

На правах рукописи

КИЯЕВ

Алексей Васильевич

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ
И ПОДРОСТКОВ В ЙОДОДЕФИЦИТНОМ РЕГИОНЕ
(ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА,
ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА)**

14.00.03 – Эндокринология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва – 2008

Работа выполнена в ГУЗ «Областная детская клиническая
больница №1», г. Екатеринбург

Научный консультант:

доктор медицинский наук,
профессор

ФАДЕЕВ

Валентин Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

ПЕТУНИНА

Нина Александровна

доктор медицинских наук

СВИРИДЕНКО

Наталья Юрьевна

доктор медицинских наук

СВИНАРЕВ

Михаил Юрьевич

Ведущая организация:

**Московский областной
научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского**

Защита состоится « » декабря 2008 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета Д. 208.126.01 при ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий.

Автореферат разослан « » _____ 2008 г.

**Ученый секретарь диссертационного
совета, д.м.н., профессор**

Е.А. ТРОШИНА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают ведущее место в структуре эндокринной патологии у детей и подростков в РФ [Касаткина Э.П., 1999; Дедов И.И., Петеркова В.А., 2006], а подавляющее большинство обращений к детским эндокринологам приходится на долю диффузного зоба, связанного с йодным дефицитом, который имеется практически на всей территории РФ [Свириденко Н.Ю., 1999; Дедов И.И., 2000]. В силу всесторонней изученности аспектов диагностики, профилактики и лечения йододефицитного зоба у детей [Касаткина Э.П., 1999; Малиевский О.А., 2001; Свиначев М.Ю., 2002], эта проблема сохраняет свою актуальность исключительно в эпидемиологическом плане, а ее благоприятное разрешение (всеобщее йодирование соли) в большей степени зависит от административных и законодательных мер, чем от усилий клиницистов. Однако, на фоне отсутствия в РФ единой Государственной системы йодной профилактики, именно эндокринологам принадлежит ведущая роль в инициации, а порой и в реализации региональных программ профилактики и мониторинга ЙДЗ, что блестяще продемонстрировано на примере Западно-Сибирского региона [Суплотова Л.А., 2002; Туровина Е.Ф., 2007].

В повседневной практике педиатра довольно часто возникают спорные ситуации, связанные с интерпретацией лабораторных тестов для оценки функции ЩЖ. Проблема состоит в том, что в настоящее время отсутствуют точные референсные значения ТТГ для детей, которые являются ключевым моментом в определении последующей терапевтической тактики. Результаты нескольких эпидемиологических исследований, установивших, что субклинические нарушения функции ЩЖ у взрослых пациентов являются потенциальными факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой, нервной и костной систем [Canaris G.J., 2000; Hak A.E., 2000; Hollowell J.G., 2002], послужили стимулом к появлению в отечественной литературе дискуссии по снижению верхнего предела нормы ТТГ и для детей [Самсонова Л.Н., 2007]. Вместе с тем, количество публикаций по определению референсных интервалов ТТГ у

детей и подростков довольно ограничено, а имеющиеся данные получены в основном на пациентах из госпитальных выборок [Chan M.K., 2007; Soldin S.J., 1995; Zurakowski D., 1999] или являются фрагментами эпидемиологических исследований среди взрослых [Hollowell J.G., 2002].

Кроме этого, остается нерешенным ряд вопросов относительно некоторых изменений со стороны ЩЖ, которые не всегда в полной мере вписываются в понятие «патология», определяемое как редкое необычное состояние, которое приводит к развитию болезни, инвалидности и смерти, и требующее назначения лечения, улучшающего клинический исход [Флетчер Р., 1999]. Очевидно, что этому определению соответствует достаточно узкий спектр патологических изменений, которые могут привести в детском возрасте к явному нарушению функции ЩЖ (врожденные аномалии развития, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса) или летальному исходу (рак ЩЖ).

Врожденные и приобретенные заболевания, приводящие к развитию первичного гипотиреоза в детском возрасте, достаточно подробно изучены [Дедов И.И., Петеркова В.А., 2006; Krassas G.E., Rivkees S.A., Kiess W., 2007]. Однако, если частота врожденного гипотиреоза, благодаря внедрению неонатального скрининга, точно установлена как в РФ, так и за рубежом [Дедов И.И., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., 1999; Фишер Д., 2002], то о распространенности приобретенного гипотиреоза и о его клинической структуре сведения практически отсутствуют. Кроме этого, на фоне современных возможностей молекулярно-генетического обследования, все большую актуальность приобретает типирование различных форм врожденного гипотиреоза с помощью доступных в клинической практике методов диагностики [Швора Н.М., 2004; Djemli A., 2004]. Общепринято, что основной причиной приобретенного гипотиреоза у детей является АИТ. Вместе с тем, несколько ретроспективных исследований, проведенных в последние годы, продемонстрировали, что АИТ далеко не всегда приводит к манифестации гипотиреоза в детском возрасте [Radetti G., 2006; Wang S.Y., 2006]. Следовательно, изучение естественного течения аутоиммунного процесса позволит ответить на вопрос о целесообразности назначения тиреоидных гормонов на стадиях, протекающих без яв-

ного нарушения функции ЩЖ, что до настоящего момента является достаточно популярным в РФ [Касаткина Э.П., 1999].

Результаты ряда клинических исследований, проведенных в последние годы у взрослых пациентов с болезнью Грейвса (БГ), наряду с внедрением в практику современных методов диагностики и лечения, позволили переосмыслить и изменить традиционную позицию относительно этой болезни [Петунина Н.А., 2004; Фадеев В.В., 2004; Michelangeli V., 1998; Takasu N., 2000]. Вместе с тем, низкая заболеваемость БГ у детей (0,1–6,5 на 100 000/год) [Шилин Д.Е. 2002; Lavard L., 1994; Wong G.W., 2001; Forssberg M., 2004] существенно ограничивает возможность проведения крупных контролируемых исследований в этой возрастной группе. Так, в отечественной [Коломина И.Г., 2002; Дитковская Л.В., 2006; Смирнова Г.Е., 2007] и зарубежной литературе [Glaser N., 1997; Lasar L., 2000; Jaruratanasirikul S., 2006] имеются лишь отдельные публикации, затрагивающие узкие аспекты лечения БГ у детей, а их результаты не позволяют практическим врачам выработать единую терапевтическую тактику в отношении этого заболевания.

Данные литературы свидетельствуют о низкой распространенности узлового зоба в детском возрасте (до 0,5%) [Jaksic J., 1994; Wang C., 1997; Aghini-Lombardi F., 1999]. Однако, в силу того, что до недавнего времени ультразвуковое исследование занимало ведущее место в алгоритмах дифференциальной диагностики диффузного зоба [Касаткина Э.П., 1999; Малиевский О.А., 2001; Свиначев М.Ю., 2002], а также активно использовалось в загрязненных радионуклидами территориях в качестве скрининга тиреоидных опухолей, значительно увеличилось количество детей со случайно выявленными, непальпируемыми очаговыми образованиями в ЩЖ. На этом фоне, достаточно противоречивая информация о высокой доле рака ЩЖ в структуре прооперированных узлов у детей (от 9,7 до 36,6%) [Niedziela M., 2006], повлияла на формирование более агрессивных хирургических подходов в отношении этой возрастной группы в РФ. В этой связи, изучение клинических особенностей узловых образований у детей и информативности ТАБ, как «золотого стандарта» дооперационной диагностики узлового зоба, позволит более дифференцированно подходить к выбору терапевтической тактики.

Цель исследования

на основании комплексного анализа эпидемиологических, патогенетических и клинических особенностей заболеваний ЩЖ у детей и подростков в йододефицитном регионе оптимизировать имеющиеся подходы к их диагностике и лечению.

Задачи исследования

1. Оценить степень тяжести йодного обеспечения и распространенность заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в Свердловской области.
2. Оценить валидность используемых в настоящее время референсных интервалов ТТГ в репрезентативной выборке подростков, а также распространенность функциональных тиреоидных расстройств и целесообразность применения УЗИ в качестве скрининга заболеваний ЩЖ у детей в йододефицитном регионе.
3. Охарактеризовать клиническую структуру синдрома гипотиреоза у детей; провести типирование различных форм врожденного гипотиреоза и изучить отдаленный катамнез у детей с АИТ.
4. Охарактеризовать этиологическую структуру синдрома тиреотоксикоза у детей; оценить информативность определения антител к рецептору тиреотропного гормона в диагностике болезни Грейвса и при отмене антитиреоидной терапии.
5. Выявить факторы, определяющие выбор метода лечения болезни Грейвса у детей и подростков, а также оценить безопасность и эффективность радиойодтерапии токсического зоба у подростков.
6. Изучить структуру узлового зоба у детей по данным морфологических методов исследования и клинические особенности опухолей ЩЖ; оценить диагностическую точность тонкоигольной аспирационной биопсии, а также безопасность и эффективность метода чрескожных инъекций этанола в лечении узлового зоба у детей.

Научная новизна

1. Впервые оценены существующие референсные интервалы для ТТГ в репрезентативной выборке здоровых подростков, с использованием международных критериев.
2. Впервые, на основании данных ультразвукового и гормонального исследования, изучена эпидемиология заболеваний ЩЖ и распространенность нарушений тиреоидной функции у детей в регионе легкого йодного дефицита.
3. Впервые проведена оценка значимости эпидемиологических нормативов тиреоидного объема в клинической диагностике заболеваний ЩЖ у детей и подростков; предложено понятие «зобного индекса» и сформулирована концепция клинического понятия «зоб у детей».
4. Впервые в результате комплексного анализа эпидемиологических данных установлено значение носительства антител к тиреоидной пероксидазе для развития зоба у девушек в пубертатном периоде, при этом не подтверждены экспериментальные данные о влиянии ТТГ на развитие диффузного зоба в условиях йодного дефицита.
5. Впервые, на основании изучения отдаленного катамнеза, предложен алгоритм лечения и динамического наблюдения АИТ у детей и подростков, протекающего без явных нарушений функции ЩЖ.
6. Впервые исследована динамика уровня органоспецифических антитиреоидных аутоантител при болезни Грейвса у детей и показана ее роль для прогнозирования исходов тиреостатической терапии.
7. Впервые, на основании данных ретроспективного исследования, определены факторы, оптимизирующие выбор метода лечения БГ у детей и подростков.
8. Впервые проведена оценка диагностической ценности методов определения антител к рецептору ТТГ для дифференциальной диагностики гипертиреоза и для прогнозирования результатов консервативной терапии БГ у детей, а также тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем в дифференциальной диагностике узлового зоба у детей.
9. Впервые изучена эффективность и безопасность радиойодтерапии БГ, а также чрескожных инъекций этанола в лечении узлового зоба у подростков.

Практическая значимость

1. Результаты исследования тяжести ЙДЗ у детей Свердловской области позволили обосновать целесообразность внедрения групповой йодной профилактики в детских учреждениях области.
2. Дана клиническая оценка эпидемиологических нормативов тиреоидного объема у детей и конкретизированы показания к ультразвуковому исследованию ЩЖ; разработана концепция клинического понятия «зоб» у детей.
3. Проведена оценка действующих референсных значений ТТГ у подростков в регионе легкого йодного дефицита и пересмотрена терапевтическая тактика в отношении субклинического гипотиреоза у детей.
4. Дополнен алгоритм обследования детей с врожденным гипотиреозом и выявлены клинико-генеалогические особенности его различных форм.
5. Пересмотрены показания к назначению препаратов тиреоидных гормонов при АИТ у детей; даны рекомендации по ведению субклинического гипотиреоза на фоне АИТ.
6. Обоснована целесообразность определения антител к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике тиреотоксикоза у детей, на фоне и при отмене тиреостатической терапии болезни Грейвса.
7. Выявлены клинико-лабораторные факторы, определяющие эффективность различных методов лечения болезни Грейвса у детей; конкретизированы показания к применению радикальных методов лечения болезни Грейвса у детей; проведена оценка эффективности и безопасности радиоiodтерапии токсического зоба у подростков.
8. Доказана высокая точность и информативность ТАБ под ультразвуковым контролем в дифференциальной диагностике узлового зоба у детей, что позволило оптимизировать подходы в отношении узлового зоба в этом возрасте; определено место чрескожных инъекций этанола в лечении узлов у детей.
9. На основании комплексного анализа клинико-эпидемиологических особенностей заболеваний ЩЖ у детей и подростков, обоснована целесообразность создания специализированных тиреоидологических приемов.

10. Результаты работы внедрены и широко используются в клинической практике детских эндокринологов, как в Свердловской области, так и в Уральском Федеральном Округе.

Апробация диссертации

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на II, III и IV Всероссийских тиреоидологических конгрессах (Москва, 2002, 2004 и 2007), IV и V Всероссийских конгрессах эндокринологов (Санкт-Петербург, 2001 и Москва, 2006), VIII Конгрессе педиатров России (Москва, 2003), III и VI Всероссийских конференциях детских эндокринологов (Москва, 2005 и Уфа, 2008), а также на межрегиональных и областных научно-практических конференциях (Екатеринбург, 2000-2007, Омск, 2005 и 2006).

Апробация диссертации состоялась 21 апреля 2008 года на объединенной научной конференции Института Клинической Эндокринологии ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий с участием Института детской эндокринологии, терапевтического, хирургического и патоморфологического отделений. По теме диссертации опубликовано 37 научных работ в центральной и региональной печати, в том числе 17 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов докторских диссертаций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 209 страницах, представлена в монографическом стиле и состоит из введения, 6 глав, содержит 34 таблицы и 32 рисунка. Список литературы содержит 294 источника (105 – отечественных авторов и 189 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами, в структуре работы можно выделить 4 основных фрагмента, согласно которым были обследованы следующие группы детей (табл.1).

Таблица 1

Общий объем и структура проведенных исследований

Фрагменты работы		Объем выборок, n
Эпидемиология заболеваний ЩЖ	1. У детей младшего возраста (6-9 лет)	1153
	2. У подростков (13-16 лет)	1179
Гипотиреоз	1. Клиническая структура	117
	2. Дифференциальная диагностика ВГ	28
	3. АИТ как причина гипотиреоза (изучение катамнеза)	63
Тиреотоксикоз	1. Дифференциальная диагностика тиреотоксикоза (АТрТТГ)	80
	2. Прогностические факторы исходов БГ	67
	3. Критерии отмены антитиреоидной терапии при БГ	31
	4. Терапия радиоактивным йодом	15
Узловой зоб	1. ТАБ в дифференциальной диагностике узлового зоба	202
	2. Клинические особенности опухолей ЩЖ	36
	3. Чрескожные инъекции этанола в лечении	21

Исследование эпидемиологии заболеваний ЩЖ проведено в рамках «Программы по исследованию и профилактике йододефицитных заболеваний у детей Свердловской области», утвержденной Правительством Свердловской области (Закон СО № 100-ОЗ от 21 ноября 2005 года). Выбор населенных пунктов (преимущественно – районные центры) осуществлялся с учетом географического расположения Свердловской области и предполагал максимальный охват всех территориальных округов. В каждом населенном пункте руководителями муниципальных учреждений здравоохранения произвольно выбиралась одна школа, в которой планировалось обследование по 50 детей в двух возрастных группах: 7-8 и 14-15 лет. На предварительном этапе рассылались анкеты, в которых фиксировались паспортные и антропометрические данные детей. Согласно Хельсинской Декларации о проведении научных исследований, обязательным условием включения ребенка в исследование являлось подписание родителями информированного согласия.

В период с февраля по декабрь 2006 года выездной бригадой ОДКБ №1, при непосредственном участии автора работы, проведено комплексное обследование 2332 детей и подростков в 23 населенных пунктах Свердловской области: 1153 детей (599 девочек / 554 мальчика) 6-9 летнего возраста и 1179 детей (637 девочек / 542 мальчика) 13-16 лет. Оценку степени тяжести йододефицитных заболеваний проводили по эпидемиологическим критериям ВОЗ, 2001 г.

Клиническая часть работы выполнена в Областной детской клинической больнице №1 г. Екатеринбурга (главный врач – заслуженный врач РФ, к.м.н. С.Н. Боярский). На базе ОДКБ №1 автором организован и осуществляется специализированный тиреоидологический прием детей и подростков Свердловской области, с одномоментным проведением ультразвукового и гормонального исследований, а также тонкоигольной аспирационной биопсии ЩЖ.

Лабораторные методы

Использованные в работе лабораторные методы и количество тестов (из всех фрагментов работы) представлены в таблице 2.

Таблица 2

Лабораторные методы исследования

Показатель	Референсные интервалы	Метод (фирма-производитель)	Количество тестов
ТТГ, мМЕ/л	0,4 – 4,5	Иммунохимический (AxSYM®, «Abbott Diagnostic Division», США)	2617
сТ4, пмоль/л	9,14 – 23,8		1438
сТ3, пмоль/л	2,22 – 5,35		54
АТ-ТПО, мМЕ/л	0 – 12		1725
АТ-ТГ, мМЕ/л	0 – 34		546
АТ-рТТГ, мЕД/л	0 – 1,5	ИФА (Medizym® T.R.A., ФРГ)	546
ТГ, нг/мл	0 – 40	ИФА («Orgentic Tg», ФРГ)	28
Йодурия, мкг/л	0 – 400	Церий-арсенитовый («Биохиммак», Россия)	1253

Подавляющее большинство исследований проведено на базе лабораторного отдела ОДКБ №1 (начальник отдела – д.м.н., профессор С.В. Цвирен-

ко, зав. лабораторией клинической биохимии – до 2006 г.: к.м.н., доцент Л.И. Савельев; после – Л.Ю. Герасимова).

Инструментальные методы

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось на базе отдела лучевой диагностики ОДКБ №1 (нач. – Я.Я. Вутирас) при помощи аппаратов, указанных в таблице 3, линейным датчиком частотой 7,5–10 МГц. Все исследования (эпидемиологическая и клиническая части) выполнены самим автором работы. Определялись линейные размеры органа, с последующим вычислением его объема, а также оценивались эхогенность и структура тиреоидной ткани. Объем ЩЖ обследуемого пациента рассчитывали по формуле Брунна [Brunn J., 1981]. Полученные результаты объема ЩЖ оценивали по нормативам, рассчитанным относительно площади поверхности тела (ППТ) обследуемого ребенка в зависимости от пола [Zimmermann M.B., 2001 и 2003]. ППТ вычисляли по стандартной формуле. Зоб диагностировали в случае превышения верхнего предела (97 перцентиль) нормальных значений.

Таблица 3

Инструментальные методы исследования

Метод	Модель аппарата	n
УЗИ	"Siemens Sonoline 450", ФРГ	1961
	«Fucuda-750XT», Япония (<i>эпидемиология</i>)	2332
УЗ ТАБ	УЗ-контроль "Siemens Sonoline 450", ФРГ	202
Сцинтиграфия	Гамма-камера «SMV Vision DST XL», Франция	47

Тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем (УЗ ТАБ) выполнялась методом «свободной руки» с использованием одноразовых игл 23 и 25 G и шприцов объемом 10 и 20 мл. Все биопсии выполнены автором работы. Окраска цитологических препаратов проводилась по методике Романовского-Гимза. Препараты исследовались в клинической лаборатории ОДКБ №1 (заведующая – Н.А. Елисеева). Информативными считались препараты, содержащие по 6-8 клеточных скоплений, в каждом из которых имелось по 8-10 фолликулярных клеток. У каждого пациента исследовалось как минимум по 2 препарата [Hamburger J.I., 1988]. Результаты стандартного цитологи-

ческого заключения классифицировались как: 1) «злокачественные» - папиллярная карцинома, медуллярная карцинома; 2) «сомнительные» - фолликулярная опухоль; 3) «доброкачественные» - коллоидный зоб, киста, аутоиммунный тиреоидит [Дедов И.И., 2005].

Чрескожные инъекции этанола (ЧИЭ) выполнялись автором работы, совместно с ассистентом, по стандартной описанной методике [Ильин А.А., 2003] на базе отделения лучевой и эндоскопической диагностики ОДКБ №1 (зав. – к.м.н. О.М. Карташова).

Сцинтиграфия ЩЖ выполнялась с использованием радиофармпрепарата Tc^{99m} (активность 30-60 мБк) в отделении радионуклидной диагностики ОДКБ №1 (зав. – И.М. Сибирцева).

Терапия ^{131}I проводилась в Радиологическом центре ГКБ №1 г. Нижнего Тагила (врач-радиолог Курмышова Л.А.) и подразумевала прием изотонического водного раствора натрия йодида. Обязательным условием для проведения являлось подписание информированного согласия. Предварительно всем пациентам проводился 24-часовой тест захвата радиойода, на основании которого устанавливалась поглощенная доза ^{131}I . Терапевтическая доза рассчитывалась по стандартной методике, с использованием формулы Куимби-Маринелли.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программ STATISTICA 6.0, MedCalc Version 7.4.2.0. и Microsoft Excel. Проверку на нормальность распределения количественных показателей в группах проводили по критерию Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных признаков в исследуемых группах вычисляли медиану (Me), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), процентиля (P), квартили [25;75], а также диапазон (Min – Max). Для сравнения двух или более независимых выборок по выраженности количественных признаков применяли критерии Манна-Уитни (T) и Краскела–Уоллиса (H), соответственно. Для сравнения двух или более связанных выборок применяли критерии Уилкоксона (W) и дисперсионный анализ Фридмана (F), соответственно. Для оценки зависимости между количественными признаками использовали коэффициент корреляции.

ляции Спирмена (r). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, проводился расчет 95% доверительного интервала для разности средних (CI 95%). Для статистического анализа различия двух групп по распределению качественных признаков использовали точный критерий Фишера (таблицы 2×2), угловое преобразование Фишера (ϕ), двух-выборочный критерий Колмогорова-Смирнова и критерий хи-квадрат (χ^2). С целью установления диагностической ценности метода строили операционную характеристическую кривую (ROC). В процессе анализа вывод о статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Оценка степени тяжести йододефицитных заболеваний в Свердловской области

Распространенность зоба в 23 обследованных районах области варьировала от 8,9 до 44,9%, а показатели медианы йодурии – от 25 до 110 мкг/л. В г. Туринск были зафиксированы высокие концентрации йода в моче (МЙ=1234 мкг/л), что вероятно явилось следствием попадания йода в питьевую воду из окружающих природных источников. В целом, в Свердловской области установлена зобная эндемия средней тяжести (частота зоба – 22,8%) на фоне легкой йодной недостаточности (медиана йодурии – 53 мкг/л). Дополнительно проведен анализ показателей частотного распределения потребления йода, рекомендованных сотрудниками ЭНЦ для более полной оценки йодного обеспечения [Свириденко Н.Ю., 1999]. Установлено, что лишь каждый четвертый школьник Свердловской области (24,3%) имеет уровень йодурии, превышающий 100 мкг/л, примерно по 1/3 детей имеют йодурию, соответствующую легкому и умеренному дефициту потребления йода (33% и 28,6%, соответственно), а в 14,1% случаев уровень йодурии оказался крайне низким (< 20 мкг/л). Необходимо отметить, что результаты были получены на фоне проведения профилактики йодированной солью, которой, согласно Постановлению Правительства Свердловской области «О мерах по профилактике йододефицит-

ных заболеваний» (№ 1314 от 30 октября 2002 года) в обязательном порядке должны обеспечиваться все школьные и дошкольные учреждения области.

Распространенность заболеваний щитовидной железы

У детей младшего школьного возраста

При УЗИ у 16 (7 ж/9 м) из 1153 детей (1,4%) выявлены узлы в ЩЖ диаметром от 4 до 12 мм, причем в одном из них – множественные (0,1%). Распространенность заболеваний ЩЖ представлена в таблице 4. У 15 из 16 детей размеры узлов варьировали от 4 до 8 мм, они не пальпировались, а их ультразвуковые признаки соответствовали «классической картине» коллоидных узлов. В 1 случае (0,1%) выявлен узел диаметром 12 мм, который был доступен пальпации. По данным цитологического исследования был установлен диагноз: В-клеточная опухоль ЩЖ. Гистологическая верификация диагноза не проведена в связи с отказом родителей от оперативного лечения. При контрольном УЗИ через 6 месяцев размеры узла уменьшились до 10 мм, а через 12 месяцев до 7 мм, что косвенно может свидетельствовать в пользу Гюртле-клеточной опухоли ЩЖ. В литературе имеется описание нескольких случаев, когда после ТАБ размеры данного типа опухоли спонтанно регрессировали [Ramp U., 1995; Judkins A..R., 1999]. У 6 (4 ж/2 м) из 1153 (0,5%) детей – диагностирована гипертрофическая форма АИТ, причем в 4 (0,35%) случаях – в состоянии субклинического гипотиреоза (ТТГ от 4,7 до 19,1 МЕ/л).

У подростков

При УЗИ у 57 (51 ж/6 м) из 1179 (4,8%) детей выявлены узлы в ЩЖ, причем в 14 (1,2%) из них имелось более одного образования, что было классифицировано как многоузловой зоб. В большинстве случаев (52 из 57) размеры узлов не превышали 10 мм в диаметре. Только у 3 (2 ж/1 м) детей (0,25%) узлы оказались пальпируемыми, а их диаметр превышал 20 мм. Показания к проведению УЗ-ТАБ установлены в 5 случаях: пальпируемые узлы (3); размеры узла более 10 мм (2). В 3 из 5 случаев выявлена цитологическая картина коллоидного зоба, у 1 пациента – диагностирован АИТ, а у 1 ребенка с пальпируемым узлом диаметром 2,5 см – фолликулярная опухоль ЩЖ (0,1%). В результате гистологического исследования у этого пациента верифицирован

фолликулярный рак ЩЖ. Кроме того, в 1 случае (0,1%) установлен диагноз функциональной автономии ЩЖ, которая проявлялась очаговым повышенным накоплением РФП (Tc^{99}) в проекции пальпируемого узла (30 мм) и подавленным уронем ТТГ при нормальных значениях тиреоидных гормонов. Таким образом, при проведении УЗ-скрининга выявлено всего 5 случаев узлового зоба, требующих проведения дальнейшего клинического обследования, в результате которого оперативное лечение потребовалось у 2 из 3 детей с пальпируемыми узлами.

У 26 (21 д/5м) из 1179 (2,2%) подростков диагностирован АИТ (у 3 – диагноз был установлен ранее), из них в состоянии тяжелого гипотиреоза (ТТГ – 176,045 МЕ/л, сТ4 – 5,39 пмоль/л) – 1 (0,1%), субклинического гипотиреоза (ТТГ от 4,771 до 26,994 МЕ/л) – 11 (0,9%), эутиреоза – 14 (1,2%). В 12 из 26 случаев имелся нормальный объем при УЗИ, а в структуре диффузного зоба (по ВОЗ, 2001) доля АИТ составила – 14,9% (14 из 94). Кроме этого, в когорте обследованных детей зафиксирован 1 случай (0,1%) ранее диагностированной болезни Грейвса в состоянии ремиссии, а также – 1 случай (0,04%) врожденного порока развития ЩЖ – гемиагенезия левой доли.

Таблица 4

Распространенность заболеваний ЩЖ в различных возрастных группах детей

Заболевания		Частота, %				Отличия	
		6-9 лет (n=1153)		13-16 лет (n=1179)			
АИТ	эутиреоз	0,5%	0,15%	2,2%	1,2%	$\chi^2=12,2$ p=0,005	p=0,003
	СГ		0,35%		0,9%		p=0,078
	гипотиреоз		-		0,1%		-
Одиночные узлы (УЗИ)		1,3%		3,6%		$\chi^2=13,23$; p=0,0003	
Множественные узлы (УЗИ)		0,09%		1,2%		$\chi^2=11,05$; p=0,0009	
Одноузловой зоб		0,09%		0,25%		$\chi^2=0,96$; p=0,323	
Опухоли ЩЖ		0,09%		0,09%		$\chi^2=0$; p=0,987	

В группе подростков по сравнению с младшими школьниками отмечается более высокая распространенность АИТ (2,2% и 0,5%, соответственно; $p=0,005$), однако частота АИТ с субклиническим гипотиреозом, имеющих большее клиническое значение, существенно не отличалась в этих возрас-

тных группах (0,35% и 0,9%; $\chi^2=3,13$, $p=0,078$). Из этого следует, что более высокая частота АИТ в пубертатном периоде обусловлена преимущественно эутиреоидными формами, как правило, не требующими активного вмешательства. Установлена более высокая распространенность у подростков, чем у младших детей, как одноузловых (3,6% и 1,3%, $p=0,000$), так и многоузловых форм зоба (1,2% и 0,09%, $p=0,001$). При сравнении частоты узлового зоба и опухолей ЩЖ, которые могли бы быть выявлены и только при пальпаторном обследовании, достоверных различий между группами детей и подростков не установлено.

В целом, среди всех обследованных детей и подростков распространенность АИТ составила – 1,4% (32/2332), узлового зоба – 0,26% (6/2332); рака ЩЖ, узлового токсического зоба, гипотиреоза в исходе АИТ и болезни Грейвса в стадии ремиссии – по 0,04% (по 1/2332).

Распространенность нарушений функции ЩЖ у подростков

Определение референтных интервалов тиреотропного гормона

Учитывая общепринятые рекомендации Национальной Академии Клинической Биохимии (США), была сформирована выборка, состоящая из 561 подростка 13-16 лет. По результатам обследования из 1179 детей в возрасте 13-16 лет были исключены пациенты с узлами более 5 мм; изменениями структуры, снижением эхогенности и диффузным зобом по данным УЗИ; а также с уровнем АТ-ТПО >12 мМЕ/л. Среди всех подростков уровень ТТГ превысил верхний предел, рекомендованный для взрослых (4,5 мМЕ/л), и составил – 4,7 мМЕ/л (табл. 5).

Таблица 5

Уровень ТТГ, АТ-ТПО и объем ЩЖ у детей в референсной выборке

Показатели	Все (n=561)		Мальчики (n=271)		Девочки (n=290)	
	Me	P 2,5 – 97,5	Me	P 2,5 – 97,5	Me	P 2,5 – 97,5
ТТГ, мМЕ/л	2,24	0,86 – 4,69	2,33	0,92 – 5,17	2,2	0,81 – 4,69
АТ-ТПО, мМЕ/л	7,8	2,9 – 11,8	7,7	2,6 – 11,7	7,9	3,0 – 11,8
Объем ЩЖ, мл	5,7	3,1 – 9,3	5,9	3,1 – 9,5	5,6	3,2 – 9,0

В таблице 5, кроме уровня ТТГ, представлены показатели АТ-ТПО и объема ЩЖ. Установлено, что показатели ТТГ были достоверно выше среди лиц мужского пола ($T=35190$, $p=0,032$).

Нарушения функции щитовидной железы

Для эпидемиологической оценки распространенности субклинического гипотиреоза применили установленные нами верхние пределы РИ ТТГ для мальчиков – 5,2 мМЕ/л, а для девочек – 4,7 мМЕ/л. В результате, у 26 девочек (4,1%) и 14 мальчиков (2,6%) уровень ТТГ превысил установленные РИ (частота одинакова: $\chi^2=2,01$, $p=0,156$), а распространенность субклинического гипотиреоза составила – 3,3%. Частота же субклинического тиреотоксикоза в йододефицитной популяции была ниже – 0,5%. Кроме этого, мы проанализировали возможные причины развития СГ в выборке подростков. Оказалось, что из 39 (14 М/25 Ж) случаев только у 2 из 14 мальчиков (14,3%) и у 9 из 25 девочек (36%) причиной СГ являлся АИТ. Иными словами, только в трети случаев (11/39; 28,2%) имелся патологический процесс в ЩЖ, который привел к субклиническому нарушению функции. В большинстве же случаев (71,8%) превышение уровня ТТГ выше установленного верхнего предела нормальных значений не было связано с какими-либо известными причинами, вызывающими нарушение функции ЩЖ.

Приемлемость эпидемиологических нормативов объема ЩЖ для диагностики зоба в клинической практике

Для оценки клинического значения зоба, выявляемого с помощью эпидемиологических нормативов, применили классический подход в определении чувствительности теста в диагностике болезни. Используя базу данных 1179 детей 13-16 лет, обследованных нами при проведении эпидемиологического исследования, сформировали выборку из 1045 пациентов, у которых имелась возможность оценки тиреоидного объема в зависимости от ППТ и пола по нормативам ВОЗ, 1997 и 2001 [Delange F., 1997; Zimmermann M.B., 2001].

Необходимо отметить, что у 134 из 1179 (11,4%) обследованных подростков ППТ превышала 1,7 м² и они были исключены из анализа в виду отсутствия нормативных показателей объема, а у 4 из них (3%) был диагностиро-

ван АИТ, причем в одном случае имелся явный гипотиреоз. Таким образом, если бы мы ориентировались в диагностике патологии ЩЖ только на наличие зоба по данным УЗИ, был бы пропущен единственный, зафиксированный в нашем исследовании случай явного нарушения функции ЩЖ. В таблице 6 представлены результаты обследования, на основании которых рассчитывалась чувствительность теста (в нашем случае – наличие зоба) в диагностике заболеваний ЩЖ (за болезнь принимали АИТ, который потенциально может привести к нарушению функции).

Таблица 6

Результаты обследования подростков, на основании которых рассчитывалась чувствительность теста

Результаты УЗИ	п	«АИТ»	
		есть	нет
Нормативы ВОЗ, 2001			
Зоб	98	13	85
Нормальный объем ЩЖ	947	9	938
Нормативы ВОЗ, 1997			
Зоб	12	5	7
Нормальный объем ЩЖ	1033	17	1016

В итоге, при использовании нормативов 2001 г. чувствительность теста (наличие зоба) в диагностике АИТ составила – 59,1%, а по нормативам 1997 г. – 22,7%.

ГИПОТИРЕОЗ

Клиническая структура

В госпитальной выборке из 117 детей и подростков с явным гипотиреозом, наблюдавшихся в поликлинике ОДКБ №1, выявлено 70 (59,8%) пациентов с ВГ (23 М/ 57 Ж) в возрасте от 2 мес до 16 лет; 27 (23,1%) – с АИТ (3 М/ 24 Ж) в возрасте от 4 до 15 лет; 12 (10,3%) – после операций на ЩЖ (2М/ 10 Ж) в возрасте от 11 до 16 лет (10 случаев по поводу тиреоидных опухолей, по 1 – рецидив БГ и УЗ после склеротерапии); по 4 ребенка (по 3,4%) – с гипотиреозом в исходе БГ и после РЙТ. В клинической структуре синдрома гипоти-

реоза (см. рис.1), встречающегося в детском возрасте и требующего наблюдения и лечения эндокринолога, наиболее частыми являются врожденные аномалии развития ЩЖ и дисгормоногенез (59,8%). АИТ – как причина развития гипотиреоза занимает второе место (23,1%), однако среди приобретенных форм на его долю приходится более половины всех случаев (62,8%).

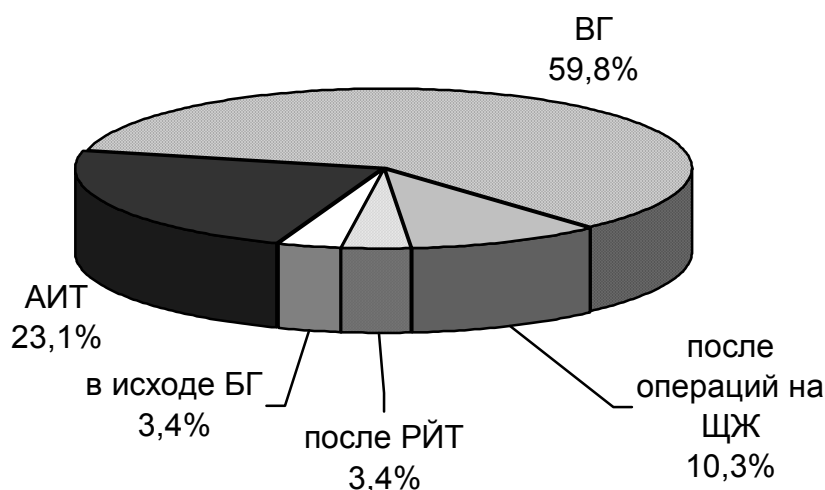


Рис.1. Клиническая структура синдрома гипотиреоза у детей

Врожденный гипотиреоз

Из 64 детей, вызванных для дополнительных тестов, нам удалось провести комплексное обследование только у 28 больных ВГ (17 девочек, 11 мальчиков) в возрасте от 1 до 16 лет. УЗИ и определение уровня ТГ проведено у всех пациентов, а полный комплекс обследования, в т.ч. и скintiграфия ЩЖ, удалось осуществить в 21 случае. Формы ВГ диагностировали согласно следующим критериям: 1) дистопия ЩЖ – визуализация ЩЖ в нетипичном месте методами УЗИ и/или скintiграфии с Tc^{99m} , ТГ крови > 0 нг/мл; 2) агенезия ЩЖ – отсутствие визуализации ЩЖ методами УЗИ или скintiграфии, ТГ крови $= 0$ нг/мл; 3) гипоплазия ЩЖ – визуализация ЩЖ уменьшенных размеров в типичном месте методами УЗИ и/или скintiграфии, ТГ крови > 0 нг/мл; 4) дисгормоногенез – визуализация ЩЖ нормальных или увеличенных размеров в типичном месте методами УЗИ и/или скintiграфии, ТГ крови > 0 нг/мл. У большинства пациентов, прошедших комплексное обследование (19 из 28 -

67,9%), была диагностирована дистопия ЩЖ: в подъязычную область (n=8), корень языка (n=4) подчелюстную область (n=1), яремную ямку (n=1), неуточненная (n=5) (т.е., по данным УЗИ тиреоидная ткань в типичном месте и в проекции шеи не визуализировалась, но ее наличие у пациента подтверждалось повышенным уровнем ТГ, однако сцинтиграфия не проводилась). В 5 случаях (17,9%) установлена агенезия. В исследуемой группе детей степень тяжести лабораторных проявлений ВГ была различной. Уровень исходного ТТГ (на момент постановки диагноза ВГ) составлял от 6,2 до 722 мМЕ/л, в среднем - 169 мМЕ/л. Уровень сТ4 – от 0,47 до 16,9 пмоль/л, в среднем – 2,4 пмоль/л. В группе больных с агенезией, уровень ТТГ оказался достоверно выше, а уровень Т4 – ниже, чем в группе больных с дистопией и типично-расположенной ЩЖ ($p=0,02$ и $p=0,05$, соответственно). Достоверных отличий в уровнях ТТГ и Т4 между группами дистопии и типично-расположенной ЩЖ не выявлено ($p>0,05$). Клинические симптомы на момент постановки диагноза ВГ варьировали от их отсутствия до наличия одновременно 7 симптомов. Количество клинических симптомов не зависело от возраста ребенка на момент постановки диагноза, но имело прямую корреляцию с уровнем ТТГ ($r=0,45$, $p=0,02$). Зависимости между этиологией ВГ и количеством клинических симптомов выявлено не было ($p=0,05$), но при агенезии чаще наблюдалось более 2 клинических симптомов, что в среднем больше чем в других группах. В целом, для агенезии ЩЖ характерны более тяжелые клинико-лабораторные проявления гипотиреоза, по сравнению с другими формами тиреоидных дисгенезий.

Аутоиммунный тиреоидит

На момент установления диагноза АИТ треть детей находилась в эутиреозе (n=22; 34,9%), равное количество (n=18; по 28,9%) в СГ и гипотиреозе, а у 5 пациентов (7,9%) выявлен субклинический гипертиреоз (табл.7). 5 из 18 (3 М) детям с исходным СГ при уровне ТТГ > 10 мМЕ/л был назначен L-T4 в дозе от 1,1 до 1,6 мкг/кг. На фоне регулярного приема препарата были неоднократно зафиксированы эпизоды повышения ТТГ, что указывало на прогрессирующий характер снижения функции ЩЖ и требовало увеличения дозы. Это по-

зволило классифицировать указанные случаи, как гипотиреоз. В целом, за трехлетний период наблюдения прирост случаев явного гипотиреоза в нашей выборке составил 14,3% (с 18 до 27 случаев).

Таблица 7

Клинико-лабораторные показатели и динамика функционального состояния ЩЖ у детей с АИТ

Клинико-лабораторные показатели (<i>n</i>)	Me [min-max]; доля, %
Возраст, лет (63)	10,8 [4,13; 14,8]
Женский пол (52)	82,5%
Объем ЩЖ, мл (63)	11,05 [0,7; 29,6]
ТТГ, МЕ/л (63)	6,373 [0,005; 200]
сТ4, пмоль/л (35)	11,24 [0,0; 24,3]
Доля позитивных тестов АТ-ТПО, МЕ/л; (61)	91,8%
Доля позитивных тестов АТ-ТГ, МЕ/л; (28)	82,1%
Лечение левотироксином (39)	61,9%
Катамнез, лет (63)	3,05 [1,03; 6,45]
Исходная функция ЩЖ	
Субклинический гипертиреоз (5)	7,9%
Эутиреоз (22)	34,9%
Субклинический гипотиреоз (18)	28,6%
Гипотиреоз (18)	28,6%
Конечная функция ЩЖ	
Субклинический гипертиреоз (0)	-
Эутиреоз (21)	33,3%
Субклинический гипотиреоз (15)	23,8%
Гипотиреоз (27)	42,9%

У 8 пациентов с СГ также был назначен L-T4, а его дозы в процессе наблюдения (от 1,6 до 5,9 лет) не изменялись и оставались прежними (0,5–1,0 мкг/кг), что затрудняло проведение точной оценки функционального состояния ЩЖ. Однако в связи с тем, что уровень ТТГ на фоне относительно низких доз препарата оставался в пределах РИ, мы отнесли эти случаи в группу СГ. Только 5 детей с СГ (ТТГ от 11,1 до 5,9 мМЕ/л) наблюдались без лечения в период от 2,4 до 3,2 лет, и в последние контрольные визиты имели нормальные значения ТТГ (от 2,0 до 3,4 мМЕ/л). 18 (4 М) детей с исходным эутиреоидным состоянием (ТТГ от 0,5 до 4,1 мМЕ/л) наблюдались без лечения в те-

чение от 1 года до 5,8 лет (медиана – 2,5 года). В 3 случаях через 1,5 – 3,2 года произошло развитие СГ (ТТГ от 4,52 до 6,15 мМЕ/л), а остальные дети оставались в эутиреозе весь период наблюдения.

С целью изучения естественного течения АИТ объединили детей с различным функциональным состоянием на момент диагностики болезни (1 – СТ, 18 – эутиреоз, 5 – СГ), не получавших лечения в течение всего периода наблюдения: от 1 года до 5,8 лет (медиана – 2,8 лет). При сравнительном анализе в группе из 24 детей установлено, что исходные значения ТТГ (3,07 [1,92; 3,98] мМЕ/л) достоверно не отличались от показателей ТТГ (2,35 [1,76; 3,71] мМЕ/л) к окончанию почти трехлетнего периода наблюдения ($W=100,0$; $p=0,247$).

ТИРЕОТОКСИКОЗ

Дифференциальная диагностика

В течение 6-летнего периода мы наблюдали 80 пациентов с манифестацией тиреотоксикоза (63 девочки/17 мальчиков) в возрасте от 6,6 до 17,8 лет (Ме=14,3 года). В 1 случае был выявлен подострый тиреоидит (ПОТ) на основании типичной клинической картины и повышения СОЭ до 35 мм/час. Диагноз верифицирован с помощью радиоизотопного сканирования. Еще у двух пациентов с помощью УЗИ и РСГ с Tc^{99m} диагностирован одноузловой токсический зоб (ОТЗ). В остальных 77 случаях происхождение тиреотоксикоза уточнялось с использованием следующих клинических подходов: **1)** у 34 детей с тиреотоксикозом имелись различные проявления ЭОП, на основании чего им была диагностирована БГ, причем у одного из них имелся субклинический гипертиреоз; **2)** в 23 случаях без ЭОП диагноз был верифицирован с учетом данных РСГ с Tc^{99m} . У 18 детей зафиксировано повышенное симметричное равномерное накопление РФП в обеих долях. В 4 случаях отмечалось крайне низкое неравномерное накопление препарата, а в 1 – отсутствие накопления, что позволило расценить эти данные как проявления деструктивного тиреотоксикоза на фоне АИТ; **3)** у 5 детей имелся субклинический гипертиреоз, что позволило избрать у них наблюдательную тактику. В итоге – у 2 раз-

вился явный гипотиреоз через 3 и 6 месяцев наблюдения, остальные 3 находились в состоянии эутиреоза на протяжении не менее 3 лет, что позволило отнести их в группу АИТ; 4) в 14 случаях, требовавших проведения дифференциальной диагностики, была назначена тиреостатическая терапия ввиду явных симптомов тиреотоксикоза. Из них у 11 детей, получавших длительную антитиреоидную терапию, в дальнейшем подтверждена БГ, а у 3 - этот диагноз исключен. Основанием для ревизии диагноза в пользу АИТ и отмены терапии послужило развитие явного гипотиреоза ($\text{ТТГ} > 10 \text{ МЕ/л}$) через 2-3 месяца лечения тиамазолом в дозе 0,3-0,5 мг/кг/сутки. После отмены терапии все дети по настоящее время находятся в состоянии эутиреоза в течение 12-38 месяцев. У 1 пациента с легким гипертиреозом в процессе наблюдения произошла нормализация функции ЩЖ в течение 3 месяцев (группа АИТ).

Таким образом, в этиологической структуре синдрома тиреотоксикоза у детей (см. рис. 2) ведущее место занимает БГ, на долю, которой приходится 78,8% случаев.

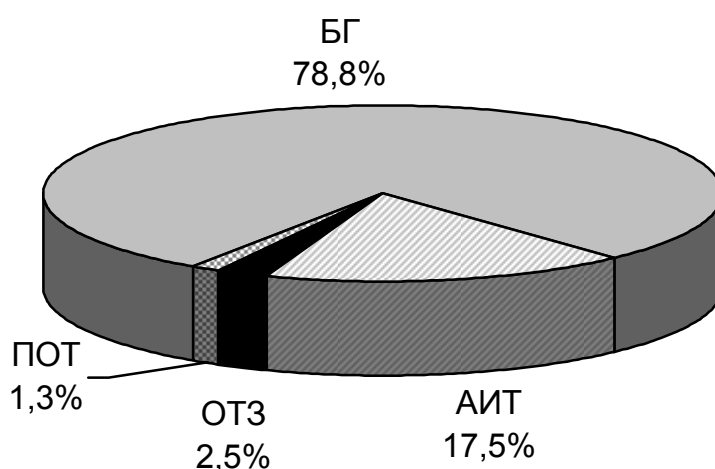


Рис. 2. Этиологическая структура синдрома тиреотоксикоза у детей

Во всех случаях БГ выявлен повышенный уровень АТ-рТТГ. У детей с подострым тиреоидитом и узловым токсическим зобом, а также у 13 из 14 детей, исходно расцененных нами, как АИТ значения ТВII находились в пределах референсного интервала (0,0-1,26 МЕ/л). В 1 случае у пациента из группы АИТ исходно повышенный уровень АТ-рТТГ (1,6 МЕ/л) через 2 месяца также нормализовался. При уровне АТрТТГ (ТВII) $> 1,6 \text{ МЕ/л}$ диагностическая чувствительность и специфичность теста составила – 100,0%.

Факторы, влияющие на выбор метода лечения болезни Грейвса

Факторы, связанные с пациентом

Доля случаев длительной ремиссии среди 23 детей, находившихся в препубертате на момент манифестации БГ, составила 65,2% и была достоверно выше, чем среди 44 пациентов, вступивших в период полового созревания – 36,4% ($\phi=2,55$; $p=0,012$; $\chi^2=3,96$; $p=0,046$). Кроме того, дети из группы препубертат были существенно моложе (12,5 [9,7; 14,6] лет), чем пациенты из группы пубертат (14,7 [12,6; 16,3] лет, $T=337$, $p=0,005$) и имели более низкие показатели физического развития – ИМТ и ППТ (16,4 [14,4; 19,8] кг/м² vs. 19,1 [17,0; 21,3] кг/м², $T=398$, $p=0,04$ и 1,2 [1,1; 1,5] м² vs. 1,6 [1,3; 1,7] м², $T=264$, $p=0,0002$, соответственно). Причем между двумя последними показателями и возрастом была выявлена существенная корреляционная зависимость ($r=0,82$, $p=0,000$ и $r=0,53$, $p=0,000$, соответственно), что с одной стороны, отражает закономерную связь антропометрических данных с возрастом пациента, а с другой – исключает независимое влияние этих факторов (ИМТ и ППТ) на исходы терапии. При анализе других факторов (пол, отягощенная наследственность и факторы риска) статистически значимых различий между группами не выявлено.

Клинические факторы

Пациенты, достигшие длительной ремиссии, имели существенно меньше показатели объема ЩЖ (16,9 [12,4; 21,6] мл) и зобного индекса (13,5 [11,3; 17,9] мл/м²), чем дети из группы рецидива (27,6 [18,8; 35,15] мл, $T=275$, $p=0,0003$ и 18,2 [14,1; 21,2] мл/м², $T=333$, $p=0,005$, соответственно). Выявленные различия в группах по уровню сТ4 оказались также статистически значимыми ($p=0,04$). Не установлено существенного влияния на исходы антитиреоидной терапии исходного уровня АТрТТГ и АТ-ТГ, а также наличия ЭОП и изменения эхогенности ЩЖ по УЗИ. Сравнение детей с различными исходами БГ показало, что на момент манифестации заболевания дети, у которых впоследствии произошёл рецидив, имели более высокие значения зобного индекса. В связи с этим мы попытались оценить некое критическое значение показателя, позволяющее разделить выборку на две группы – с высокой и с низкой частотой рецидива и сделать вероятностный прогноз возможного ис-

хода. Максимальные различия функций распределения ЗИ в выборках детей с ремиссиями и рецидивами имеют место при значениях показателя 17-18 мл/м². Таким образом, можно говорить о том, что значение ЗИ =17,9 мл/м², является критическим для прогнозирования исхода заболевания, т.е. при превышении показателя более указанного риск развития рецидива тиреотоксикоза существенно увеличивается.

Динамика антител на фоне лечения

Установлено, что неблагоприятная динамика АТрТТГ (повышение, отсутствие динамики или снижение менее чем в половину от исходного уровня) в течение 6 месяцев терапии, практически гарантирует развитие рецидива тиреотоксикоза в будущем (94,4% случаев). Однако положительная динамика одних только АТрТТГ не может с высокой точностью предсказать частоту развития ремиссии БГ. Используемый нами подход по комплексной оценке динамики нескольких аутоантител позволил повысить ценность изучаемых клинических данных в плане возможного прогнозирования ремиссии БГ. При сочетании положительной динамики какого-либо из антител (АТ-ТПО или АТ-ТГ) со снижением уровня АТрТТГ на фоне 6-месячного лечения, частота случаев длительной ремиссии встречается в 2 раза чаще рецидивов (66,6% против 33,4%). В целом необходимо отметить, что каждый из установленных прогностических критериев достаточно силён при предсказании рецидива, сила же их в прогнозировании ремиссии БГ – гораздо ниже.

Анализ факторов в зависимости от стадии пубертата

Учитывая существенные различия в исходах БГ у детей, находящихся в различных стадиях периода полового созревания, мы проанализировали влияние изучаемых факторов на достижение ремиссии или развитие рецидива отдельно в подгруппах препубертата и пубертата. Как указывалось выше, группы ремиссии и рецидива достоверно различались по возрасту, ППТ и ИМТ, однако, при сравнении в подгруппах оказалось, что влияние этих факторов нивелируется в зависимости от стадии пубертата.

У детей, вступивших в период полового созревания, рецидив тиреотоксикоза достоверно чаще развивался у лиц мужского пола ($p=0,03$), имевших больше размеры ЩЖ, как по объему ($p=0,015$), так и по ЗИ ($p=0,05$), а также

выше уровень АТ-ТПО при манифестации БГ ($p=0,048$), чем у пациентов, достигших длительной ремиссии. У препубертатных детей, находящихся в ремиссии, были установлены существенные различия только по исходному уровню АТ-ТГ в отличие от пациентов с рецидивом тиреотоксикоза ($p=0,02$). Кроме того, критическое значение ЗИ, установленное для всей выборки детей, в перспективе необходимо корректировать с учетом стадии пубертата, поскольку выявлены существенные различия в подгруппах препубертата (15,7 [12,05; 17,92] мл/м²) и пубертата (20,14 [16,47; 26,48] мл/м², $p=0,004$).

Критерии отмены антитиреоидной терапии

В исследуемой выборке детей у 19 из 31 (61,3%) развился рецидив тиреотоксикоза в срок от 2 до 17,1 месяцев (медиана – 6 месяцев) после отмены АТТ, а 12 (38,7%) находятся в состоянии ремиссии БГ продолжительностью от 12,5 до 53,4 месяцев (медиана – 26 месяцев). На момент отмены терапии у 15 из 31 детей уровень АТрТТГ был выше референсного интервала (АТрТТГ«+»), причем в 2 случаях определялись очень высокие значения (56,7 и 43,4 МЕ/л) на фоне гипотиреоза (ТТГ > 10 МЕ/л), который сохранялся и после отмены тиреостатиков. Подобные случаи могут отрицательно влиять на прогностическую ценность метода определения общих антител к рецептору ТТГ (ТВII), а результаты данного теста необходимо интерпретировать в совокупности с функциональным состоянием ЩЖ. Исключив из анализа указанные 2 случая, установлено, что из 13 детей с АТрТТГ«+» у 12 развился рецидив в срок от 2 до 7,2 месяцев (медиана – 4,7 месяцев) после отмены, а в 1 случае через 3 месяца произошла нормализация АТрТТГ и БГ протекает без рецидива на протяжении 1,5 лет. Т.о., прогностическая ценность положительного теста составила 92,3%, что указывает на высокую вероятность рецидива БГ при выявлении повышенного уровня АТрТТГ на момент отмены. Из 16 пациентов с АТрТТГ«–» у 7 (43,8%) возник рецидив на фоне повышения уровня АТрТТГ в срок от 8 до 17,1 месяцев (медиана – 8,8 месяцев), а 9 (56,2%) детей находятся в состоянии ремиссии с продолжительностью от 12,5 до 53,4 месяцев (медиана – 25,3 месяца). Необходимо отметить, что развитие рецидива тиреотоксикоза после отмены АТТ на фоне нормальных значений АТрТТГ происхо-

дит в более поздние сроки, чем при их повышенном уровне (8,8 мес. против 4,7 мес, $p < 0,01$), что, на наш взгляд, отражает естественное течение БГ с волнообразными колебаниями уровня АТрТТГ, независимыми от наличия или отсутствия тиреостатической терапии. При анализе ROC-кривой, установлено, что при уровне $TBII > 1,95$ МЕ/л в момент отмены АТТ у детей риск развития рецидива тиреотоксикоза в течение первого года составляет 100%.

Лечение радиоактивным йодом

В период с августа 2005 года по август 2007 года РЙТ была проведена у 15 пациентов (6 М) в возрасте от 13,1 до 20,4 лет ($17,6 \pm 2,4$ лет). Показаниями к РЙТ явились: **1)** послеоперационный рецидив БГ ($n=1$); **2)** рецидив после отмены АТТ ($n=7$); **3)** плохоконтролируемое рецидивирующее течение тиреотоксикоза на фоне тиреостатической терапии ($n=7$). Продолжительность БГ до момента РЙТ составляла от 8,3 до 117,1 месяцев ($37,1 \pm 25,7$ мес.). Объем ЩЖ на момент лечения – от 13,4 до 85,7 мл ($26,14 \pm 12,35$ мл). Предварительно всем пациентам проводился 24-часовой тест захвата радиоiodа, на основании которого устанавливался процент накопления ^{131}I . Активность рассчитывалась по стандартной методике, с использованием формулы Куимби-Маринелли. Диапазон лечебных активностей ^{131}I варьировал от 168,2 до 400 МБк ($284,4 \pm 100,9$ МБк) или от 4,5 до 10,8 mCi ($7,7 \pm 2,7$ mCi). Катамнез у 13 пациентов составил от 7 до 29 месяцев, а у 2 – 4 месяца. За период наблюдения ни у одного из пациентов не отмечено постлучевых реакций и других возможных осложнений РЙТ. У 11 (73,3%) из 15 развился гипотиреоз в сроки от 2 до 8 месяцев после лечения и им назначена заместительная терапия L-T4. У 4 сохранялся субклинический тиреотоксикоз от 10 до 27 месяцев после РЙТ, однако, позднее у 2 из них – произошла нормализация ТТГ.

Учитывая более низкую, по сравнению с литературными данными, эффективность РЙТ (73,3%), проанализировали влияние различных показателей на исходы лечения (активность ^{131}I в МБк и мКю; активность ^{131}I в МБк/мл объема ЩЖ). Между группами детей, достигшими гипотиреоза и находящихся в состоянии субклинического тиреотоксикоза, установлены достоверные различия ($p=0,025$) только по коэффициенту: активность/объем ЩЖ (МБк/мл). Раз-

личий между группами по активности ^{131}I не установлено ($p=0,926$). Все дети, с субклиническим тиреотоксикозом, получили активность ^{131}I менее 9 МВк на мл объема ЩЖ. В группе детей с гипотиреозом медиана этого коэффициента составила – 11,1 МВк/мл.

УЗЛОВОЙ ЗОБ

Дифференциальная диагностика

Более чем в половине из 202 случаев (63,4%) узловые образования были выявлены при скрининговом проведении УЗИ ЩЖ. У 88,6% детей имелись одиночные узлы в ЩЖ, а в 11,4% случаев – множественные, количество узлов варьировало от 2 до 8. Диаметр узлов (наибольший размер) колебался от 5 до 65 мм (15 [11; 23]), и не коррелировал с возрастом обследованных детей ($r=0,113$, $p=0,108$). Установлено, что при размерах узлов менее 10 мм частота информативных УЗ ТАБ была достоверно ниже, чем при узлах ≥ 1 см (63,2% против 94,9%, $\chi^2=23,23$, $p=0,000$). При узлах ≥ 1 см доля информативных биопсий существенно не менялась и оставалась достаточно высокой (94,9; 96,8 и 100%, $p>0,05$ при попарном сравнении между всеми группами). Необходимо отметить, что в группе из 38 детей с узлами до 1 см в 14 случаях имелись анэхогенные очаговые образования, с характерными ультразвуковыми признаками т.н. коллоидных узлов (кист), причем из 14 неинформативных биопсий такие узлы встретились в половине случаев ($n=7$). Установлено, что информативность УЗ ТАБ слабо коррелировала с диаметром узла ($r=0,313$, $p=0,000$). Группы детей с информативными ($n=182$) и неинформативными случаями УЗ ТАБ ($n=20$) различались между собой также только по диаметру узлов (15 [12; 25] мм и 9 [7,5; 13] мм, соответственно, $T=719$, $p=0,000$). Не выявлено зависимости информативности УЗ ТАБ от эхогенности и структуры узлов (между всеми группами $p>0,05$)

В течение 7 лет из 202 детей, которым проводилась УЗ ТАБ, было прооперировано 36 девочек и 5 мальчиков (20,3%). Показаниями к хирургическому лечению явились: **1)** злокачественное цитологическое заключение – 13 (31,7%); **2)** сомнительное цитологическое заключение – 23 (56,1%); **3)** одноуз-

ловой токсический зоб – 2 (4,9%); **4**) рецидив узлового зоба после лечения методом чрескожных инъекций этанола – 2 (4,9%); **5**) рост узла, имеющего подозрительные на рак ультразвуковые симптомы, при доброкачественном цитологическом заключении – 1 (2,4%). Гистологические диагнозы прооперированных детей и их соотношение с данными цитологического исследования представлены в таблице 8.

Таблица 8

Соотношение данных цитологического заключения и гистологического диагноза среди прооперированных детей и подростков

Цитологическое заключение		Гистологический диагноз				
		МРЩЖ	ПРЩЖ	ФРЩЖ	ФА	КЗ
МРЩЖ	2	1	1	-	-	-
ПРЩЖ	11	-	10	-	1	-
ФО	23	-	6	2	14	1
КЗ	5	-	1	-	-	4
Всего	41	1	18	2	15	5

На основании этих данных установлена ценность метода УЗ ТАБ в диагностике опухолей ЩЖ у детей. Чувствительность метода составила – 97,2%, специфичность – 80%, точность – 95,1%.

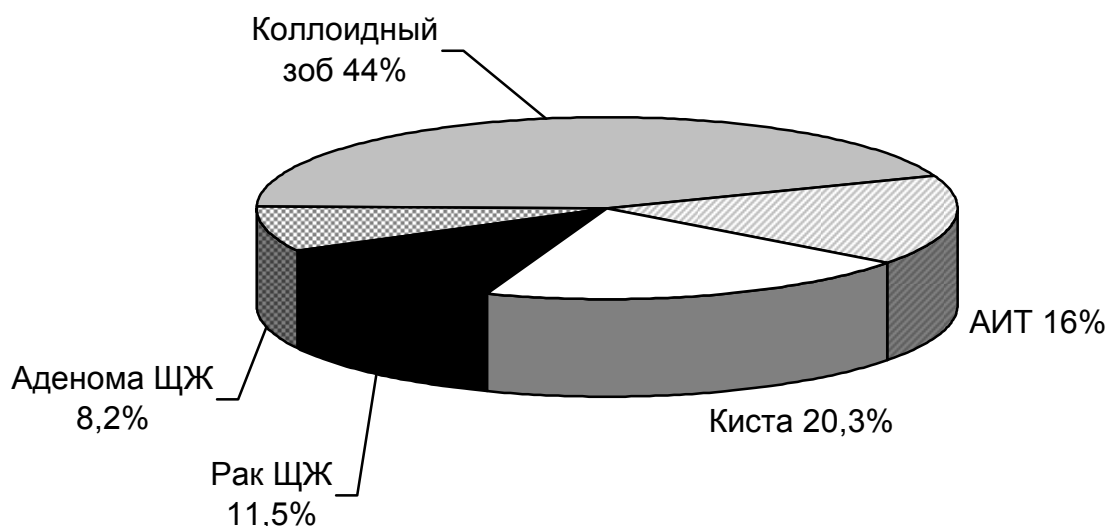


Рис. 3. Структура узлового зоба у детей по данным морфологических методов исследования

В структуре узлового зоба (см. рис.3), диагностированного у 182 детей и подростков, в каждом пятом случае выявлены опухоли ЩЖ (19,7%), а в 1 из 10 случаев узлового зоба среди детей и подростков диагностирован рак ЩЖ (11,5%). Подавляющее же большинство детских узлов в ЩЖ имеет неопухолевое происхождение (80,3%). Акцентируем внимание, что практически все дети с доброкачественным цитологическим заключением, находились под нашим наблюдением вплоть до 18-летнего возраста с катамнезом от 1 до 6 лет. Только в одном, указанном выше, случае, потребовалось оперативное вмешательство, и был диагностирован рак ЩЖ.

Клинические особенности опухолей ЩЖ у детей

С целью повышения качества своевременной диагностики опухолей ЩЖ необходимо четко представлять клинические особенности, характерные для различных вариантов опухолей у детей. С этой целью, были проанализированы клинические признаки между группами детей с раком ЩЖ и аденомой (табл. 9).

Таблица 9

Сравнительный анализ клинических признаков у детей с раком ЩЖ и аденомой

Показатели	Гистологический диагноз		Сравнительный анализ
	Рак (n=21)	Аденома (n=15)	
Женский пол	76,2% (16)	93,3% (14)	p=0,184
Возраст, лет Me [25;75]	13,7 [12,2; 15,3]	14,5 [14,1; 16,4]	T=127; p=0,319
Диаметр узла, мм	16 [12; 22]	25 [15;35]	T=351; p=0,018
Гипоэхогенность узла	80,9% (17)	13,3% (2)	p=0,000
Изоэхогенность узла	9,5% (2)	66,7% (10)	p=0,000
Неоднородность узла	9,5% (2)	20% (3)	p=0,337
Лимфоаденопатия	71,4% (15)	20% (3)	p=0,003
Сомнительное ЦЗ	38,1% (8)	93,3% (14)	p=0,000
Злокачественное ЦЗ	57,1% (12)	6,7% (1)	p=0,002

Группы не различались между собой по полу, возрасту и ультразвуковой структуре узлов. К отличительным признакам рака ЩЖ среди обследованных

детей можно отнести меньшие, по сравнению с аденомами, размеры узлов, снижение эхогенности при УЗИ, наличие шейной лимфаденопатии. Последние два признака являются общепринятыми симптомами, подозрительными на рак. Аденомы ЩЖ чаще имели большие размеры, нормальную эхогенность при УЗИ, а при цитологическом исследовании – заключение фолликулярная опухоль.

Отметим, что чаще всего рак ЩЖ диагностировался при размерах узлов от 10 до 19 мм ($n=11$), по 3 случая – в группах до 10 мм и больше 30 мм, и 4 – при диаметре от 20 до 29 мм. Однако, при сравнении относительной частоты рака в группах различных по диаметру узлов, достоверных различий не выявлено (при попарном сравнении между группами $\chi^2 < 0,5$ и $p > 0,1$ во всех случаях), т.е. рак ЩЖ у детей одинаково часто встречается независимо от размеров узла.

Чрескожные инъекции этанола в лечении узлового зоба у детей и подростков

В период с 2003 по 2006 г. на базе ОДКБ №1 г. Екатеринбурга прошли лечение методом ЧИЭ 20 девочек и 1 мальчик в возрасте от 12 до 17 лет с периодом наблюдения не менее 12 месяцев после окончания процедуры. В 19 случаях узлы были выявлены при пальпации или визуальном осмотре шеи. У этих пациентов ЧИЭ выполнялась с целью устранения косметического дефекта, а у 2 из них (объем узлов 31,7 и 44,1 мл) – еще и для ликвидации компрессии органов шеи. В 2 случаях узлы диагностированы при УЗИ (объем узлов 0,9 и 1,3 мл), а терапия выполнялась по просьбе родителей. Во всех случаях узлы имели кистозную дегенерацию, степень которой определялась при УЗИ. Обязательными условиями для проведения ЧИЭ являлись исключение опухолевого происхождения узла и подписание родителями или пациентом добровольного информированного согласия на проведение процедуры. Все пациенты имели в той или иной степени выраженности болевой синдром во время, и после введения этанола, купировавшийся самостоятельно или при применении анальгетиков в течение от 30 мин до 48 часов. У ряда детей это не позволило провести процедуру в запланированном объеме. В 1 случае зафиксиро-

ван транзиторный парез возвратного нерва, возникший через 2 часа после третьей по счету инъекции, вероятно вследствие перинодулярного отёка. Спонтанное восстановление речи произошло через 2 недели.

В результате в исследуемой группе детей объем узлов значительно уменьшился (степень регрессии – 95,5%) в среднем через 4 месяца после проведения ЧИЭ (с 6,8 [2,5; 11,1] мл до 0,4 [0,1; 1,0] мл, $W=0,0$, $p=0,000$). При изучении катамнеза в этой группе (средний период наблюдения – 22 месяца) объем узлов не претерпел существенных изменений (0,4 [0,1; 1,0] мл против 0,4 [0,05; 2,1], $W=60,5$, $p=0,698$), а коэффициент динамики узла составил 0,95. В 4 случаях отмечено полное исчезновение узлов. Однако у 2 детей зафиксирован рост узла по сравнению с исходными размерами, а еще в 1 случае размеры узла уменьшились менее чем в 2 раза (на 44%). Кроме этого, у 2 пациентов выявлено появление новых узлов, рядом с образованием, подвергшимся ЧИЭ. Эти дети были прооперированы, остальные находятся под динамическим наблюдением. Гистологических данных за опухолевое происхождение узлов, леченных методом ЧИЭ, не получено. Установлена прямая корреляционная связь между коэффициентом динамики узла и степенью кистозной дегенерации ($r=0,578$, $p=0,006$). Все остальные показатели (возраст, объем ЩЖ, исходный объем узла, уровень ТТГ, объем, кратность и соотношение вводимого этанола) не коррелировали с показателем эффективности лечения ($p>0,05$).

Для выявления факторов, способных повысить эффективность ЧИЭ, разделили пациентов на две выборки. В выборку 1 вошли дети, с коэффициентом динамики узла $>0,9$ ($n=14$), а в выборку 2 - пациенты, у которых размеры узла уменьшились менее чем на 90% от исходного или увеличились ($n=7$). Выборки отличались между собой только по степени кистозной дегенерации ($p=0,002$). Из 14 детей с максимальным эффектом ЧИЭ у 12 кистозная дегенерация занимала более половины узла, в то время как в другой выборке – только у 1 из 7. Кроме этого, сравнили по показателю эффективности ЧИЭ следующие выборки: 1) дети с объемом узлов >5 мл ($n=12$) и <5 мл ($n=9$) ($T=52,5$, $p=0,914$); 2) ЧИЭ в комбинации с супрессивной терапией ($n=8$) и без

нее ($n=13$) – ($T=40$, $p=0,383$); 3) дети с кистозной дегенерацией $>50\%$ ($n=13$) и $<50\%$ ($n=8$) – ($T=21$, $p=0,024$).

ВЫВОДЫ

1. В Свердловской области установлена зобная эндемия средней тяжести (частота зоба – 22,8%) на фоне легкой йодной недостаточности (медиана йодурии – 53 мкг/л), что позволяет отнести ее к региону легкого йодного дефицита. Существующие в области подходы к йодной профилактике у детей недостаточно эффективны, что диктует необходимость активного использования групповой и индивидуальной профилактики лекарственными препаратами йода в группах риска по развитию ЙДЗ.
2. Заболевания ЩЖ у детей и подростков, проживающих в йододефицитном регионе, встречаются достаточно редко – рак ЩЖ, болезнь Грейвса и явный гипотиреоз в исходе АИТ (по 0,04%), узловой зоб (0,26%), АИТ (1,4%). Использование УЗИ в качестве скрининга этих заболеваний у детей не оправданно, как с клинических, так и с экономических позиций.
3. Эпидемиологические нормативы тиреоидного объема у детей и подростков неприемлемы для использования в клинической практике, поскольку обладают низкой чувствительностью в диагностике заболеваний ЩЖ.
4. Верхний предел референтных значений уровня ТТГ, рассчитанный в репрезентативной выборке здоровых подростков (М–5,2 мМЕ/л, Ж–4,7 мМЕ/л), свидетельствуют о нецелесообразности изменения существующих общепринятых референтных интервалов.
5. У подростков, проживающих в йододефицитном регионе, не более трети случаев субклинического гипотиреоза (распространенность – 3,3%) обусловлено аутоиммунным тиреоидитом; большинство же случаев умеренного повышения ТТГ (71,8%) не имеет патологических причин, и вероятно отражает физиологические особенности становления гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в условиях йодного дефицита.
6. Основное место в современной клинической структуре гипотиреоза у детей занимает врожденный гипотиреоз (59,8%), а применение комплексного диагностического подхода (тиреоглобулин, УЗИ, сцинтиграфия) позво-

ляет надежно дифференцировать основные его формы (дистопия, агенезия).

7. АИТ является наиболее частой из приобретенных причин развития гипотиреоза у детей (62,8%), однако большинство случаев заболевания в этом возрасте диагностируется и протекает без нарушения функции ЩЖ.
8. В этиологической структуре синдрома тиреотоксикоза у детей доминирует болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) (78,8%), а определение антител к рецептору ТТГ (ТВII) позволяет оптимизировать ее диагностику в случаях отсутствия ЭОП.
9. Консервативная терапия при манифестации болезни Грейвса наиболее эффективна у детей, находящихся в препубертатном периоде (G1), а также имеющих небольшие размеры ЩЖ (<15-20 мл). Высокий риск рецидива тиреотоксикоза на фоне или после отмены терапии имеется у детей, вступивших в пубертат, имеющих большой зоб (>27-30 мл) и высокий исходный уровень АТ-ТПО, а также у лиц мужского пола.
10. В случае выбора антитиреоидной терапии болезни Грейвса независимо от исходных клинических факторов, целесообразно ориентироваться на изменение уровня АТрТТГ, отсутствие снижения которых через 6 месяцев лечения предопределяет высокий риск развития рецидива (94,4% случаев); при уровне АТрТТГ выше 1,95 МЕ/л на момент отмены терапии – риск рецидива составляет 100% в течение первого года.
11. При наличии показаний к радикальному лечению болезни Грейвса у подростков радиоiodтерапия может рассматриваться в качестве альтернативы хирургическому вмешательству, а достижению гипотиреоза способствует применение относительно высоких активностей ^{131}I (>10 МВк/мл).
12. Высокая точность тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем (чувствительность – 97,2%; специфичность – 80%) является залогом надежной дифференциальной диагностики узлового зоба у детей, большинство случаев которого имеет неопухоловое происхождение (80,3%).
13. Рак щитовидной железы у детей выявляется в одном из десяти случаев (11,5%) узловых образований, при которых показано проведение биопсии,

а его клинические особенности и подходы к диагностике не отличаются от таковых у взрослых.

14. Применение метода чрескожных инъекций этанола в лечении неопухолевых кистозных узлов у детей и подростков является безопасным, а его эффективность выше при кистозной дегенерации, занимающей более половины объема узла.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях сохраняющегося в Свердловской области дефицита потребления йода, показано проведение индивидуальной и групповой профилактики препаратами йода во всех группах риска по развитию ЙДЗ. Диффузное увеличение ЩЖ у детей и подростков в подавляющем большинстве случаев является проявлением йодного дефицита и, как правило, не требует проведения дальнейшей дифференциальной диагностики.
2. Учитывая низкую распространенность заболеваний ЩЖ у детей и подростков (АИТ, БГ, узловой зоб, рак ЩЖ) в регионе легкого йодного дефицита, использование скрининга при помощи УЗИ для их выявления нецелесообразно; ультразвуковое исследование показано при подозрении на узловые образования шеи и с целью выяснения причин диагностированного нарушения функции ЩЖ.
3. При оценке размеров ЩЖ при помощи УЗИ, целесообразно ориентироваться на показатели «зобного индекса» (объем ЩЖ/ППТ) независимо от пола и возраста: «препубертат» > 8,0 мл/м²; «пубертат» > 9,0 мл/м².
4. Для диагностики форм врожденного гипотиреоза, в комплекс обследования детей целесообразно включать: определение тиреоглобулина при ре-тестировании; УЗИ шеи на первом году жизни; радиоизотопную сцинтиграфию шеи при достижении возраста, не требующего проведения анестезиологического пособия.
5. Изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне свободного тироксина крови (субклинический гипотиреоз) у детей и под-

ростков, в большинстве случаев, является транзиторным феноменом, требующим лишь динамической оценки функции щитовидной железы.

6. Назначение заместительной терапии тиреоидными гормонами у детей с АИТ наиболее оправдано только в случаях развития явного гипотиреоза. При наличии субклинического гипотиреоза на фоне АИТ целесообразно динамическое наблюдение с контролем ТТГ и сТ4 1 раз в 6 месяцев.
7. Определение АТрТТГ у детей и подростков целесообразно: во всех случаях тиреотоксикоза при отсутствии явной ЭОП; на фоне тиреостатической терапии БГ (для оценки прогноза 1 раз в 3-6 месяцев) и при ее отмене.
8. Выбор метода лечения БГ у детей и подростков должен осуществляться с учетом комплаентности пациента (родителей), стадии пубертата и объема ЩЖ. Более рационально планирование консервативной терапии у детей, заболевших до вступления в пубертат, а также имеющих небольшие размеры ЩЖ (зобный индекс $<17,9$ мл/м²). В случае отсутствия рецидивов тиреотоксикоза в течение 1–1,5 лет терапии, дальнейшая тактика должна базироваться на определении АТрТТГ (нормальный уровень – отмена; повышенный – продолжение лечения еще 6 месяцев или решение вопроса о радикальном лечении).
9. При наличии у подростков факторов риска рецидива тиреотоксикоза (объем >30 мл, мужской пол) или при его развитии на фоне или после отмены тиреостатической терапии, целесообразно планировать один из радикальных методов лечения БГ (операция или радиоiodтерапия).
10. Показания для проведения УЗ ТАБ в детском возрасте не отличаются от таковых у взрослых. При исключении опухолевого происхождения узла по результатам информативного цитологического заключения необходим динамический ультразвуковой контроль за его размерами 1 раз в 6-12 месяцев. В редких случаях неопухолевых, кистозных узлов, приводящих к косметическому дефекту или компрессии органов

шей в детском возрасте, в качестве паллиативного лечения может быть использован метод чрескожных инъекций этанола.

11. Невысокая распространенность заболеваний ЩЖ у детей и подростков, а также специфика их дифференциальной диагностики и терапевтической тактики, делают целесообразным создание региональных (областных) детских тиреоидологических кабинетов из расчета 1 врач на 1 млн. детского населения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Структура заболеваний щитовидной железы у детей пубертатного возраста в г. Екатеринбурге / **Кияев А.В.**, Зайкова И.О., Булатова С.В., Медведева С.Ю. // III Региональная научно-практическая конференция «Современные средства и технологии для лечения и иммунореабилитации в педиатрии»: Тезисы докладов. – Екатеринбург, 2000 – С.35.
2. Проблема диффузного зоба у подростков города Екатеринбурга / **Кияев А.В.**, Зайкова И.О., Булатова С.В., Марвина Л.Н., Медведева С.Ю. // IV Всероссийский конгресс эндокринологов «Актуальные проблемы современной эндокринологии»: Тезисы докладов. – Санкт-Петербург, 2001 – С.595.
3. Уточнение этиологической структуры диффузного нетоксического зоба у детей пубертатного возраста по результатам изучения ближайшего анамнеза / **Кияев А.В.**, Зайкова И.О., Булатова С.В., Марвина Л.Н., Медведева С.Ю. // I Конференция иммунологов Урала: Тезисы докладов. – Екатеринбург, 2001. – Иммунология Урала. – № 1. – С.59-60.
4. Тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем в дифференциальной диагностике очаговых образований щитовидной железы у детей / **Кияев А.В.**, Вутирас Я.Я., Елисеева Н.А. // II Всероссийский конгресс тиреоидологов «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы»: Тезисы докладов. – Москва, 2002. – С.248-249.
5. Роль анамнеза при диффузном эутиреоидном зобе у детей пубертатного возраста / **Кияев А.В.**, Зайкова И.О., Фадеев В.В. // Проблемы эндокринологии. – 2003. – №6. – С. 32-36.

6. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы у детей / **Кияев А.В.**, Вутирас Я.Я., Елисеева Н.А. // VIII Конгресс педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии»: Тезисы докладов. – Москва, 2003. – Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т.2 (1). – С.154.
7. Аденолипома щитовидной железы / **Кияев А.В.**, Ильин А.А., Румянцев П.О. // Клиническая тиреоидология. – 2004. – №2. – С. 49-50.
8. Диффузный нетоксический зоб у детей. Методические рекомендации для педиатров, детских эндокринологов / **Кияев А.В.**, Зайкова И.О., Королева Н.П., Черных Л.Г. // Уральский медицинский журнал. – 2004. - №5 – С. 19-21.
9. Множественные фолликулярные аденомы щитовидной железы на фоне дисгормонального зоба / **Кияев А.В.**, Ильин А.А., Румянцев П.О. // Клиническая тиреоидология. – 2004. – №3 – С. 43-44.
10. Опухоли щитовидной железы в морфологической структуре узлового зоба у детей / **Кияев А.В.**, Ильин А.А., Румянцев П.О., Медведев В.С., Вутирас Я.Я. // III Всероссийский конгресс тиреоидологов «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы»: Тезисы докладов. – Москва, 2004. – С.351.
11. Результаты изучения катамнеза детей с диффузным токсическим зобом / **Кияев А.В.**, Карандашова Т.А., Королева Н.П., Поляк О.Ю., Черных Л.Г., Зайкова И.О. // III Всероссийский конгресс тиреоидологов «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы»: Тезисы докладов. – Москва, 2004. – С.350.
12. Антитела к рецептору ТТГ: пилотные исследования у детей с аутоиммунным гипертиреозом / **Кияев А.В.**, Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю. // III Всероссийская конференция детских эндокринологов: Тезисы докладов. – Москва, 2005. – С. 102.
13. Клиническая значимость методов этиологической диагностики врожденного гипотиреоза у детей / Сумина М.Г., **Кияев А.В.** // IV Российский кон-

гресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: Тезисы докладов. – Москва, 2005. – С.201.

14. Комплексный подход к диагностике врожденного гипотиреоза у детей Свердловской области / Сумина М.Г., **Кияев А.В.** // Скрининг врожденного гипотиреоза в Российской Федерации (опыт, проблемы, пути оптимизации). – Москва, 2005. – С. 103-106.
15. Антитела к рецептору ТТГ – как критерий отмены антитиреоидной терапии при болезни Грейвса у детей / **Кияев А.В.**, Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю., Цвиренко С.В. // V Всероссийский конгресс эндокринологов: Тезисы докладов. – Москва, 2006. – С. 494.
16. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике гипертиреоза у детей / **Кияев А.В.**, Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – №1. – С.42-46.
17. Клинико-генеалогические особенности различных этиологических вариантов врожденного гипотиреоза / Сумина М.Г., **Кияев А.В.** // V Всероссийский конгресс эндокринологов: Тезисы докладов. – Москва, 2006. – С. 543.
18. Место этаноловой деструкции в лечении узлового зоба у детей и подростков / **Кияев А.В.** // V Всероссийский конгресс эндокринологов: Тезисы докладов. – Москва, 2006. – С. 495.
19. Дифференциальная диагностика и клинико-генеалогические особенности различных форм врожденного гипотиреоза у детей / Сумина М.Г., **Кияев А.В.**, Павлов Г.В. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – №1. – С.42-46.
20. Иммунологические аспекты дифференциальной диагностики синдрома гипертиреоза / Дрометр Д.А., Тузанкина И.А., **Кияев А.В.** // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – №1. – С.18-23.
21. Клиническое значение определения антител к рецептору тиреотропного гормона при отмене антитиреоидной болезни Грейвса у детей / **Кияев А.В.**, Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю., Цвиренко С.В. // Проблемы эндокринологии. – 2007 – №6. – С. 32-36.

22. Прогностические факторы исходов антитиреоидной терапии болезни Грейвса у детей и подростков / **Кияев А.В.**, Сумин М.Н. // IV Всероссийский тиреоидологический конгресс: Тезисы докладов. – Москва, 2007. – С. 79.
23. Радиойодтерапия болезни Грейвса у подростков: предварительные результаты / Курмышова Л.А., **Кияев А.В.** // IV Всероссийский тиреоидологический конгресс: Тезисы докладов. – Москва, 2007. – С. 88.
24. Распространенность заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе / **Кияев А.В.**, Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю., Королева Н.П., Боярский С.Н., Цвиренко С.В. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – № 2. – С. 33-38.
25. Референтные интервалы ТТГ у детей и подростков / **Кияев А.В.** // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – № 4. – С. 42-43.
26. Чрескожные инъекции этанола в лечении узлового зоба у детей и подростков / **Кияев А.В.**, Елисеева Н.А., Вутирас Я.Я., Королева Н.П. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – № 3. – С. 41-45.
27. Эпидемиология йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в Свердловской области / **Кияев А.В.**, Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю., Королева Н.П., Боярский С.Н., Цвиренко С.В. // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2007. – №3. – С. 17-21.
28. Эпидемиология заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе / **Кияев А.В.**, Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю., Королева Н.П., Боярский С.Н., Цвиренко С.В., Вутирас Я.Я. // IV Всероссийский тиреоидологический конгресс: Тезисы докладов. – Москва, 2007. – С. 78.
29. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике болезни Грейвса у детей / Савельев Л.И., **Кияев А.В.**, Цвиренко С.В., Герасимова Л.Ю. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008 (*принято к печати*).
30. Готовы ли мы лечить радиоактивным йодом болезнь Грейвса у детей? / **Кияев А.В.** // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – № 1. – С. 44-47.

31. Диагностическая точность тонкоигольной аспирационной биопсии узлового зоба у детей и подростков под ультразвуковым контролем / **Кияев А.В.**, Елисеева Н.А., Королева Н.П. // Проблемы эндокринологии. – 2008. – №5 (*принято к печати*).
32. Определение референтных интервалов тиреотропного гормона у подростков в йододефицитном регионе / Цвиренко С.В., Савельев Л.И., **Кияев А.В.**, Герасимова Л.Ю., Королева Н.П., Боярский С.Н. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008 (*принято к печати*).
33. Опухоли щитовидной железы в структуре узлового зоба у детей и точность тонкоигольной аспирационной биопсии в их диагностике / **Кияев А.В.**, Фечина Л.Г., Шориков Е.В., Елисеева Н.А., Вутирас Я.Я. // Детская онкология. – 2008. – №3. – С.31-34.
34. Оценка функционального состояния щитовидной железы у детей с аутоиммунным тиреоидитом по результатам изучения катамнеза / **Кияев А.В.**, Королева Н.П., Карандашова Т.А., Парфенова Н.Н., Подоляк Е.В. // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – №4 (*принято к печати*).
35. Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита / **Кияев А.В.**, Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю., Королева Н.П., Боярский С.Н., Цвиренко С.В. // Проблемы эндокринологии. – 2008. – №4 (*принято к печати*).
36. Тиреотропный гормон и антитела к тиреоидной пероксидазе у подростков в регионе легкого йодного дефицита: референтные интервалы и распространенность тиреоидных расстройств / **Кияев А.В.**, Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю., Королева Н.П., Цвиренко С.В. // VI Всероссийская конференция детских эндокринологов: Тезисы докладов. – Уфа, 2008. – С. 54-55.
37. Факторы, влияющие на выбор метода лечения болезни Грейвса у детей / **Кияев А.В.**, Сумин М.Н., Савельев Л.И. // Проблемы эндокринологии. – 2008. – №1. – С. 29-36.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АТ-ТПО	антитела к пероксидазе тиреоцитов
АТрТТГ	антитела к рецептору ТТГ
АТ-ТГ	антитела к тиреоглобулину
БГ	болезнь Грейвса
ВГ	врожденный гипотиреоз
ЙДЗ	йододефицитные заболевания
ИМТ	индекс массы тела
КЗ	коллоидный зоб
МЙ	медиана йодурии
МЗ	многоузловой зоб
МРЩЖ	медуллярный рак щитовидной железы
ППТ	площадь поверхности тела
ПРЩЖ	папиллярный рак щитовидной железы
РЙТ	радиойодтерапия
РЩЖ	рак щитовидной железы
СГ	субклинический гипотиреоз
СТ	субклинический тиреотоксикоз
сТ4 (сТ3)	свободный тироксин (трийодтиронин)
ТАБ	тонкоигольная аспирационная биопсия
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗ	узловой зоб
УЗ ТАБ	ТАБ под ультразвуковым контролем
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФА	фолликулярная аденома
ФО	фолликулярная опухоль
ФРЩЖ	фолликулярный рак щитовидной железы
ЧИЭ	чрескожные инъекции этанола
ЩЖ	щитовидная железа
ЭОП	эндокринная офтальмопатия
L-T4	левотироксин
Tg	тиреоглобулин
TBII	иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ
V	объем