Таблица №3

Уровни ТТГ, св.T_3, св.T_4 и объем щитовидной железы у пациентов с ДТЗ в момент диагностики и перед оперативным лечением.

показатель	При манифестации ДТЗ		На момент оперативного лечения		p
	n		n		
Возраст, лет	11,0 [8,3;14,2]		14,4 [11,8;16,7]		**0,002**
ТТГ, мкМЕ/мл	60	0,01 [0,005;0,04]	60	0,012 [0,005;1,7]	0,25
T_4св., пмоль/л	57	49,3 [36,8;68.5]	57	12,1 [9,3;17,8]	**0,000**
T_3св., пмоль/л	30	15,5 [12,1;30,5]	30	6,5 [5,4;9,3]	**0,000001**
Объем ЩЖ,см^3	48	19,5 [8,6;31,3]	48	55,3 [29,2;77,2]	**0,000**
АТрТТГ,МЕ/мл	22	16,1 [5,6;30,8]	22	17,9 [7,2;28,9]	0,316

Примечания. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,007.

На фоне лечения тиреостатиками отмечалось практически трехкратное увеличение объема щитовидной железы с 19,5 см^3 [8,6;31,3] до 55,3 см^3 [29,2;77,2], p<0,005.

Тиреоидэктомия была проведена в 96,2% (n=76), а в 3,8% (n=3) проведена гемитиреоидэктомия (проводилась при выявлении во время операции пареза возвратного гортанного нерва, с одной стороны).

У половины пациентов (51,7%; n=31) объем щитовидной железы был более 50 см^3, медиана объема щитовидной железы составляла 55,3 см^3 [29,2;77,2].

При проведении предоперационного обследования у 19,0% (n=15) пациентов выявлены узловые образования щитовидной железы: в 12,7% (n=10) случаев выявлен одноузловой зоб, в 6,3% (n=5) — многоузловой зоб.

Тонкоигольная аспирационная биопсия проводилась 8 пациентам. По результатам цитологического исследования у 3 пациентов выявлена Bethesda V, у 1 пациента – Bethesda IV, у 3 пациентов – Bethesda II, у 1 пациента - Bethesda I, таблица №4.

Таблица № 4

Характеристика пациентов с узловыми образованиями при ДТЗ

№	Возраст постановки диагноза, лет	Возраст радикального лечения	Объем ЩЖ, см^3	АТрТТГ, МЕ/мл	Bethesda по результатам ТАБ	Результаты морфологии
1	13,2	14,22	23,5	3,74	V	Папиллярная карцинома
2	15,37	16,6	29,8	9,61	IV	Папиллярная карцинома
3	14,47	17,56	61,4	20,32	V	Папиллярная карцинома
4	16,33	17,2	32,1	11,39	V	Папиллярная карцинома
5	7,75	11,67	54,8	16,5	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
6	3,5	7,5	33,3	12,85	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
7	16,08	17,08	65,5	6,73	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
8	15,95	17,82	55	Не проводилось	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
9	12,8	13,38	19,2	3,6	I	активно пролиферирующий коллоидный зоб
10	4,49	11,93	45,4	8,98	II	активно пролиферирующий коллоидный зоб
11	13,97	16,37	84,7	11,7	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
12	12,81	15,57	74	12,81	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
13	15,92	17,25	74,1	17,9	Не проводилось	активно пролиферирующий коллоидный зоб
14	16,33	17,2	32,1	11,39	II	активно пролиферирующий коллоидный зоб
15	11	12,8	24,1	7,29	II	активно пролиферирующий коллоидный зоб

По результатам морфологического исследования у 11 пациентов (73%) отмечался активно

пролиферирующий коллоидный зоб, а у 4 пациентов (27%) с одноузловым зобом выявлена папиллярная карцинома. У пациентов с папиллярной карциномой по результатам предварительной ТАБ в 75% отмечалась диагностическая категория Bethesda V, а у 25% - Bethesda IV, таблица №4.

У 26,6% (n=21) пациентов после тиреоидэктомии имелись послеоперационные осложнения – гипопаратиреоз или парез возвратного нерва.

Оперативное лечение проводилось под контролем нейромониторинга у 51 пациента. Из них в послеоперационном периоде парез возвратного нерва отмечался у 4 детей (5%), у 3 из них голос восстановился в течение 2 месяцев после операции, данные 1 ребенка не получены. Послеоперационный гипопаратиреоз развился у 17 детей (21,5%), катамнестические данные получены от 14 из них: у 8 пациентов гипопаратиреоз носил транзиторный характер (исчез через 6-12 месяцев после хирургического лечения), у 6 сохраняется и требует заместительной терапии.

Все пациенты после тиреоидэктомии находятся на терапии левотироксином натрия. Медиана дозы левотироксина натрия составила 125 мкг в сутки [100;150].

Таким образом, после оперативного лечения нежелательные явления отмечались у 26,6% детей (n=21). Гипопаратиреоз развился у 21,5%, n=17 (у 57,1% - транзиторный, у 42,9% – перманентный). Парез возвратного гортанного нерва развился у 5%, n=4, во всех случаях носил транзиторный характер. Ни у одного пациента не отмечались гипопаратериоз и парез возвратного нерва одновременно.

Радиойодтерапия была проведена 99 пациентам (14 мальчиков и 85 девочек), медиана возраста постановки диагноза 10,4 лет [8,0;12,5], возраста проведения радиойодтерапии – 14,3 лет [12,2;16,4].

При анализе результатов обследования пациентов при манифестации выявлена умеренная корреляция между уровнем АТрТТГ и объемом щитовидной железы (r=0,58, p=0,107) при манифестации заболевания. Отмечается умеренная положительная корреляция между возрастом манифестации и объемом щитовидной железы при манифестации ДТЗ и между возрастом постановки диагноза и объемом щитовидной железы при манифестации ДТЗ (r=0,58, p=0,00001 и r=0,56 соответственно, p<0,005).

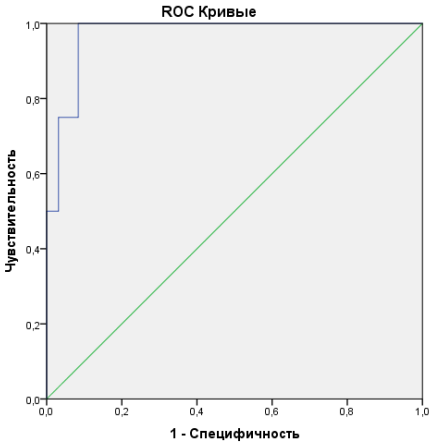
Все пациенты получали тиреостатическую терапию. У 11 пациентов имелись побочные явления от проводимой тиреостатической терапии: у 6 детей - лейкопения и нейтропения, у 4 пациентов - аллергические реакции, у 1 ребенка - повышение уровня трансаминаз в крови.

Медиана дозы тиамазола составляла 0,17 мг/кг/сут [0,11;0,28], медиана срока лечения - 4,2 года [2,7; 5,5], выявлена умеренная обратная корреляция между сроком медикаментозного лечения и возрастом манифестации заболевания (r=-0,47, p<0,005) и возрастом постановки диагноза (r=-0,46, p<0,005), а также объемом щитовидной железы при манифестации (r=-0,40, p<0,005).

У 19 пациентов (19,2%) отмечался объем щитовидной железы более 55 см^3, медиана объема щитовидной железы составляла 30,1 см3 [22,5; 46,0]. При предварительном обследовании по данным ультразвукового исследования ни у кого узловых образований щитовидной железы выявлено не было.

Медиана активности I^{131} составила 920 МБк [740;1080]. Всем пациентам перед проведением РЙТ проводилась сцинтиграфия щитовидной железы с Тс-99м-пертехнетатом. С помощью данного исследования определялся индекс захвата технеция. Медиана индекса захвата технеция составила 14,8% [8,9; 23,9]. Корреляционный анализ выявил умеренную положительную корреляционную зависимость между индексом захвата технеция и активностью I^{131} (r= 0,4).

Гипотиреоз после проведения РЙТ развивался через 1-4 месяца, у большинства детей через 1-2 месяца, всем детям назначалась терапия левотироксином натрия. Медиана дозы левотиросина натрия среди всех пациентов после проведенной радиойодтерапии составила 100 мкг в сутки [75;125]. В нашем исследовании ухудшение течения офтальмопатии отмечалось у 1 пациента после РЙТ (2,4%), потребовавшее проведения пульс-терапии в дальнейшем. Четырем пациентам потребовалось проведение повторной процедуры РЙТ, согласно результатам построенной ROC-кривой, риск повторного применений РЙТ выше при объеме более 55 см3, рис. 2. Во всех 4 случаях объем щитовидной железы составлял более 55 см3 (67,8, 87,6, 94,5, 56 см3), после чего развился гипотиреоз (через 1-2 месяца после повторной РЙТ). Медиана первой дозы радиофармпрепарата у данных пациентов составила 920 МБк [740;1080]. Медиана активности РЙТ при повторном проведении – 600 МБк [575;845].



Площадь под кривой

Переменные результата проверки: VAR00001

Область	Стандартная ошибка[a]	Асимптотическая знч.[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,971	,021	,001	,930	1,000

a. В соответствии с непараметрическим предположением

b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

Рисунок 2. **ROC-кривая зависимости объема ЩЖ и риска повторного проведения радиойодтерапии**

Таким образом, РЙТ была проведена 99 детям, у большинства пациентов эффект от проведенной процедуры наступил в течение 2-3 месяцев. У 4 пациентов выявлен рецидив тиреотоксикоза, в связи с которым потребовалось повторное проведение РЙТ, а у 1 – ухудшение течения офтальмопатии.

Нами проанализированы некоторые параметры, характеризующие заболевание у детей в зависимости от возраста манифестации ДТЗ.

Все дети (n=178) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от того, в каком возрасте манифестировало заболевание: до 10 лет (n=82) и старше 10 лет (n=96), таблица №7

У пациентов, которым в последующем проведено оперативное лечение, в случаях манифестации заболевания в возрасте старше 10 лет, объем щитовидной железы как на момент манифестации заболевания (p=0,0007), так и на момент проведения оперативного лечения (p=0,0068) был статистически значимо больше, чем в группе пациентов, заболевших до 10 лет,

таблица №5. По остальным показателям достоверных различий не выявлено. Тогда как у пациентов, которым проведена радиойодтерапия, в группе пациентов с возрастом манифестации ДТЗ до 10 лет объем щитовидной железы был статистически значимо ниже (p=0,0062). Уровни ТТГ, Т4св., Т3св. и АТрТТГ статистически значимо не отличались в зависимости от возраста манифестации заболевания. Таблица №5.
Однако, перед проведением РЙТ в группе пациентов с манифестацией заболевания в возрасте старше 10 лет уровень ТТГ был статистически значимо ниже (p=0,0025). Таблица №6.
Также объем щитовидной железы перед РЙТ в группе пациентов с манифестацией заболевания старше 10 лет был практически в 3 раза больше, чем у детей, заболевших до 10 лет (p=0,032). Таблица №6.

Перед РЙТ уровни Т3св. и АТрТТГ были статистически значимо ниже аналогичных показателей перед проведением оперативного лечения (p=0,0007 и p=0,0006), также выявлено, что объем щитовидной железы перед проведением РЙТ статистически значимо ниже, чем перед проведением тиреоидэктомии (p=0,000). Уровень ТТГ и Т4св. статистически значимо не отличались (p= 0,089 и p=0,777). Таблица №7.

При манифестации группы между собой статистически значимо не различались.

Нами проанализированы уровни гормонов и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед проведением радикального лечения в зависимости от того в каком возрасте заболевание манифестировало (до 10 лет и старше 10 лет). Таблица №8,9.

В группе пациентов с манифестацией заболевания до 10 лет на момент манифестации заболевания все проанализированные показатели статистически значимо не различались в зависимости от последующего выбора радикального лечения.
Перед оперативным лечением уровень Т3св. был статистически значимо выше, чем перед проведением РЙТ (p=0,0057). Таблица №8.
При сравнении данных группы пациентов с манифестацией заболевания старше 10 лет Объем щитовидной железы также статистически значимо больше в группе пациентов, которым проведена тиреоидэктомия (p=0,00006), что также с большей вероятностью обусловлено изначальным направлением пациентов с большим объемом на оперативное лечение. Таблица №9.

Таблица №5

Уровни ТТГ, АТрТТГ, тиреоидных гормонов и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед оперативным лечением у детей в зависимости от возраста манифестации ДТЗ.

Параметр	**Манифестация ДТЗ до 10 лет,** n=33				**Манифестация ДТЗ после 10 лет,** n=46				**p_1**	**p_2**
	n	в дебюте	n	перед операцией	N	в дебюте	n	перед операцией		
Возраст, лет	33	7,45 [5,7;9,1]	33	11,9 [10,4;13,4]	33	13,7 [12,1;14,8]	33	16,7 [15,3;17,3]	**<0,005**	**<0,005**
ТТГ, мкМЕ/мл	22	0,01[0,002;0,04]	33	0,03 [0,003;1,24]	22	0,01[0,005;0,03]	33	0,006 [0,001;2,07]	0,825	0,395
T_4св., пмоль/л	21	43,6 [34,2;65,1]	33	13,2 [10,3;17,4]	21	52,9 [36,8;77,2]	33	12,1 [8,8;20,3]	0,282	0,629
T_3св., пмоль/л	11	13,8 [11,9;30,0]	33	6,5 [5,5;8,7]	11	15,9 [10,7;30,7]	33	6,5 [5,1;11,2]	0,605	0,817
Объем ЩЖ, $см^3$	17	12,5 [10,2;20,8]	33	44,6 [26,9;63,1]	17	27,6 [20,0;40,0]	33	68,1 [51,4;84,2]	**0,0007**	**0,0068**
АТрТТГ, МЕ/мл	6	15,3 [1,5;25,1]	27	8,9 [4,4;19,0]	6	20,0 [9,3;35,0]	27	15,5 [7,2;29,3]	0,172	0,058
Длительность лечения тиреостатиками, лет	33	4,0 [3,5;5,6]			33	2,4 [1,1;3,6]			33	**0,000013**

Примечания. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни (p_1 - между показателями в дебюте p_2 - между показателями перед радикальным лечением). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,007$.

Таблица №6 **Уровни ТТГ, св.Т3, св.Т4 и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед радиойодтерапией у детей в зависимости от возраста манифестации ДТЗ.**

Параметр	**Манифестация ДТЗ до 10 лет** n=49				**Манифестация ДТЗ старше 10 лет** n=50				p_1 между показателями в момент манифестации	p_2 между показателями перед радиойодтерапией
	n	манифестация	**n**	радиойодтерапия	**n**	манифестация	**n**	радиойодтерапия		
Возраст, лет	49	7,5 [6,6;9,3]	49	12,8 [10,5;14,9]	49	12,5 [11,3;13,5]	49	16,7 [15,3;17,3]	**0,000**	**0,000**
ТТГ, мкМЕ/мл	33	0,01[0,003;0,02]	49	0,6 [0,04;1,87]	33	0,01[0,003;0,04]	49	0,006 [0,001;2,07]	0,750	**0,0025**
Т4св., пмоль/л	32	43,2 [31,4;67,7]	47	11,9 [9,6;14,1]	32	46,0 [30,2;55,2]	47	12,1 [8,8;20,3]	0,902	0,331
Т3св., пмоль/л	16	17,0 [11,6;28,3]	48	5,4 [4,3;6,6]	16	27,8 [12,0;35,9]	48	6,5 [5,1;11,2]	0,407	0,585
Объем ЩЖ, $см^3$	23	14,0 [8,9;21,1]	49	26,9 [21,8;42,2]	23	18,6 [16,0;30,9]	49	68,1 [51,4;84,2]	**0,0062**	0,032
АТрТТГ, МЕ/мл	18	21,5 [7,0;36,3]	49	5,3 [2,2;14,9]	18	8,2 [5,6;15,3]	49	15,5 [7,2;29,3]	0,066	0,657
Длительность лечения тиреостатиками, лет	49	4,9 [3,1;6,3]			50	3,6 [2,4;4,6]			-	**0,00062**

Примечания. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни (p_1 - между показателями в дебюте p_2 - между показателями перед радикальным лечением). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,007$.

Таблица№7 **Уровни ТТГ, св.Т3, св.Т4 и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед радикальным лечением у детей.**

Параметр	**При манифестации ДТЗ**				**При радикальном лечении**				p_1 между показателями в момент манифестации	p_2 между показателям и при радикальном лечением
	n	радиойодтерапия	n	оперативное лечение	N	радиойодтерапия	n	оперативное лечение		
Возраст, лет	99	10,0 [7,5;12,5]	79	10,9 [8,3;13,9]	99	14,3 [12,2;16,4]	79	14,4 [11,8;16,7]	0,136	0,751
ТТГ, мкМЕ/мл	53	0,01[0,0025;0,025]	59	0,01 [0,005;0,04]	98	0,21 [0,005;1,7]	77	0,012 [0,005;1,7]	0,536	0,089
Т4св., пмоль/л	65	45,2 [30,2;56,5]	57	49.3 [36,8;68.5]	96	12,2 [9,7;15,3]	77	12,1 [9,3;17,8]	0,341	0,777
Т3св., пмоль/л	34	25,5 [11,9;30,6]	30	15,5 [12,1;30,5]	97	5,4 [4,4;7,2]	77	6,5 [5,4;9,3]	0,585	**0,0006**
Объем ЩЖ, $см^3$	60	17,7 [12,7;26,8]	48	19,5 [8,6;31,3]	99	30,1 [22,5; 46,0]	79	55,3 [29,2;77,2]	0,061	**<0,005**
АТрТТГ, МЕ/мл	37	14,2 [6,0;22,3]	22	16,1 [5,6;30,8]	97	5,9 [2,2;15,9]	66	17,9 [7,2;28,9]	0,437	**0,0007**

Примечания. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни (p_1 - между показателями в дебюте p_2 - между показателями перед радикальным лечением). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,008$.

Таблица №8

Уровни ТТГ, св.Т3, св.Т4 и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед радикальным лечением у детей при манифестации ДТЗ до 10 лет.

Параметр	**Манифестация ДТЗ до 10 лет**		**Радикальное лечение при манифестации ДТЗ до 10 лет**		p_1 между показателями в момент манифестации	p_2 между показателями перед радикальным лечением
	оперативное лечение (n=33)	Радиойодтерапия (n=49)	оперативное лечение (n=33)	Радиойодтерапия (n=49)		
Возраст, лет	7,45 [5,7;9,1]	7,5 [6,6;9,3]	11,9 [10,4;13,4	16,6 [15,3;17,3]	0,296	0,138
ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,002;0,04]	0,01 [0,003;0,02]	0,03 [0,003;1,24]	0,01 [0,002;1,17]	0,854	0,0471
Т4св., пмоль/л	43,6 [34,2;65,1]	43,2 [31,4;67,7]	13,2 [10,3;17,4]	13,3 [9,7;16,5]	0,950	0,314
Т3св., пмоль/л	13,8 [11,9;30,0]	17,0 [11,6;28,3]	6,5 [5,5;8,7]	5,1 [4,4;8,1]	0,908	**0,0057**
Объем ЩЖ, $см^3$	12,5 [10,2;20,8]	14,0 [8,9;21,1]	44,6 [26,9;63,1]	37,0 [25,7;49,1]	0,683	0,031
АТрТТГ, МЕ/мл	15,3 [1,5;25,1]	21,5 [7,0;36,3]	8,9 [4,4;19,0]	8,0 [2,2;17,4]	0,271	0,104

Примечания. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни (p_1 - между показателями в дебюте p_2 - между показателями перед радикальным лечением). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,007$.

Таблица №9

Уровни ТТГ, св.Т3, св.Т4 и объем щитовидной железы в момент диагностики заболевания и перед оперативным лечением у детей в зависимости от возраста манифестации ДТЗ.

Параметр	**Манифестация ДТЗ старше 10 лет**		**Радикальное лечение при манифестации ДТЗ старше 10 лет**		p_1 между показателями в момент манифестации	p_2 между показателями перед радикальным лечением
	Радиойодтерапия (n=50)	оперативное лечение (n=49)	Радиойодтерапия (n=50)	оперативное лечение (n=49)		
Возраст, лет	12,5 [11,3;13,5]	13,7 [12,1;14,8]	16,6 [15,3;17,3]	16,7 [15,3;17,3]	0,072	0,594
ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,003;0,04]	0,01 [0,005;0,03]	0,01 [0,002;1,17]	0,006 [0,001;2,07]	0,333	0,373
Т4св., пмоль/л	46,0 [30,2;55,2]	52,9 [36,8;77,2]	13,3 [9,7;16,5]	12,1 [8,8;20,3]	0,205	0,872
Т3св., пмоль/л	27,8 [12,0;35,9]	15,9 [10,7;30,7]	5,1 [4,4;8,1]	6,5 [5,1;11,2]	0,392	0,0189
Объем ЩЖ, $см^3$	18,6 [16,0;30,9]	27,6 [20,0;40,0]	37,0 [25,7;49,1]	68,1 [51,4;84,2]	0,056	**0,00006**
АТрТТГ, МЕ/мл	8,2 [5,6;15,3]	20,0 [9,3;35,0]	8,0 [2,2;17,4]	15,5 [7,2;29,3]	0,280	0,0136

Примечания. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни (p_1 - между показателями в дебюте p_2 - между показателями перед радикальным лечением). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,007$.

Эндокринная офтальмопатия у детей с ДТЗ.

Среди 178 пациентов с ДТЗ ЭОП была выявлена у 86 пациентов (48,3%), из них 16 мальчиков и 70 девочек. У всех пациентов отмечался двусторонний экзофтальм. Медиана возраста детей с ЭОП составляла 15,3 лет [12,7;17,0].

Среднеактивная ЭОП (CAS=3) выявлена в 5 случаях (11,1%), у оставшихся 40 пациентов отмечалась неактивная стадия ЭОП (CAS<3). У большинства детей с ЭОП (55,6%), заболевание манифестировало в возрасте старше 10 лет, а у 20 пациентов - в возрасте до 10 лет.

ЭОП выявлена у 41 пациента из 99, кому проведена РЙТ (41,4%). Медиана возраста пациентов на момент проведения РЙТ с ЭОП составила 15,3 лет [12,9;16,8]. У всех детей отмечалась низкая активность процесса (CAS<3). У большинства детей с ЭОП (53,7%), заболевание манифестировало в возрасте старше 10 лет, а у 19 пациентов - в возрасте до 10 лет.

Перед проведением РЙТ 2 пациентам была назначена терапия глюкокортикоидами в связи с риском ухудшения течения ЭОП из-за выявленного небольшого отека мышц по данным МРТ орбит.

МРТ орбит была проведена 73 пациентам (16 мальчиков, 57 девочек), медиана возраста постановки диагноза составила 12,1 лет [9,7;13,4].

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России все пациенты получали тиреостатическую терапию. Медиана срока лечения тиреостатиками в данной группе пациентов до проведения радикального лечения составила 3,0 года [1,7;4,4], медиана дозы тиамазола составляла 0,26 мг/кг/сут [0,14;0,37]. У 3 детей отмечалась нейтропения и лейкопения на фоне тиреостатической терапии, повышения печеночных трансаминаз ни у одного пациента выявлено не было.

Пациенты, которым была проведена МРТ орбит были поделены на 2 группы. В 1 группу включены пациенты, которым было проведено оперативное лечение (n=30), во 2 группу пациенты, кому проведена РЙТ (n=43).

Медиана возраста пациентов 1 группы с ЭОП составила 15,2 лет [12,8;17,0]. Высокая активность процесса ЭОП выявлена в 5 случаях (16,7%). У 24 пациентов (80%) ДТЗ манифестировал в возрасте 9–18 лет; у 6 пациентов (20%) — в возрасте 3–9 лет. У 15 пациентов (50%) отмечалась неактивная стадия ЭОП, у 10 (33%) – данных за наличие ЭОП не получено. По результатам МРТ орбит в 1 группе пациентов у 5 пациентов отмечалось утолщение прямых мышц, у 15 пациентов выявлен экзофтальм (задний контур глазных яблок расположен кзади от межскуловой линии на OD Me 6,4 [5;7,9] и OS Me 6,1 [5;7,1]).

У 3 пациентов выявлено утолщение век, а у 2 пациентов и утолщение, и отек век. У 2 из этих пациентов отмечалось также утолщение мышц, поднимающих веко. У 1 пациента – только утолщение мышц, поднимающих веко.

У 4 пациентов выявлено утолщение и отек верхних косых мышц.

По результатам МРТ орбит 3 пациентам был назначен курс пульс-терапии глюкокортикостероидами с положительным эффектом в виде уменьшения отека мышц.

Медиана возраста на момент проведения радиойодтерапии составила 14,3 лет [12,2;16,4]. У 32 пациентов (74%) ДТЗ манифестировал в возрасте 9–18 лет; у 11 пациентов (26%) — в возрасте 3–9 лет. Перед проведением радиойодтерапии 2 пациентам (5%) проводился курс перорального приема глюкокортикостероидов. Ухудшение течения офтальмопатии

отмечалось у 1 пациента после РЙТ (2%), потребовавшее проведения пульс-терапии в дальнейшем.

По результатам МРТ орбит во 2 группе пациентов у 3 пациентов отмечалось утолщение прямых мышц, у 22 пациентов выявлен экзофтальм (задний контур глазных яблок расположен кзади от межскуловой линии на OD Me 8,0 [7,7;8,8] и OS Me 8,0 [7,7;8,8]).

У 1 пациента выявлено утолщение век, а у 3 пациентов и утолщение, и отек век. Ни у кого из этих пациентов не отмечалось утолщение мышц, поднимающих веко. У 2 пациентов выявлено утолщение и отек верхних косых мышц.

По результатам МРТ орбит 2 пациентам был назначен курс перорального приема глюкокортикостероидов перед проведением радиойодтерапии.

Проанализированы пациенты, которым проводилась МРТ орбит с режимом STIR (n=25). Отмечается слабая отрицательная корреляция SIR нижней прямой мышцы с клиническими признаками активности ЭОП по шкале CAS (r= -0,2). У пациентов медиана SIR составила в среднем: верхняя прямая мышца — 1,42 [1,24;1,54], нижней прямая мышца — 1,62 [1,43;1,72], медиальная прямая мышца — 1,46 [1,32;1,59], латеральная прямая мышца — 1,43 [1,34;1,61]. Наибольшие изменения в виде минимальных и максимальных значений SIR регистрировались в верхней прямой мышце.

По результатам нашего анализа интенсивность сигнала глазодвигательных мышц коррелировала с тяжестью ЭОП (для интенсивности сигнала верхней прямой мышцы — r=0,01, для интенсивности сигнала нижней прямой мышцы — r=0,422, для интенсивности сигнала медиальной прямой мышцы — r=0,491, для интенсивности сигнала латеральной прямой мышцы — r=0,449).

Таким образом, проведение МРТ орбит у детей с ДТЗ и ЭОП доказало возможность с помощью данного исследования диагностировать ЭОП с минимальной степенью активности. ЭОП низкоактивной стадии выявлена с помощью МРТ орбит в 10,9%. Выявление активности процесса с помощью МРТ орбит позволяет рекомендовать проведение иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами.

Токсический узловой зоб у детей.

По результатам проведенного обследования в нашу группу включен 21 ребенок с ТУЗ из 199 детей с гипертиреозом. Возраст на момент обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России составил от 6,9 до 17,9 лет (14,8 лет [13,1;15,5]). Распределение по полу: 16 девочек (76,2 %) и 5 мальчиков (23,8%).

Медиана возраста детей на момент манифестации заболевания составила 13,4 лет [11,5;14,7].

Все дети в течение первого года после диагностики узлового зоба были направлены для дополнительного обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Медиана длительности наблюдения до проведения радикального лечения составила 0,34 лет [0,2;1,06], что статистически значимо меньше, чем у пациентов с ДТЗ (p=0,007). Медиана возраста детей (n=21) при поступлении в детскую клинику составлял 14,8 лет [13,1;15,5]. Более половины детей - 57% (n=12) не получали тиреостатической терапии, остальные дети (43%, n=9) получали тиамазолом (Медиана 0,205 мг/кг [0,15;0,31]), дозы тиамазола при лечении ТУЗ и ДТЗ статистически значимо не отличались (p=0,76). Медиана длительности терапии составила 1,5 месяца [0,87;2,63]. У пациентов на терапии достигнута клинико-лабораторная компенсация.

При гормональном обследовании по месту жительства у 38% детей (n=8) выявлен субклинический гипертиреоз, у большинства детей (62%, n=13) - манифестный тиреотоксикоз. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с манифестным тиреотоксикозом объем узловых образований был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с субклиническим тиреотоксикозом. При отсутствии отличий уровней Т4св. у пациентов с манифестным тиреотоксикозом статистически значимо повышены уровни Т3св. и снижен уровень ТТГ, что диктует необходимость обязательного определения уровня Т3св. у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ , таблица №10.

Таблицам №10.

Лабораторно-инструментальные данные пациентов с ТУЗ при первичном обследовании по месту жительства.

Параметр	Субклинический тиреотоксикоз (n=8)	Манифестный тиреотоксикоз (n=13)	**p**
Возраст, лет	13,0 [11,2;14,3]	13,7 [11,7;15,3]	0,93
ТТГ, мМЕ/л	0,07 [0,04;0,2]	0,01 [0,008;0,02]	0,015
Т4св., пмоль/л	12,7 [10,8;14,6]	19,7 [14,9;27,0]	0,09
Т3св., пмоль/л	4,2 [4,1 ;4,6]	8,3 [7,1;10,7]	**0,0005**
АТрТТГ, МЕ/л	0,3	0,3	-
Объем ЩЖ, $см^3$	14,9 [9,9;19,4]	17,0 [9,8;25,1]	0,585
Объем узла, $см^3$	2,59 [0,54;4,5]	8,3 [4,7;10,9]	0,021

Примечание: Me [25%;75%], U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p<0,007$.

Корреляционный анализ выявил умеренную обратную корреляционную зависимость между объемом узла и уровнем Т3св. (r= -0,39).

Таким образом, в дебюте заболевания у детей с узловым токсическим зобом степень выраженности тиреотоксикоза может быть различной, однако в случаях манифестного тиреотоксикоза объем узла был статистически значимо больше, чем у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России показатели гормонального статуса у пациентов без лечения в среднем соответствовали субклиническому тиреотоксикозу. Из 12 пациентов, не получавших лечение, у 8 пациентов (67%) сохранялся субклинический гипертиреоз, у 4 пациентов (33%) – манифестный тиреотоксикоз.

У 8 пациентов (38%) по результатам УЗИ щитовидной железы выявлена повышенная васкуляризация в объемном образовании (рис.3), что наиболее характерно для пациентов с токсическим узловым зобом, однако зачастую повышенная васкуляризация не отмечается при ультразвуковом исследовании.

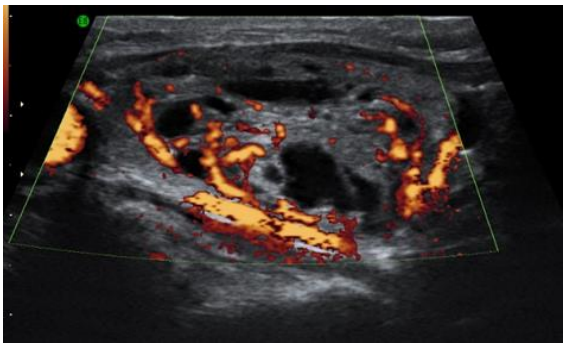


Рисунок 3. Продольное изображение узлового образования в режиме энергетического допплеровского картирования у пациента 12 лет с токсическим узловым зобом.

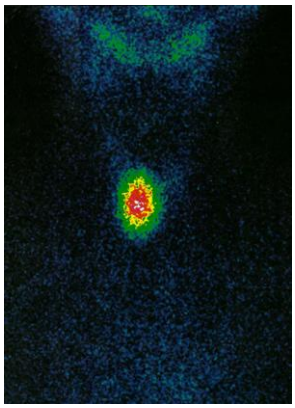


Рисунок 4. Активно функционирующий узел («горячий узел») по данным сцинтиграфии щитовидной железы с Тс-99м-пертехнетатом у пациента 13 лет с токсическим узловым зобом.

С диагностической целью всем пациентам (n=21) была проведена сцинтиграфия щитовидной железы, по результатам которой у всех пациентов был выявлен «горячий узел». Рис. 4

Тонкоигольная аспирационная биопсия была выполнена 18 из 21 детей: цитологическая картина у 11 пациентов (61%) соответствовала доброкачественным изменениями (узловой колллоидный зоб или аденоматозный зоб) - Bethesda II, у 4 пациентов (22%) – фолликулярной опухоли - Bethesda IV, у 3 детей исследование оказалось неинформативным. Трем пациентам биопсия не проводилась.

Всем пациентам с ТУЗ проводилось радикальное лечение. Двум пациентам из 21 с ТУЗ проведена радиойодтерапия, а 19 – оперативное лечение. В обоих случаях у пациентов, которым проведена РЙТ, цитологическая картина соответствовала Bethesda II. Объем щитовидной железы составил 10,8 и 7,1 см^3, а объем узловых образований 4,5 и 2,4 см^3 соответственно (TIRADS 2). В обоих случаях РЙТ была проведена в связи с небольшим размером узла и настойчивым желанием родителей.

19 пациентам (91%) было проведено хирургическое лечение (гемитиреоидэктомия): 18 пациентам в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 1 пациенту по месту жительства. По результатам морфологического исследования послеоперационного материала у 11 детей (58%) диагностирован активно пролиферирующий коллоидный зоб (рис.5a,b,c; рис. 6), у 8 (42%) - фолликулярная аденома щитовидной железы (рис. 7a,b; рис. 8a,b).

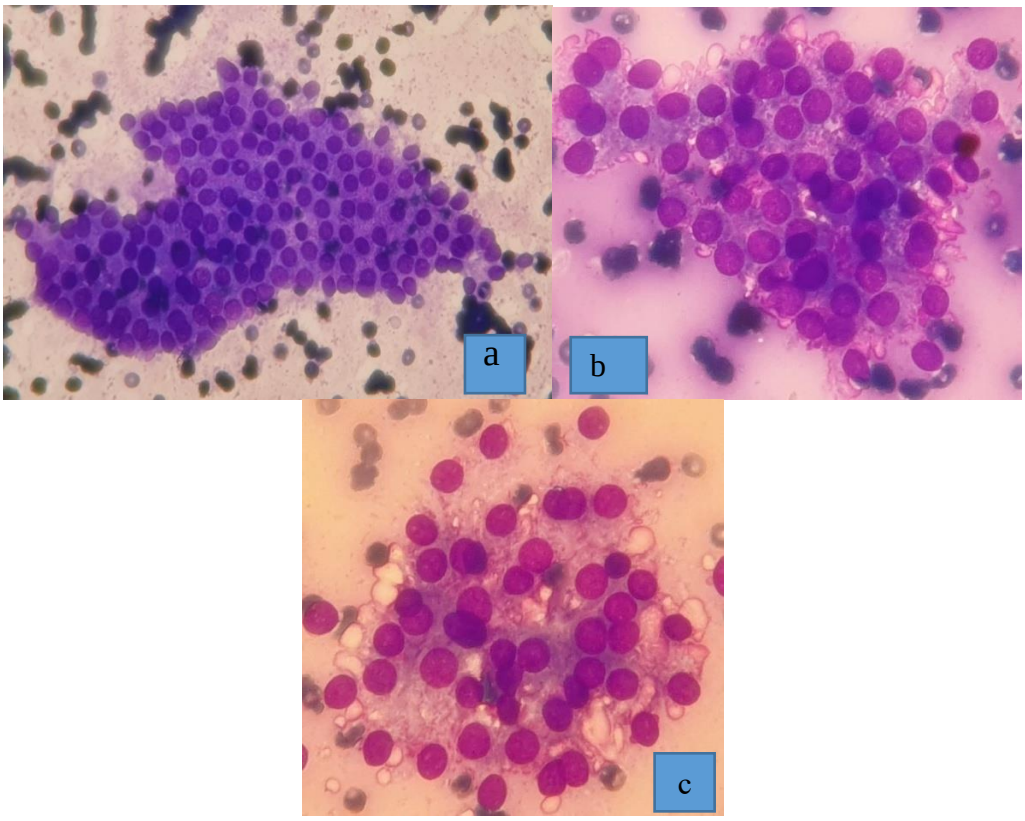


Рисунок 5. Цитограмма узлового коллоидного активно пролиферирующего зоба с формированием фолликулярных и трабекулярных структур и вакуолей резорбции коллоида (b,c) окраска Азур-эозин , увеличение 40х (a), 100 х (b,c) (собственное наблюдение)

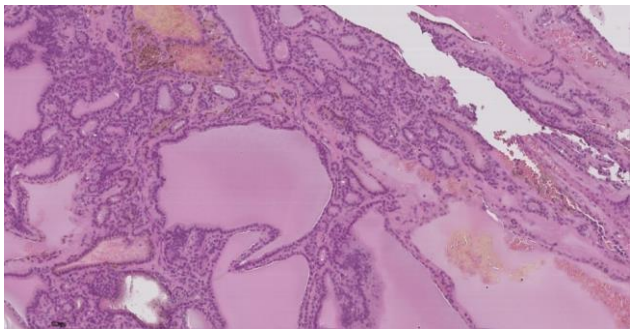


Рисунок 6. Узловой активно пролиферирующий зоб с варьированием формы и размера фолликулов, очагом кровоизлияния и скоплением гемосидерофагов, окраска Гематоксилин-Эозин, увеличение 20х.

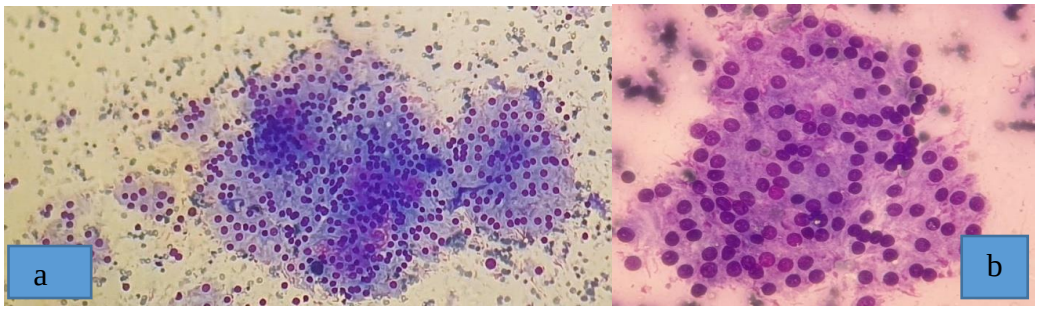


Рисунок 7. Цитограмма активно пролиферирующего (аденоматозного) зоба, окраска Азур-Эозин, увеличение 10х (a), 100х (b)

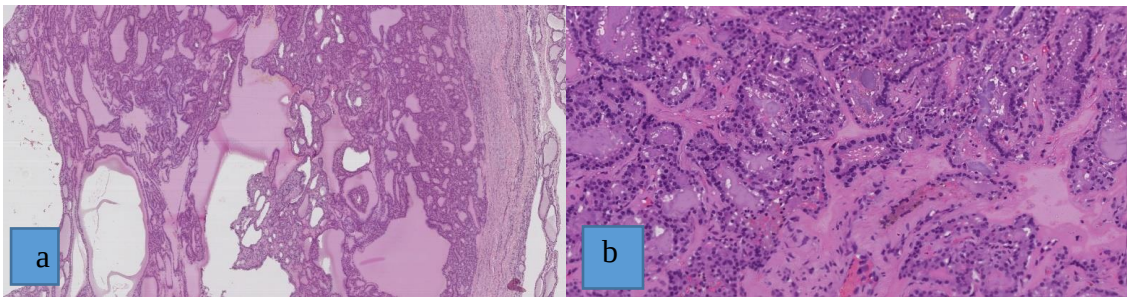


Рисунок 8. Узловой микрофолликулярный коллоидный зоб с очагами сосочковой пролиферации фолликулярного эпителия, окраска Гематоксилин-Эозин, увеличение 20 х (a) 40х(b) (собственное наблюдение)

Таблица №11.

Сопоставление цитологической и морфологической картины у детей с токсическим узловым зобом

Результаты ТАБ (n=18)	n	Результаты гистологии (n=19)	
		Фолликулярная аденома	Активно пролиферирующий зоб
Bethesda I (неинформативна)	3	1	2
Bethesda II	11	4	7
Bethesda IV	4	2	2
не проведена	1	1	-

Обращает на себя внимание тот факт, что фолликулярная аденома выявлялась как у пациентов с Bethesda IV (2/4), так и у пациентов с установленным на дооперационном этапе доброкачественном заключении - Bethesda II (4/11) и в 1 случае фолликулярная аденома обнаружена у пациента без предварительно проведенной ТАБ. У остальных пациентов гистологическая картина соответствовала активно пролиферирующему, коллоидному в разной степени зобу (таблица №11).

Катамнестический мониторинг 14 пациентов показал, что у 10 пациентов в течение года после радикального лечения сохранялся эутиреоз, у 4 развился гипотиреоз, потребовавший назначения заместительной терапии.

При статистическом анализе результатов обследования пациентов с ДТЗ и ТУЗ выявлено, что объем щитовидной железы при манифестации статистически значимо не различался между пациентами с ДТЗ и ТУЗ, однако на момент радикального лечения объем щитовидной железы у пациентов с ДТЗ был статистически значимо выше ($p<0,005$). Длительность медикаментозной терапии была статистически значимо выше у пациентов с ДТЗ, которым была проведена РЙТ. Показатели ТТГ и Т4св. на момент радикального лечения статистически значимо не различались между пациентами с ДТЗ и ТУЗ, тогда как уровень Т3св. статистически значимо выше у пациентов с ДТЗ, которым была проведена тиреоидэктомия, таблица №12.

Таблица №12

Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от метода радикального лечения.

Показатель	**Диффузный токсический зоб** (n=178)		**p_1**	**Токсический узловой зоб** (n=21)	**p_2**
	оперативное лечение (n=79)	**радиойодтерапия** (n=99)			
Девочки/мальчики	66/13	85/14	0,668	16/5	0,545
Данные при манифестации заболевания					
возраст манифестации, лет	10,9 [8,3;13,9]	10,0 [7,5;12,5]	0,34	13,4 [11,5;14,7]	0,007
возраст постановки диагноза, лет	11,0 [8,3;14,1]	10,4 [8,0;12,5]	0,33	13,5 [11,5;14,9]	**0,000015**
объем ЩЖ, $см^3$	19,5 [8,6;31,3]	17,7 [12,7;26,8]	0,018	17,0 [9,8;25,1]	0,086
Данные на момент обследования в Центре					
возраст, лет	14,4 11,8;16,7]	14,3 [12,2;16,4]	0,751	14,8 [13,1;15,5]	0,566
длительность медикаментозной терапии, лет	3,0 лет [1,7;4,4]	4,2 лет [2,7; 5,5]	**0,0019**	0,34 лет [0,2;1,06]	**p<0,005**
ТТГ, мкМЕ/мл	0,012 [0,002;1,7]	0,21 [0,005;1,7]	0,015	0,02 [0,002;0,394]	0,222
T_4св., пмоль/л	12,1 [9,3;17,8]	12,2 [9,7;15,3]	0,24	13,2 [10,87;14,33]	0,886
T_3св., пмоль/л	6,5 [5,4;9,3]	5,4 [4,4;7,2]	**0,0003**	6,1 [5,3;7,1]	**0,0006**
АТрТТГ, МЕ/мл	17,9 [7,2;28,9]	5,9 [2,2;15,9]	0,026	0	**p<0,005**
объем ЩЖ, $см^3$	55,3 [29,2;77,2]	30,1 [22,5;46,0]	**0,0032**	17,5 [10,5; 23,0]	**p<0,005**

Примечания. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп по количественному признаку проводилось с использованием критерия Манна–Уитни, по качественному признаку с использованием Хи-квадрата (**p_1** - между группами детей с ДТЗ в зависимости от метода лечения, **p_2** - между группами детей с ДТЗ и ТУЗ). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,005.

ВЫВОДЫ

1. Причиной гипертиреоза у детей, направленных на радикальное лечение, в 89% является диффузный токсический зоб, в 11% - токсический узловой зоб.

   Манифестация гипертиреоза до 10 лет встречается статистически значимо чаще при ДТЗ (46%), чем при токсическом узловом зобе (14%). У девочек гипертиреоз встречается чаще, чем у мальчиков (при ДТЗ -5,6:1, при ТУЗ -3,2:1).
2. Метод радиойодтерапии у детей с ДТЗ является эффективным и безопасным. Медиана развития гипотиреоза после введения радиофармпрепарата составляет 2 месяца [1;3], рецидив тиреотоксикоза отмечался у 4% пациентов, ухудшение эндокринной офтальмопатии – у 1%. Доказана эффективность использования индекса захвата технеция для расчета терапевтической дозы радиофармпрепарата у детей с ДТЗ (r=0,4).
3. После оперативного лечения нежелательные явления отмечались в 26,6% случаев, у большинства носили транзиторный характер (71,4%), что значимо выше по сравнению с РЙТ (5%). В раннем послеоперационном периоде гипопаратиреоз развился у 21,5%, парез возвратного гортанного нерва у 5,1%, и во всех случаях носил транзиторный характер.
4. Определяющими факторами для выбора метода радикального лечения при ДТЗ у детей являются: объем щитовидной железы и наличие узловых образований. Эффективность РЙТ снижается при объеме щитовидной железы более 55 см^3, в этих случаях в 21% потребовалось повторное проведение радиойодтерапии. Узловые образования при ДТЗ являются противопоказанием для проведения радиойодтерапии, у 27% пациентов с узловыми образованиями гистологически выявлена папиллярная карцинома.
5. При токсическом узловом зобе результаты цитологических и гистологических исследований не совпадали в 37,5%. Фолликулярная аденома была выявлена в 36,3% при результате цитологического исследования – Bethesda II.
6. Эндокринная офтальмопатия встречается у 48% детей с диффузным токсическим зобом, с равной частотой у мальчиков (59%) и девочек (46%). При этом применение МРТ орбит дополнительно к стандартному офтальмологическому осмотру позволило выявить эндокринную офтальмопатию в низкоактивной стадии у 11% пациентов. Помимо этого, МРТ орбит позволяет оценить степень тяжести ЭОП: выявлена положительная корреляция между интенсивностью сигнала глазодвигательных мышц и тяжестью эндокринной офтальмопатии (для нижней прямой мышцы — r=0,422, для медиальной прямой мышцы — r=0,491, для латеральной прямой мышцы — r=0,449).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе радикального лечения ДТЗ у детей следует учитывать объем щитовидной железы и наличие узловых образований. Проведение радиойодтерапии рекомендуется у детей с ДТЗ при объеме щитовидной железы менее 55 см^3. Наличие узловых образований при ДТЗ у детей следует считать абсолютным показанием к проведению оперативного лечения, даже при доброкачественном результате тонкоигольной аспирационной биопсии.

2. С целью визуализации отека глазодвигательных мышц при отсутствии клинических проявлений активности ЭОП (CAS<3) рекомендуется применение МРТ орбит.

3. При токсическом узловом зобе у детей предпочтительным методом лечения является оперативное лечение.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Т. Е. Иванникова, О. Б. Безлепкина, Ф. М. Абдулхабирова, А. Ю. Абросимов, М. В. Дегтярев, Н. А. Зубкова Узловой токсический зоб у детей: особенности клинической картины, морфологические варианты // Проблемы эндокринологии – 2021 – Т.67 - №2 – С. 102-110
2. Иванникова Т.Е., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В., Шеремета М.С., Бровин Д.Н., Безлепкина О.Б. Радикальное лечение диффузного токсического зоба у детей. Проблемы Эндокринологии. 2022;68(2):104-111.
3. Клинические проявления диффузного токсического зоба у детей; Иванникова Т.Е., Нагаева Е.В., Васюкова О.В. В сборнике тезисов XIX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии с международным участием» Вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65 (4):186.
4. Применение внутривенного введения глюкокортикоидов при активной стадии эндокринной офтальмопатии в детском возрасте. Клинический случай. Иванникова Т.Е., Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б. В сборнике тезисов XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринолога», М.: ООО «Типография печатных дел мастер», 2021, стр. 125-126.
5. Клинический случай развития амиодарониндуцированного тиреотоксикоза в детском возрасте. Иванникова Т.Е., Калинин А.Л., Стребкова Н.А., Карева М.А. В сборнике тезисов XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринолога», М.: ООО «Типография печатных дел мастер», 2021, стр.127.
6. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in children: a clinical case. T. Ivannikova, A. Kalinin, N. Strebkova, M. Kareva, O. Bezlepkina; 23rd European Congress of Endocrinology (ECE), P 354
7. The use of intravenous introduction of glucocorticoids in the active stage of Graves' ophthalmopathy in childhood. Clinical case. T. Ivannikova, E. Nagaeva, O. Bezlepkina; 59th annual meeting of the European Society of Paediatric Endocrinology
8. Диффузный токсический зоб у детей и подростков. Учебное пособие под редакцией Петерковой В.А. авторы: Безлепкина О.Б., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Чикулаева О.А., Иванникова Т.Е., Москва, Медиа Сфера, 2020, 17 стр.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ТТГ – тиреотропный гормон

Т4св. – свободный тироксин

Т3св. – свободный трийодтиронин

ТРГ - Тиреотропин-рилизинг-гормон

рТТГ – рецептор к тиреотропному гормону

ТПО - тиреопероксидаза

ТГ – тиреоглобулин

АТрТТГ – антитела к рецептору ТТГ

АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе

АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ЩЖ – щитовидная железа

ППТ – площадь поверхности тела

ЭОП – эндокринная офтальмопатия

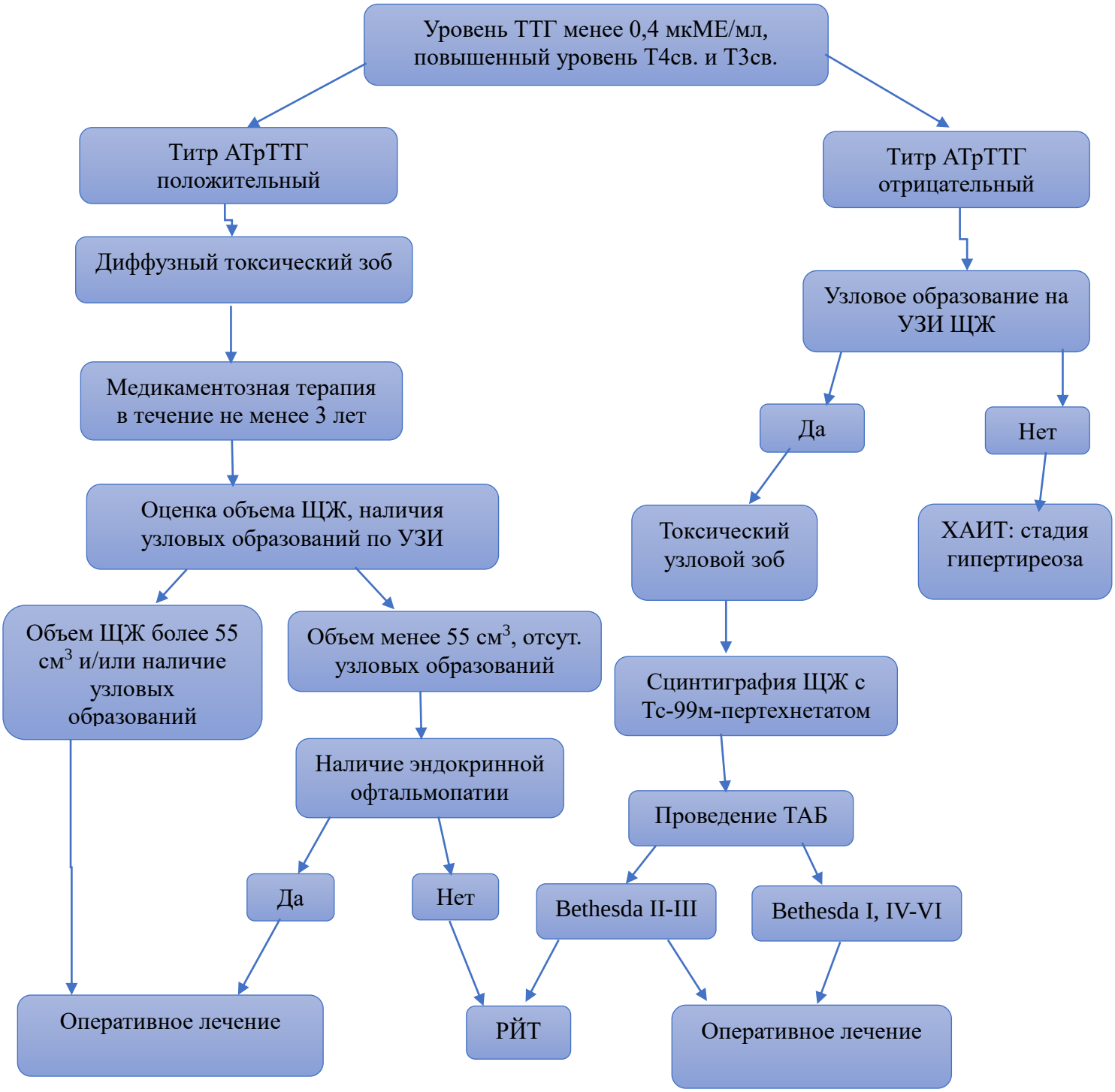
РЙТ – радиойодтерапия

ТУЗ – токсический узловой зоб

МПМ – медиальная прямая мышца

НПМ – нижняя прямая мышца

ЛПМ – латеральная прямая мышца

ВПМ – верхняя прямая мышца

Приложение 3. Алгоритм выбора радикального метода лечения при тиреотоксикозе у детей