

**УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**Вязников  
Владимир Геннадьевич**

**ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ И ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ  
С ЗАДЕРЖКОЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ**

**14.00.09 – педиатрия**

**Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор Н.Е Санникова

**Екатеринбург, 2001**

## Оглавление.

Введение.....	3
Глава 1. Обзор литературы.....	7
1.1. Рост и развитие детей - главные индикаторы состояния их здоровья. 7	
1.2. Влияние желёз внутренней секреции на процессы роста и развития. 14	
1.3. Влияние тиреоидных гормонов на рост и развитие. ....	22
Глава 2. Материалы и методы исследования. ....	31
Глава 3. Состояние здоровья детей с задержкой физического развития. ....	41
Глава 4. Состояние тиреоидного статуса, а также уровень гормона роста и репродуктивная регуляция детей с задержкой физического развития. ..	66
4.1. Состояние тиреоидного статуса у детей с задержкой роста. ....	66
4.2. Оценка функции щитовидной железы у детей с задержкой роста. ....	73
4.3. Оценка соматотропной функции гипофиза.....	83
4.4. Оценка репродуктивных гормонов у детей с задержкой физического развития. ....	85
Глава 5. Влияние медикаментозной коррекции тиреоидной дисфункции на рост и развитие детей. ....	90
Глава 6. Обсуждение полученных результатов. ....	96
Практические рекомендации. ....	109
Список работ, опубликованных по теме диссертации. ....	110
Список использованной литературы. ....	111
Список сокращений. ....	128

## Введение.

### Актуальность проблемы.

Здоровье детского населения – объективный критерий социального благополучия общества. Многочисленные научные исследования свидетельствуют об ухудшении показателей здоровья детей и подростков. За последнее десятилетие выявлена тенденция к снижению количества детей с нормальным уровнем физического развития [59,63,73,77,80,86,102,108]. Так в г. Москве доля детей с ростом, соответствующим нормативным показателям сократилась с 82,6% до 79,5% (Ю.А. Ямпольская, 2001).

Одной из главных экологических проблем России является проблема йоддефицита [11,26,82,88]. Эндемический зоб – одно самых распространённых заболеваний на планете, так как четвертая часть населения Земли живёт в условиях йоддефицита. Более 40 млн. людей имеют интеллектуальную недостаточность, являющуюся следствием нехватки йода [26,40,122,152]. Большинство регионов России, в том числе и Урал, относятся к йоддефицитным. Распространённость диффузного нетоксического зоба среди населения колеблется от 5 до 70% и более по разным территориям (Э. П. Касаткина. и соавт., 1997).

Разрушение системы массовой йодной профилактики в последнее десятилетие, ухудшение экологической обстановки в регионах, снижение экономического благополучия населения приводят к нарушению всех показателей здоровья детского населения, в том числе эндокринного.

Дети и подростки с зобноизменённой щитовидной железой имеют соматические и репродуктивные заболевания чаще, чем их сверстники без зоба (Л. А. Щеплягина с соавт., 1998, В.Н. Панфилова и др., 1998)

Ни у кого не возникает сомнения в том, что явные формы гипотиреоза приводят к грубому снижению темпов роста и интеллекта, однако влияние субклинических форм тиреоидной гиподисфункции на рост освещены мало. Продолжает оставаться актуальным вопрос о том, как относиться к умерен-

ной гипертиреотропинемии при нормальном уровне тиреоидных гормонов. Правильный подход в оценке объёма щитовидной железы определяет дальнейшую тактику ведения ребёнка [56].

### **Цель работы.**

Оценить состояние здоровья и морфо-функциональные особенности щитовидной железы у детей с задержкой физического развития. Отработать адекватную схему коррекции гормонального дисбаланса.

Задачи исследования:

1. Изучить качество здоровья детей, имеющих нарушения роста с оценкой их физического и полового развития.
2. Уточнить клиническую характеристику различных вариантов задержки роста.
3. На основе данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований определить частоту и формы патологии щитовидной железы у детей с нарушениями роста.
4. Определить зависимость клинических вариантов нарушения роста от степени дисфункции щитовидной железы.
5. Оценить влияние комплексной терапии, включая L-тироксин, препараты йода на динамику роста и полового развития.

### **Научная новизна.**

Нами получены новые данные по особенностям функции щитовидной железы у детей с нарушениями роста в условиях йоддефицитной местности Урала и выявлен высокий процент диффузного зоба (40,1%) среди контингента с задержкой роста.

В диагностический алгоритм определения зоба найден наиболее достоверный способ оценки объёма щитовидной железы (классификация ВОЗ 1994 г.), кроме того доказана целесообразность применения нормативов тиреоидного объёма в зависимости от площади поверхности тела при анализе

результатов ультразвукового исследования щитовидной железы (нормативы ВОЗ 1997 г. по F. Delange) особенно у детей с задержкой роста.

Методологический подход к оценке функции щитовидной железы по содержанию основных гормонов в сыворотке крови дополнен определением референтных величин (тиреоидных индексов), а также доказана их диагностическая ценность.

Установлено, что уже начальные проявления дисфункции щитовидной железы могут приводить к замедлению темпов физического и полового развития.

Разработана адекватная схема коррекции дисфункций щитовидной железы с использованием «L-тироксина», «Йодида калия 200», позволяющих получить положительную динамику в процессах роста и развития.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. При комплексной оценке здоровья 110 детей препубертатного возраста установлено, что 77,3% обследованных задерживали темпы физического развития, начиная с трёхлетнего возраста.

2. Задержка роста сопровождается хронической соматической патологией, замедлением темпов полового развития и высокой распространённостью морфо-функциональных нарушений щитовидной железы.

3. Дополнение диагностического алгоритма референтными величинами тиреоидного статуса (ИТИ, ИПК), позволяет своевременно выявить ранние отклонения тиреоидного гомеостаза.

4. Требуется дифференцированный подход к назначению препаратов йода и заместительной терапии L-тироксином у детей с различными вариантами дисфункции щитовидной железы.

### **Практическая значимость.**

Определено, что у детей препубертатного возраста в йоддефицитном регионе задержка развития обусловлена преимущественно дисфункцией щитовидной железы.

Необходим постоянный мониторинг за физическим развитием детей и функцией щитовидной железы, с включением в стандартный диагностический алгоритм определения референтных величин тиреоидного статуса.

Обоснованы рекомендации по использованию препаратов «*Иодида Калия 200*», «*L-тироксина*» в реабилитации детей с задержкой физического развития.

### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты исследования внедрены в работу эндокринологического и других отделений ДКБ ст. Свердловск-пассажирский. Научные выводы и практические рекомендации включены в учебный курс для студентов, интернов и клинических ординаторов кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета УГМА.

### **Апробация работы.**

Основные положения, составляющие содержание диссертации обсуждались на итоговой научной конференции молодых ученых УГМА (Екатеринбург, 1999); на V Конгрессе педиатров России «Здоровый ребёнок» (Москва, 1999); на областной научно-практической конференции «Йоддефицитные заболевания у детей» (Екатеринбург, 20001).

По теме диссертации опубликовано 4 работы.

### **Объём и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, содержит 40 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками. Приведено 4 выписки из истории болезни. Диссертация состоит из введения, 6 глав, полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего в себя 108 отечественных и 59 иностранных авторов.

## Глава 1. Обзор литературы.

### 1.1. Рост и развитие детей - главные индикаторы состояния их здоровья.

За последнее десятилетие появилась тенденция к снижению темпов физического развития детского населения в России [59,63,73,77,80,86,102,108]. Общебиологическое значение роста состоит в достижении такого уровня развития организма, который необходим для его репродукции. У человека конечная программа роста состоит в достижении не только репродуктивного, но интеллектуального и социального совершенства. Снижение скорости роста, изменение соотношения массы и длины тела ребёнка могут быть ведущими проявлениями хронических заболеваний (Ю.Е. Вельтищев, 2000).

Рост – это количественное увеличение биомассы организма благодаря увеличению геометрических размеров и массы отдельных его клеток или увеличению числа клеток за счёт их деления.

С позиции биологии и генетики рост – это генетически запрограммированный процесс увеличения массы тела (линейных размеров организма) при оптимальном поступлении ингредиентов питания и благоприятных условиях окружающей среды. В сущности, нормальный рост подчинён закономерностям мультифакториального (или многофакторного) наследования: множество генов регулирует линейный объёмный рост, синтез гормонов и тканевых факторов роста, онкогенов, половых гормонов, тканевых рецепторов, а их эффекты модулируются влиянием внешней среды [19,20].

Развитие – это качественные преобразования в многоклеточном организме, которые протекают за счёт дифференцировочных процессов (увеличения разнообразия клеточных структур) и приводят к качественным и количественным изменениям функций организма [20,81,89].

Процессы роста приводят к появлению количественных различий структур и функций развивающегося организма. Процессы развития обу-

словливают появление качественных различий в морфологической структуре и организации деятельности физиологических систем [89].

Существенное влияние на процессы роста и развития у детей оказывает феномен *гомеореза* или „канализирования роста” по С.Н. Waddington, т.е. возврата к заданной генетической программе развития, если они временно остановлены болезнью или длительным голоданием ребёнка [20,81].

Позитивные и негативные влияния на рост и развитие связаны с другим феноменом, который обозначается как *импринтинг* или „запечатлевания действия” (от англ. to print - печатать). Последствия импринтинга могут иметь как временный характер, так и необратимый характер. Известны геномный, экологический импринтинг. Врождённые пороки развития (наиболее наглядный пример импринтинга) – результат воздействия на формирующиеся органы и ткани различных тератогенов [19,20,81].

Рост и развитие ребёнка подчинены видоспецифической и индивидуальной генетической программе, которая дополняется регуляторными влияниями нейро-эндокринной системы [20].

После рождения возрастает модифицирующее влияние на рост и развитие внешних факторов, прежде всего питания и экстремальных воздействий. Поэтому соотносительная регуляторная роль генетического и нейро-эндокринного контроля роста изменяется в сторону преобладания нервной и эндокринной регуляции, совершенствования механизмов адаптации организма, хотя в периоды естественного ускорения роста генные влияния относительно увеличиваются [20,89].

Под физическим развитием понимают размеры и форму тела в соответствие с возрастом [89]. Подчиняясь общебиологическим закономерностям, физическое развитие испытывает влияние факторов социально-экономического, медико-биологического и экологического характера, специфичных для каждого поколения. Количественная оценка физического развития может быть выражена в абсолютных величинах (см, кг) и в относительных (% от возрастной нормы). Кроме понятия «физическое развитие» необ-

ходимо выделить термин как, «темп физического развития», очень важного в оценке здоровья ребёнка [20,89]. Ускорение или замедление темпов может зависеть от многих факторов, таких как: питание, наследственные особенности и др. Ускорение темпов физического развития на уровне популяции называется акселерацией, такая тенденция была отмечена в частности в Америке и Европе после Второй Мировой войны. Противоположный процесс – замедление темпов физического развития называется децелерацией [20]. К сожалению, подобная тенденция в темпах физического развития выявлена в последние 5 – 10 лет среди детского населения России [59,63,73,77,80,86,102,108]. Причинами этой тревожной ситуации являются по мнению ряда авторов неблагоприятная экологическая обстановка на территории регионов, например, дефицит важных нутриентов (йод, цинк, селен), которые так необходимы растущему организму для нормального функционирования систем. Кроме того, отрицательное влияние оказывает рост хронических соматических заболеваний среди детского населения. Ухудшение экономического состояния населения ведёт к нарушению качества питания детей, а следовательно и к нарушению процессов развития ребёнка.

Оценка темпов физического развития в онтогенезе конкретного растущего организма является важным показателем в анализе его здоровья [39].

Задержка роста, т. е. замедление темпов роста ребёнка в течении времени – проблема гетерогенная (Э.П. Касаткина, 1999). Многие эндокринные, генетические и соматические заболевания протекают с задержкой роста [161]. Основная клиническая задача врача-педиатра разобраться в причинах, дающих замедление темпов роста и соответственно подобрать адекватную терапию варианта низкорослости. Причины низкорослости в детском возрасте можно разделить на большие группы: эндокринно-зависимые и эндокринно-независимые. В первую группу входят соматотропная недостаточность в виде изолированного дефицита ГР и пангипопитуитаризма, синдром Ларона (дефицит соматомедина-С), тяжёлый дефицит тиреоидных гормонов, нарушения уровня половых гормонов, избыток глюкокортикоидов. Только у 8 – 9

% детей с задержкой физического развития выявляется дефицит гормона роста, остальной контингент с низкорослостью имеет другие причины. Вторая группа включает в себя соматогенные факторы, патология костной системы, генетические и хромосомные заболевания. Кроме этих причин – это синдром позднего пубертата и семейная низкорослость [39,138].

Большинство регионов России традиционно считаются йоддефицитными (Урал, Сибирь, Верхнее и Среднее Поволжье). Дети и подростки в первую очередь чувствительны к йодной недостаточности. Прекращение массовой йодной профилактики в регионах способствовало увеличению распространённости эндемического зоба, а также к росту числа узловых и смешанных форм зоба, аутоиммунных процессов со стороны щитовидной железы [26,67,101,104,111].

В очаге зобной и йодной эндемии нарушения физического развития детей, связанные с зобом у ребёнка или у матери могут быть отмечены уже в возрасте 1 – 2 года и прогрессировать в динамике [34].

Известно, что Свердловская область относится к регионам со средней степенью йоддефицита. Научных работ по распространённости гипотиреоза и степени йодурии среди детей в нашем регионе за последние годы не опубликовано, что также диктует необходимость изучать проблему наличия йоддефицитных состояний у детей с отставанием в физическом развитии. Хорошо известно, что тяжёлые формы гипотиреоза сопровождаются выраженной задержкой роста, однако до настоящего времени детально не изучена проблема влияния субклинических форм тиреоидной гипофункции на рост. Филлипова Н.В. (1992) в своей работе отметила, что 19,2% детей с эутиреоидной струмой имеют задержку физического развития, а 18,6% имеют задержку полового развития. В этой же работе [90] автор отмечает, что частота отклонений в росте и темпах полового развития зависела от степени увеличения и нарушения функции щитовидной железы.

Накопленный клинический материал показывает, что дети с явным гипотиреозом на фоне йодного дефицита заметно отстают в росте и развитии

по сравнению со сверстниками, проживающими в йодобеспеченных регионах [102,104]. Антропометрические исследования, проведённые в эндемичных по зобу территориях крайнего Севера выявили тесную связь между умеренной йодной недостаточностью и снижением роста детей [60]. Так в условиях среднетяжёлого дефицита йода низкий рост отмечается у детей до 6 лет в 22%, после 8 лет число низкорослых снижается [79].

В нашей области среди детей школьного возраста частота пальпируемого зоба составляет 25 – 30%, при чём 65 – 70% из этих детей в пубертатном возрасте. Одним из критериев оценки степени тяжести йоддефицита служит распространённость или частота зоба по данным визуально-пальпаторного метода, при чем, у 80 – 85 % детей со струмой, выявленной при профилактическом осмотре зоб подтверждается ультрасонографически. При оценке степени увеличения щитовидной железы используется классификация ВОЗ 1994 г., принятая как основная, на консенсусе «Эндемический зоб у детей» в г. Москве в мае 1999 г. Под эндемическим зобом следует понимать диффузное увеличение объёма щитовидной железы, встречающееся в популяции у более чем 5% детей младшего и среднего возраста. обусловлен дефицитом поступления в организм йода или другими зобогенными факторами [55]. В результате проводимых нами профилактических осмотров среди школьников дети с низким и очень низким уровнем физического развития нами отмечены в 5,8%.

В исследованиях последних лет большое внимание уделяется воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды на здоровье детского населения. Во многих работах по детской тиреодологии, особенно, по аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы, фактор загрязнения окружающей среды считается ведущим [45,46,48,71,113,129,141,158]. Главенствующая роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы отводится радиоактивному йоду, также не последняя роль отводится соединениям свинца, ртути, фенола [46,113,129]. Острая нагрузка избытком йода у лиц с предрасположенностью к аутоиммунной патологии щитовидной желе-

зы вызывает у части таких людей повышение уровня антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину [146]. Информативным считается определение наличия антигенов гистосовместимости HLA у лиц с предрасположенностью к аутоиммунным процессам и в частности в щитовидной железе [30,37,113,157,164]. Аутоиммунный тиреоидит, по мнению зарубежных иммунологов, часто ассоциируется с наличием таких HLA-антигенов как: DR3, DR4, DR5, DQW7 (Х.А. Drexhage, 1996). Генетически обусловленный дефект иммунного контроля приводит к активизации «запрещённого клона» органоспецифических Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к антигенам щитовидной железы. Т-хелперы взаимодействуют с В-лимфоцитами и плазматическими клетками. В результате образуются аутоантитела к тканям щитовидной железы, которые приводят к росту щитовидной железы. Хотя в последнее время не исключается и атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита, так называемая, первичная микседема [50,148].

Соединения свинца, ртути и особенно фенола могут увеличивать антигенность белка-переносчика, такого, как тиреоглобулин, а также способны влиять на неспецифический иммунитет [30].

В последнее время среди биологических (эндогенных) факторов риска развития тиреоидной патологии большое внимание уделяется наследственной предрасположенности. С развитием молекулярной генетики появилась возможность локализовать ту или иную патологию. Так, мутации генов, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов обязательно приводит к дисфункции щитовидной железы в следствии аномального гормонопоэза. Описаны наследственные синдромы с гипотиреозом (синдром Пендредда и др.) с определённым типом наследования и локализацией аномального гена [106].

В связи с особенностями симпатической и парасимпатической регуляции в организме, в процессе адаптации к йоддефициту участвует как симпатический, так и парасимпатический отдел вегетативной нервной системы [13]. Симпатические влияния мобилизуют метаболические возможности щи-

товидной железы, а парасимпатические влияния воздействуют на пластические процессы способствуя росту тиреоидного объёма [13].

В клинической практике накоплено много данных о том, что дефицит тиреоидных гормонов любой степени негативно влияет на детский организм. Даже транзиторный гипотиреоз, возникающий на фоне зоба в критические периоды жизни может вызывать расстройства здоровья детей [40,51,99,104,145,149,166].

Влияние гипофункции щитовидной железы на интеллект ребёнка имеет выраженное отрицательное значение [70,99]. Доказано, что интеллект детей в йоддефицитных районах на 15 – 20% ниже, чем у сверстников в йодобеспеченных регионах. Проведены работы, в которых показана высокая корреляция различных координационных нарушений (лёгкий спазм и ригидность мышц проксимальных отделов конечностей – при углублённом неврологическом смотре) и уровнем ТТГ [105]. Эти нарушения характеризуются как эндемический субкретинизм. Такие дети имеют неразборчивый почерк, нарушения слуха и речи (снижение воспроизведения слуховой информации), имеют низкую успеваемость в школе (Л.А. Щеплягина, 1997). В регионах с достаточным обеспечением йода подобные дети практически не встречаются.

Многими исследователями отмечена зависимость заболеваемости соматическими болезнями среди детского населения от наличия у детей зоба [14,18,25,41,74,98,103]. Степень вероятности развития их больше, чем больше размеры зоба. Риск развития любого хронического заболевания повышается при зобе I степени на 24%, при зобе II степени на 45% (Л.А. Щеплягина, 1997). В недавней работе, выполненной на кафедре пропедевтики детских болезней УрГМА освещается то, что при хронических гастродуоденитах у детей имеется снижение функциональной активности щитовидной железы, сопровождающееся снижением уровней  $cT_3$  и  $cT_4$ , а также повышением уровня ТТГ [14].

## **1.2. Влияние желёз внутренней секреции на процессы роста и развития.**

Важнейшей стороной онтогенеза организма являются процессы роста. Их сущность сводится к закономерному увеличению размеров тела и его клеточной массы, строго установленных генетически. Гормоны служат посредниками между внешней и внутренней средой организма с одной стороны, и генами с другой. Среди гормонов особое место принадлежит соматотропину (гормону роста). Одной из главных функций ГР является стимулирующее влияние на линейный рост, общие размеры тела и массу отдельных органов [27].

Гормон роста начинает синтезироваться в гипофизе уже с 12 недели эмбрионального развития [53]. Основным эффектом ГР у детей и подростков является стимуляция продольного роста. Преимущественно это касается длинных трубчатых костей, и в меньшей степени губчатых [27,115]. Продольный рост длинных трубчатых костей есть следствие тонко регулируемого процесса эндохондриальной оссификации. В ходе этого процесса пролиферирующие хондроциты эпифизарной ростовой пластинки формируют хрящевую матрицу, которая в последствии подвергается дегенерации и замещается костной тканью по направлению к метафизу. Эпифизарная ростовая пластинка представляет собой хрящевую структуру, располагающуюся между эпифизом и костью метафиза. Хондроциты ростовой пластинки располагаются слоями в соответствии со степенью их созревания. Различают следующие слои (зоны) ростовой пластинки:

- зародышевая зона,
- зона пролиферации,
- гипертрофическая зона,
- зона кальцификации.

Хондроциты зародышевого слоя представляют собой редко делящуюся популяцию клеток, предшествующих эпифизарным хондроцитам. В этой зоне отмечается низкое соотношение объёма клетки к объёму матрикса [151].

Клетки зоны пролиферации располагаются в виде столбиков, вытянутых параллельно продольной оси кости. Состав внеклеточного матрикса в этой же зоне тот же, что и в зародышевой, но занимает меньший объём по сравнению объёмом клеток. Зона пролиферации характеризуется высокой степенью активности деления клеток. На уровне гипертрофической зоны объём цитоплазмы клеток увеличивается. Здесь происходит постепенное замещение коллагена II на короткие цепочки коллагена X типа, специфичного для кальцифицирующегося хряща. Минерализация начинается в области сосудов, располагающихся во внеклеточном матриксе между клетками гипертрофического слоя [27].

Ширина эпифизарной ростовой пластинки пропорциональна интенсивности деления клетки, следовательно, и скорости продольного роста кости. В процессе этого роста клетки зародышевой зоны, граничащей с окостеневшим эпифизом, подвергаются дифференцировке и начинают распространяться в зону пролиферации. На конечной стадии клетки претерпевают дегенеративные изменения в гипертрофической зоне и зоне кальцификации и инкорпорируются в кость метафиза [27,115].

Гормон роста – важный стимулятор продольного роста костей. На периферии он действует через инсулиноподобный фактор роста (ИРФ-I), который вырабатывается в основном в печени. Рецепторы гормона роста определяются в ростовой пластинке. Доказано, что ГР способен стимулировать рост костной ткани без параллельной активации продукции ИРФ-I в печени [167] (G.A. Werther, K. Haynes 1990).

Схема 1. См. стр. 16.

**Нейро-эндокринная регуляция роста**

Активизация процес-  
сов роста +

Угнетение процессов  
роста —

**Кора головного мозга**

позитивные стимулы

депрессия

**Гипоталамус**  
нейросекреция

фактор, высвобождающий гор-  
мон роста— соматолиберин  
(GHRF, GHRH)

соматостатины (SRIF)

**Гипофиз**  
рецепторы соматолиберина

гормон роста (GH)

антитела к гормону роста

**Печень**  
рецепторы гормона роста

инсулиноподобный фактор  
роста —  
IGF-1 (соматомедин C)

аномальные белки, связы-  
вающие IGF-1, глюкокор-  
тикоиды

инсулинсвязываю-  
щий протеин  
(IGFBP-3)

**Синтез коллагенов I-III:**  
Рост костной, соединительной тканей,  
общий рост ребёнка

**Паракринная (местная тканевая) регу-  
ляция роста**

пептидные факторы тканевого  
роста - цитокины

ингибиторы, протеолитиче-  
ские ферменты

ГР активирует обмен костной ткани, вызывая усиление остеобразования, и в меньшей степени остеорезорбции. Остеобласты (популяция клеток, ответственная за остеобразование), содержат рецепторы как к ГР, так и ИРФ-I [151,167].

Как свидетельствуют эксперименты с очищенным ГР, сам гормон не стимулирует включение  $SO_4$  (сульфата) в хондроитинсульфат костной ткани *in vitro*, «сульфирующим фактором», опосредующим действие гормона роста на костную ткань, является соматомедин (инсулиноподобный фактор роста) [20].

Гормон роста связывается в плазме крови со специфическим белками-переносчиками, которые представляют собой фрагменты клеточных мембранных рецепторов для гормона роста. Известны 2 вида соматомединов: инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I) – соматомедин С, инсулиноподобный фактор роста II – соматомедин А. Гормон роста оказывает непосредственное влияние на синтез соматомедина С. Структурный ген IGF-I картирован на 12 хромосоме, а ген соматомедина А на 11 хромосоме [117,135,136].

Под влиянием СТГ синтез IGF-I в печени возрастает почти в 10 раз. Возрастные повышения плазматического уровня IGF-I находятся в тесной корреляции с увеличением линейного роста, скорости роста и «костным» возрастом [135].

В плазме крови и тканях имеется несколько белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста. Основное значение в общей системе эндокринной регуляции роста придаётся белку-3 (IGFBP-3) [136].

#### *Становление соматотропной функции гипофиза в процессе развития.*

Известно, что возрастная динамика ГР носит волнообразный характер. В раннем возрасте уровень ГР у детей достаточно высок, с 7 – 8 лет уровень СТГ несколько снижается и вновь возрастает к пубертату. С 17 – 18 лет отмечается существенное снижение уровня секреции ГР [27,84,89,124].

Влияние щитовидной железы на процессы роста и развития описано ниже.

*Влияние гормонов надпочечников на процессы роста.*

Андрогены надпочечников усиливают синтез белка, увеличивают запасы аминокислот, в том числе, в костной ткани, и тем самым способствуют ускорению линейного роста и скелетного созревания. Глюкокортикоиды в физиологических концентрациях усиливает секрецию ГР, что связано с активацией экспрессии гена ГР на уровне транскрипции. Глюкокортикоиды увеличивают число рецепторов к ГР-РГ [125].

*Другие негормональные факторы, влияющие на рост. Сон.*

Наиболее высокая секреторная активность соматотрофов отмечается во время сна [156]. Ещё в первых исследованиях было показано, что максимальные спонтанные концентрации ГР регистрируются во время медленноволнового сна. При определении скорости секреции ГР последняя оказалась в 4 раза выше во время глубокого сна, чем в период засыпания. Предполагается, что во время сна происходит резкое снижение соматостатинового тонуса, что подтверждается максимальным выбросом ГР в ответ на стимуляцию ГР-РГ в период медленноволнового сна. Скорость спонтанной секреции ГР в утренние и вечерние часы (с 7.00 до 12.00 и с 20.00 до 23.00) приблизительно в два раза ниже, чем при бодрствовании в обычное для сна время (с 23.00 до 4.00) [147,156].

*Фактор питания.*

Механизм влияния алиментарного фактора на секрецию ГР до конца не исследован. Важное значение имеет уровень глюкозы в крови. Известно, что спонтанная и стимулированная секреция ГР снижается при быстром повышении гликемии. При гипогликемии же, наоборот, происходит стимуляция соматотрофов. Этот механизм лежит в основе пробы с инулином для исключения СТГ-дефицита [27]. Это обусловлено активацией альфа-2-адренэргической системы и, как следствие, возникает подавление соматостатинового тонуса. Другим известным ингибитором секреции ГР являются не-

эстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). Их ингибирующий эффект связан с прямым действием на гипофиз [20]. Под действием НЭЖК изменяется мембрана соматотрофов, препятствующая реализации стимулирующего эффекта ГР-РГ и активации внутриклеточных механизмов секреции.

Ряд аминокислот (аргинин, орнитин) являются мощными стимуляторами секреции ГР. Отмечено, что даже на фоне повышения соматостатинового тонуса аргинин усиливает ответную реакцию ГР на введение максимальных доз ГР-РГ [27].

Дети, вскармливающиеся адаптированными смесями, после 3 месяцев жизни получают больше калорий (около 95 ккал/кг), чем дети на грудном вскармливании (около 80 ккал/кг), а поступление белка с пищей у искусственно вскармливаемых детей на 60 – 70% больше, чем у детей на грудном вскармливании. В связи с этим при вскармливании адаптированными молочными смесями у детей в возрасте 3 – 9 месяцев прирост массы тела значительно выше, чем при грудном вскармливании; причем увеличение роста коррелирует с поступлением белка, но не с калорийностью питания [20].

Среди гиповитаминозов наиболее сильное сдерживающее влияние на рост оказывает дефицит витамина D. Признаки рахита и недостаточная прибавка массы отмечаются у большинства городских детей грудного возраста, родившихся осенью [33]. Дефицит витамина А, способствующий частой заболеваемости детей ОРВИ, оказывает косвенное негативное влияние на рост детей (Ю.Е. Вельтишев, 2000).

Доказано сдерживающее влияние на рост и развитие ребёнка дефицита цинка, селена в пищевом рационе [143].

Голландский профессор L. Van der Brande установил тесную связь роста и раннего атеросклероза с характером питания в раннем возрасте у людей, родившихся во время Второй Мировой войны в Голландии и Дании.

*Социальные факторы.*

Длительное воздействие негативных социальных факторов (социальная депривация) на развитие ребёнка проявляется как психо-социальный нанизм [17,20,128]. У детей с социальной депривацией снижена секреция ГР, синтез соматомединов, а также секреция АКТГ и ТТГ, что проявляется снижением диапазона адаптационных реакций и гипотиреозом. Thompson с соавт. констатировали снижение секреции ГР после стимуляции инсулином и аргинином у детей с психосоциальным нанизмом в 55% [27]. Учитывая высокую распространённость наркомании среди молодого населения, появился термин в научной литературе: «кокаиновые дети», т.е. дети, родившиеся от родителей, страдающих наркотической зависимостью. Такие дети имеют характерный внешний вид, задержку роста, начиная с внутриутробного периода и в периоды младенчества и детства, а также сниженную секрецию гормона роста. По Дж. Таннеру, средний рост детей из малообеспеченных и многодетных семей ниже стандартных величин [81].

*Процессы роста в разные возрастные периоды.*

Максимальная скорость роста отмечается во время внутриутробного периода. Она составляет 2,5 см в неделю (130 см в год) [89]. Основная роль принадлежит плацентарному лактогену (хорионический соматомаммотропин), который структурно близок к ГР. Этот гормон, в отличие от ГР стимулирует транспорт аминокислот, синтез ДНК и продукцию ИРФ. Учитывая то, что уже с 12 – 16 недели гестации обнаруживаются специфические рецепторы ГР, в фетальных тканях человека, нельзя исключить и влияние ГР во время внутриутробного периода жизни человека [27]. Кроме того, тиреоидные гормоны проходят сквозь плацентарный барьер и специфически влияют на скелетное созревание. Функциональная активность щитовидной железы начинается с 4-го месяца внутриутробного периода [53].

### *Период младенчества.*

Скорость роста в этот период жизни ребёнка уже ниже, чем во внутриутробном периоде. Она составляет 38 см в год, это в течении первых двух месяцев жизни, к возрасту 4-ёх месяцев – 28 см в год, а к году она составляет 12 см в год. Хорошо известно, что за первый год жизни ребёнок прибавляет в росте 25 см [16,19,20].

Концентрация гормона роста (ГР) у новорождённого значительно выше, чем у детей других возрастов. В первые сутки она достигает 50-60 нг/мл, у недоношенных детей высокий базальный уровень ГР остаётся дольше [89].

Ранее считалось, что на раннем этапе и до двухлетнего возраста, рост и развитие зависит в основном от фактора питания, но наблюдения за пациентами с врождённым дефицитом ГР показали, что замедление скорости роста у этих пациентов чётко проявляется уже к 4 – 6 месяцев жизни, т. е. к моменту созревания ГР-рецептор ГР – ИРФ (инсулино-ростовой фактор) [27,120].

Тиреоидные гормоны играют важную роль в регуляции синтеза и секреции ГР. Они необходимы для созревания клеток гипертрофической зоны ростовой пластинки, причём этот эффект не может быть воспроизведён с помощью ГР. Механизм независимого эффекта до конца не ясен, но предположительно что они могут стимулировать ИРФ-I в клетках печени и м.б. локальный эффект на хрящевую ткань [27].

Рост ребёнка, включая внутриутробный период, регулируется двумя механизмами. Это, во-первых, паракринный механизм, определяемый поступлением в организм питательных ингредиентов и активностью тканевых факторов роста. Во вторых, эндокринный, который зависит от уровня ГР и тиреоидных гормонов. Чем старше ребёнок, тем более значим второй механизм [19,20].

### *Период детства.*

Замедление скорости роста продолжается до 2-3-х лет, причем кривая скорости роста приобретает пологий вид. Это сохраняется до пубертата.

Скорость роста в этот период составляет 5см/год. В возрасте 6 - 8 лет имеется некоторое ускорение темпов роста (детский ростовой скачок) [27,89].

### *Пубертат.*

Кроме ГР и тиреоидных гормонов в этом периоде активно влияют на рост половые стероиды [155]. Начальное ускорение роста (пубертатный скачок) у девочек обычно начинается с 11 лет и достигает максимума к 12-13 годам (8,3см/год). С 13 лет у девочек темпы роста начинают замедляться. В 14 лет обычно наблюдается ростовой скачок у мальчиков, он составляет 9,5 см/год [89,155]. Действие половых стероидов опосредовано через ГР, не исключается и прямое действие их на процессы роста [125]. В хондроцитах имеются рецепторы к андрогенам и эстрогенам. У мальчиков и девочек приблизительно через два года после достижения максимальной скорости роста темпы роста замедляются до 1-2 см/год и постепенно прекращаются, что обусловлено закрытием зон роста эпифизов длинных трубчатых костей [155].

### **1.3. Влияние тиреоидных гормонов на рост и развитие.**

Тиреоидные гормоны (ТГ) играют исключительно важную роль в росте и развитии человека, они обеспечивают равновесие между анаболическими и катаболическими процессами, являющимся обязательным условием для нормального роста [4,5,84]. Основными гормонами щитовидной железы являются трийодтиронин (Т<sub>3</sub>) и тироксин (Т<sub>4</sub>). Исходными субстратами для биосинтеза последних служат аминокислота тирозин и йод. Так тироксин на 65% состоит из йода, а Т<sub>3</sub> на 59% [91]. Ежедневно ребёнок должен потреблять от 50 до 150 мкг йода. Доза зависит от возраста ребёнка [31,127]. Процесс биосинтеза ТГ осуществляется в три этапа: включение йода в щитовидную железу, органификация и конденсация. В процессе конденсации образуются тиронины: трийодтиронин и тироксин. Основная часть циркулирующих гормонов (96 – 97%) находится в связанном состоянии с транспортными белками плазмы крови. К последним относятся тироксин-связывающий глобулин, тироксин-связывающий преальбумин и сывороточный альбумин. Свя-

занная с белками часть гормонов играет роль депо, из которого по мере использования свободных  $T_4$  и  $T_3$  происходит их возмещение благодаря отщеплению от транспортного белка. Биологической активностью обладают свободные фракции гормонов:  $sT_3$  и  $sT_4$  [4,84,91,110,137].

Наибольшей физиологической активностью обладает  $T_3$ , при этом около 20% гормона синтезируется в ткани щитовидной железы, а остальные 80% образуются в периферических тканях путём трансформации  $T_4$  в  $T_3$  (реверсивный  $T_3$ ) [91].

Главным регулятором функции щитовидной железы является тиреотропный или тиреостимулирующий гормон (ТТГ). ТТГ стимулирует все этапы гормоногенеза в ткани щитовидной железы, секрецию её гормонов, а также рост и размножение тиреоцитов. Секрецию ТТГ контролируют два основных фактора: эффект тиреоидных гормонов по механизму обратной связи и стимулы опосредуемые ЦНС – секреция тиреотропин-релизинг гормон (ТРГ) и соматостатина [72,84,162].

Физиологическое действие гормонов щитовидной железы весьма разнообразно. На мембранах клеток, на поверхности клеточных ядер и митохондрий практически всех тканей организма имеются специфические рецепторы для ТГ. Результатом связывания их с рецепторами становится активация генов синтеза РНК, что влечёт за собой усиление белкового синтеза. Именно поэтому тиреоидные гормоны играют первостепенную роль в процессах обмена веществ и энергии, а также в процессах роста [4,5]. Взаимосвязь тиреоидных гормонов и гормона роста описывается в научной литературе следующим образом. ТГ оказывают потенцирующее действие на выработку гормон роста-релизинг гормона в гипоталамусе [5,116]. ТГ влияют на связывание релизинга гормона роста с его рецептором на поверхности соматотрофов, регулируя при этом как число свободных рецепторов, так и средство связывания. ТГ усиливают ростовой эффект соматомединов и повышают чувствительность скелета к гормону роста [84]. Не исключается прямое

влияние ТГ на экспрессию гормона роста (пока это доказано только в эксперименте).

Гормоны щитовидной железы влияют на дифференцировку и созревание тканей, и прежде всего нервной и костной [84,110]. Линейный рост длинных трубчатых костей начинается с хондроплазии, т. е. с образования новых клеток в хрящевых пластинках. При остеогенезе происходит скелетное созревание, для этого очень важны тиреоидные гормоны, гормон роста. Гормоны щитовидной железы стимулируют созревание клеток в гипертрофической зоне ростовой пластинки кости [112]. Механизм действия следующий: реверсия тироксина в  $T_3$  под влиянием дейодиназы является стартом для внутриклеточного действия ТГ. Повышается активность РНК-полимеразы, усиливается транскрипция ДНК, синтез м-РНК и образование специфического белка или фермента в зависимости от ткани-мишени. В костной ткани ТГ влияют на выработку остеобластов [5]. Таким образом, при гипотироксинемии эпифизарные зоны роста остаются открытыми, т.е. нарушается дифференцировка костной ткани. При тяжёлых случаях гипотиреоза задержка роста носит диспропорциональный характер. При некомпенсированном гипотиреозе проводить пробу для исключения СТГ-дефицита не рекомендуется, т.к. результаты могут быть недостоверными [39].

*Становление взаимосвязи в системе «гипофиз - щитовидная железа» в процессе развития.*

Щитовидная железа – единственная эндокринная железа, которая доступна внешнему осмотру и пальпации. В возрасте 6 – 8 лет щитовидная железа испытывает большую нагрузку, что связано с первым ростовым скачком в этом возрасте [89,145]. С 9 лет тиреотропная функция гипофиза устанавливается в более стабильном режиме с небольшой тенденцией увеличения к пубертатному возрасту. В отличие от гипофиза по уровню наиболее активного гормона трийодтиронина ( $T_3$ ) щитовидная железа максимальна активна в возрасте 4 – 6 лет, в этом же возрасте она наиболее чувствительна к влиянию ТТГ. Формирование устойчивых связей в системе гипофиз – щитовидная же-

леза начинается в возрасте 8 – 9 лет [89]. В период пубертата повышение активности этой системы не приводит к рассогласованию в системе регуляции. Щитовидная железа вместе с гипофизом первые среди эндокринных органов выходят на «взрослый» уровень работы, что обусловлено большим значением тиреоидных гормонов в дифференцировке органов и систем, включая ЦНС [89,155].

Механизм воздействия гипотиреоза (гипотироксинемии) на рост следующий: при нехватке гормонов щитовидной железы не происходит дифференцировки костной ткани, происходит снижение резорбции и формирования костей [112,120,131].

По данным ряда авторов, функционирование щитовидной железы ребёнка во многом зависит от особенностей течения беременности [32,34,112]. При воздействии в антенатальный период неблагоприятных факторов (фетопланцентарная недостаточность, гестозы первой и второй половины беременности, заболевания щитовидной железы у матери) развиваются процессы деструкции фетальной щитовидной железы с избыточным разрастанием соединительной ткани, её мукоидным набуханием и фиброзом. Учитывая, что тиреоидные гормоны, наряду с гормонами надпочечников играют существенную роль в постнатальных процессах адаптации, у таких детей в периоде новорождённости выявляются признаки адаптационного напряжения, которые в ряде случаев могут завершаться транзиторным гипотиреозом. Такой первичный врождённый транзиторный гипотиреоз может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев [34].

*Влияние гипотироксинемии на половое развитие детей.*

Учитывая, что гормоны щитовидной железы необходимы для нормального созревания нервной ткани (ЦНС) [10,26,84], которая в свою очередь контролирует вступление индивида в пубертат дети с гипотиреозом имеют отставание от сверстников по биологическому возрасту и, следовательно, поздние сроки вступления в половое созревание [150,153,155]. Только в редких случаях тяжёлый гипотиреоз может сопровождаться преждевре-

менным половым развитием. Этот механизм описан в научной и клинической литературе. При гипотиреозе, в условиях гипотироксинемии активизируется ось тиреотропин - тиреолиберин, последний, в свою очередь, по своей молекулярной структуре похож на гонадолиберин и может оказывать на гонадотропные клетки гипофиза стимулирующее влияние [150]. Такое состояние описано в клинике как синдром Ван-Вика – Грамбаха. Большинство же детей с гипотиреозом независимо от пола имеют признаки задержки полового развития [98]. Механизм воздействия низкой концентрации тиреоидных гормонов на половую систему и её регуляцию объясняется следующим. Как известно, вступление индивида в пубертат находится под чётким контролем ЦНС, а именно под влиянием регулирующих факторов, которые вырабатываются в гипоталамусе (гонадотропин-релизинг гормон) [142,153,155]. В условиях гипотироксинемии замедляется созревание клеток коры ЦНС, под контролем которых через биологически-активные амины идёт воздействие на специфические нейроны гипоталамуса. Так же существует мнение, что при гипофункции щитовидной железы происходит изменение активности биогенных аминов гипоталамуса. В результате вышеописанных нарушений тормозится синтез гонадотропных гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ), которые отвечают за работу периферических половых желёз (W. Oostdyk, 1996).

Даже лёгкие отклонения со стороны функционального состояния щитовидной железы, например, ювенильная струма, которая чаще всего сопровождается относительным дефицитом тиреоидных гормонов могут приводить к задержке полового развития [58,90,98,102]. Л.А. Щеплягина указывает, что контингент пациентов с ювенильной струмой в 30,3% имеет нарушение полового развития (у 18,7% – очевидная задержка, у 5,8% в периоде пубертата – гипоменструальный синдром) [99]. Другим механизмом воздействия гипотироксинемии на репродуктивную функцию может быть усиление роста тиреотрофов, которые продуцируют повышенное количество ТТГ, в результате подавляется функция клеток гипофиза, вырабатывающих ЛГ, снижается чувствительность рецепторов гипофиза по отношению подавляю-

щему действию эстрогенов на фолликулостимулирующую функцию, что приводит к гиперпродукции ФСГ [109,142,150]. При оценке темпов физического и полового развития детей с врождённым гипотиреозом, определена прямая зависимость от сроков начала заместительной терапии тиреоидными гормонами [32,112]. В литературе описаны три варианта течения пубертата у детей с первичным явным гипотиреозом: нормальное половое развитие в 52% случаев, задержка полового развития в 27%, преждевременное половое развитие в 21% [98]. Например, в работе Шилко М. В. 1999 г., выполненной на кафедре пропедевтики детских болезней УрГМА отмечено, что у девушек патологическим течением пубертата в 60% найдены морфо-функциональные изменения щитовидной железы в виде диффузного зоба в 31,8%, аутоиммунного тиреоидита у 23,6%, врождённого гипотиреоза у 2,7%. Также автор отмечает, что при задержках полового развития в два раза чаще встречается субклиническая гипофункция щитовидной железы, а при нарушениях менструальной функции автор чаще отмечала декомпенсированный гипотиреоз со снижением уровня  $T_4$  [98]. Кроме этих нарушений у девочек и девушек с гипотиреозом автор выявила изменения в центральных механизмах регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, проявляющейся в снижении секреции ЛГ, ФСГ [98].

Замечено, что физическое развитие и формирование вторичных половых признаков задерживается в йоддефицитных районах. В эндемичных районах крайнего Севера отставание сроков появления вторичных половых признаков находилось в прямой зависимости от степени увеличения щитовидной железы [57,60]. Также известны исследования о генеративных нарушениях у лиц мужского пола при первичном гипотиреозе [32,75]. О.Б. Безлепкина отмечала, что 29,1% подростков с приобретённым гипотиреозом имели задержку полового развития [102]. Эти данные согласуются с экспериментальными данными на самцах крыс, установлена связь между вызреванием клеток Сертоли в тестикулах пубертатных крыс и гипотиреозом [134].

*Методы диагностики заболеваний щитовидной железы.*

Методы диагностики заболеваний щитовидной железы разнообразны. Это и самый доступный метод пальпации, метод УЗИ, который более надёжен, чем пальпаторный метод [55]. Те, кто занимаются проблемами щитовидной железы часто отмечают расхождения в результатах метода пальпации и ультрасонографии [29,43,54,92,95].

По литературным данным, расхождение в результатах оценки объёма щитовидной железы визуально-пальпаторным методом и по УЗИ всегда имеет место [29,95]. В литературе такое расхождение называется пограничным объёмом (ПО). Термин ввёл Д. Е. Шилин Им проведено обследование детей, имеющих ПО. Автором выявлено, что 6% детей с ПО имеют субклинический гипотиреоз, а 24,1% детей с ПО имеют повышенный титр к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину. 2% детей с ПО имели узлы щитовидной железы. По его мнению ПО в йоддефицитном регионе не может являться доброкачественным состоянием, его следует рассматривать как формирующуюся струму. Такие дети нуждаются в обследовании, а также соответствующем лечении и наблюдении в динамике [95]. В другой работе по сравнению надёжности пальпаторной и УЗИ диагностики зоба описывается 3 типа строения железы в зависимости от соотношения её линейных размеров. Такие типы строения щитовидной железы, по мнению автора, влияют на точность пальпаторного метода исследования [29].

При выявлении узловых образований и структурных нарушений щитовидной железы пальпаторно и УЗИ для получения материала используется метод аспирационной тонкоигольной биопсии. Последний является необходимой составляющей алгоритма обследования пациента с патологией щитовидной железы [9,15,95,144].

В настоящее время существует распространённое мнение о том, что гипотиреоз способствует гиперлипидемии и, следовательно развитию атеросклероза [66,123,154]. По данным большинства исследователей, у больных гипотиреозом в крови наблюдается повышенное содержание холестерина,

триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, фосфолипидов [66]. Изменения в липидном спектре при гипотиреозе объясняются тем, что снижается скорость синтеза и особенно распада липидов вследствие сниженной активности липопротеидлипазы, ухудшается транспорт и выведение атерогенных липидов из организма с желчью [5].

Ключевыми гормональными маркерами в диагностике заболеваний щитовидной железы являются ТТГ, сТ<sub>4</sub> и сТ<sub>3</sub> [5,31,96,]. Ранее для выявления «стёртых» субклинических вариантов тиреоидной гипофункции использовался тест с тиреолиберином. При появлении наборов для определения свободных фракций тиреоидных гормонов необходимость в проведении таких проб отпала [96]. Однако перед клиницистом стоит важная задача: разобраться в функциональном состоянии щитовидной железы у растущего индивида, и своевременное назначении заместительной терапии. Для этого Д.Е. Шилиным в 1999 г. и были предложены тиреоидные индексы, помогающие своевременно диагностировать нарушения функционального состояния щитовидной железы [97].

Первый индекс – интегральный тиреоидный (ИТИ), под ним подразумевают отношение самих гормонов щитовидной железы к их гипофизарному регулятору. Повышение ИТИ является наиболее ранним признаком гипертиреоза, а его снижение отражает уже начальные стадии гипотиреоза.

$$\text{ИТИ} = (\text{сТ}_3 + \text{сТ}_4)/\text{ТТГ}.$$

Второй индекс – индекс периферической конверсии (ИПК) – показатель тканевого превращения тироксина в его биологически более активный метаболит Т<sub>3</sub>. При нормальных значениях в концентрации ТТГ сыворотки крови увеличение этого индекса обычно наблюдается при субклиническом гипотиреозе, а его снижение при нормальном уровне ТТГ является одним из механизмов приспособления тиреоидной системы к эндемическому дефициту йода в окружающей среде.

$$\text{ИПК} = \text{сТ}_4/\text{сТ}_3.$$

Использование тиреоидных индексов позволяет раньше верифицировать дисфункции щитовидной железы, и следовательно своевременно подобрать адекватную систему терапевтических мероприятий [97].

В обязательный комплекс обследования пациента с зобом входит определение титра тиреоидных антител [36,38,42,113]. Необходимость последнего диктует увеличение числа детей, и особенно подростков, с аутоиммунными процессами в щитовидной железе. К аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы относят болезнь Грейвса, зоб Хасимото (аутоиммунный тиреоидит), атрофия щитовидной железы (первичная микседема) [30].

Высокая распространённость аутоиммунного тиреоидита среди детей отмечена как в российской, так и зарубежной научной литературе [31,36,46,64,69,95,98,113,157]. Кроме того, трудности диагностики этой патологии у детей общеизвестны [85,148]. К настоящему времени накоплен определённый клинический материал, характеризующий диагностические подходы к АИТ. Для уменьшения инвазивности и точности диагностики ( в т. ч. цитоморфологической) предложен метод определения интратиреоидного йода у детей. Данный метод подтверждает снижение концентрации интратиреоидного стабильного йода при аутоиммунном тиреоидите у детей [85].

Ультразвуковая диагностика АИТ у детей не имеет принципиальных отличий от таковой у взрослых [50,64]. Щитовидная железа при ультрасонографии имеет нарушения эхоструктуры разной степени в зависимости от длительности процесса [47,64,76,148]. Данные нарушения описываются в виде очагов или включений со сниженной эхогенностью на фоне нормальной или измененной окружающей ткани железы. Нарастание размеров железы происходит параллельно с нарушением эхогенности [47].

## **Глава 2. Материалы и методы исследования.**

Согласно цели и задачам работы была обследована группа из 110 детей 7 – 12 лет, проживающих в г. Екатеринбурге и области.

При оценке показателей были получены данные клинического и эпидемиологического характера.

Дети направлялись после профилактических осмотров в школах и первичного осмотра педиатра-эндокринолога, они проходили полное клиническое обследование в условиях эндокринологического отделения Детской клинической больницы станции Свердловск-пассажирский (главный врач к. м. н. Байков Ю.М.). В контрольную группу вошло 25 детей со средними показателями физического развития, в возрасте 8 – 11 лет, прошедшие полное обследование их тиреоидного статуса.

Тщательная оценка анамнеза и жалоб способствовала уточнению состояния здоровья детей. Объективный осмотр производился по обычной схеме.

Рост (длина тела) измерялся с помощью вертикального ростомера, масса тела измерялась рычажными весами с точностью до 50 г. Паспортный возраст определялся как разность между датой рождения и датой обследования. Интерпретация данных антропометрических исследований проводилась с помощью таблиц центильного распределения признака (И.М. Воронцов, 1986) и введенных в 2001 г. региональных нормативов оценки показателей физического развития (методические рекомендации, коллектив авторов УГМА) [22,65]. Гармоничность развития оценивалась по данным антропометрических измерений (длина, масса тела, окружность грудной клетки, окружность головы) [16].

Кроме таблиц центильного распределения мы также использовали параметрический метод оценки антропометрических измерений, который под-

разумеает определение средних значений и величин стандартных (средних квадратичных) отклонений - SD. Таким способом мы оценивали рост детей по таблице Опарина И.А. 1975 г. [20, 27, 61]. Для удобства сравнения индивидуального показателя с возрастным нормативом мы использовали «коэффициент стандартного отклонения» или SDS роста (standard deviation score).

SDS роста вычисляется по формуле:

$$\text{SDS роста} = (x - X)/SD$$

$x$  – рост ребёнка,

$X$  – средний рост для данного пола и хронологического возраста,

$SD$  – стандартное отклонение для данного пола, возраста (можно найти в справочной литературе).

При отклонении роста исследуемого пациента от средних показателей на 2 и более стандартных отклонений рост считается патологическим, и пациент должен быть тщательно обследован для выяснения причины отставания [61].

Ниже приводим таблицу стандартных отклонений (SD) для данного пола и возраста.

**Таблица 2.1. Величины средних показателей роста и SD детей 7 – 12 лет. (Опарин И. А., 1975 г.)**

Возраст (лет)	Средний рост для мальчиков (см)	SD для мальчиков (см)	Средний рост для девочек (см)	SD для девочек (см)
7	123,5	5,3	122,7	5,0
8	128,7	5,6	128,2	5,6
9	134,3	7,1	133,7	5,7
10	138,3	6,1	138,3	6,5
11	143,7	6,6	143,5	7,5
12	148,5	6,8	150,0	7,1

Исследование антропометрических измерений в динамике имеет большое клиническое значение для определения скорости роста ребёнка, которая наиболее наглядно отражает степень ростовой активности [94,114,159]. Скорость роста можно рассчитать по формуле:

$$\text{Скорость роста (см/год)} = (рост_2 - рост_1) / (\text{хронологический возраст}_2 - \text{хронологический возраст}_1).$$

Скорость роста пациента сравнивалась с нормативами скорости роста для данного хронологического возраста и пола, т.е. вычислялся SDS скорости роста. Последний определяется по формуле:

$$\text{SDS скорости роста} = (y - Y) / SD \text{ скорости роста},$$

где  $y$  – скорость роста за период между хронологическим возрастом<sub>1</sub> и хронологическим возрастом<sub>2</sub>,

$Y$  – средняя скорость роста для данного пола и возраста,

$SD$  – стандартное отклонение скорости роста для данного пола и возраста [27].

В условиях эндокринологического отделения детям с задержкой роста проводились рутинные методики обследования, такие как: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с определением показателей липидного спектра крови ( $\beta$ -липопротеидов, триглицеридов, общих липидов), также исследовался кал на яйца гельминтов. Для выявления отклонений в деятельности сердечно-сосудистой системы всем детям проводилось электрокардиографическое исследование сердца.

Для определения состояния щитовидной железы всем детям проводилось пальпаторное исследование с оценкой степени увеличения по классификации ВОЗ 1994 г. Такой метод оценки предложен на консенсусе по эндемическому зобу у детей, который состоялся в мае 1999 г. в Москве.

**Степень 0** – отсутствие зоба;

**Степень I** – размеры долей больше дистальной фаланги большого пальца, зуб пальпируется, но не виден;

**Степень II** – зуб пальпируется и виден на глаз [26].

Для точного определения размеров щитовидной железы всем детям (n=110) проводилось ультразвуковое сканирование щитовидной железы. Обследование проводилось в режиме реального времени на аппарате Toshiba SSD-240A с использованием высокочастотного линейного датчика с частотой 7,5 МГц.

Данный способ имеет следующие преимущества;

- отсутствие противопоказаний,
- не требуется специальная подготовка ребёнка,
- возможность выявления изменений со стороны структуры органа на ранних этапах развития [12,43,44,47,139].

Объём долей щитовидной железы вычислялся по следующей формуле:

$$V = [(W \times D \times L) \text{ справа} + (W \times D \times L) \text{ слева}] \times 0,479 \text{ (см}^3\text{)},$$

где  $W$  – ширина,  $D$  – толщина,  $L$  – длина долей,  $0,479$  – коэффициент эллипсоидности, предложенный Р. Гутекунстом в 1991 г. Общий объём органа рассматривался как сумма объёмов левой и правой долей [130,165].

Методика оценки тиреоидного объёма, приведённая ниже была предложена экспертами ВОЗ в 1997 г. (F. Delange et al.) и рекомендована для использования на консенсусе «Эндемический зуб у детей» в 1999 г. [44,55].

Нами использовалась методика оценки объёма щитовидной железы в зависимости от площади поверхности тела, которая рассчитывалась по номограмме Граффорда, Терри и Рурка по росту и весу. Так как, все дети имеют выраженную задержку роста, то интерпретировать результаты волюмометрии необходимо в зависимости от площади поверхности тела. Указания на взаимосвязь размеров щитовидной железы с антропометрическими показателями пациента стали появляться в научной литературе с 1983 г. [119,133].

**Таблица 2.2. Верхняя граница нормального тиреоидного объёма (97 перцентиль) в мл по нормативам ВОЗ 1997 г. (F. Delange) [122].**

Возраст (лет)	Объём щитовидной железы в мл	
	мальчики	девочки
6	5,4	4,9
7	5,7	6,3
8	6,1	6,7
9	6,8	8
10	7,8	9,3
11	9	9,8
12	10,4	11,7
13	12	13,8
14	13,9	14,9
15	16	15,6

**Таблица 2.3. Верхняя граница нормального объёма щитовидной железы (в мл) (97 перцентиль) в расчете на площадь поверхности тела у детей. (Нормативы ВОЗ, 1997 г.) [122].**

Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Объём щитовидной железы в мл	
	мальчики	девочки
0,8	4,7	4,8
0,9	5,3	5,9
1,0	6,0	7,1
1,1	7,0	8,3
1,2	8,0	9,5
1,3	9,3	10,7
1,4	10,7	11,9
1,5	12,2	13,1
1,6	14,0	14,3
1,7	15,8	15,6

Детям, имеющим структурные нарушения по результатам УЗИ (n=17), проводилась тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия щитовидной железы, благодаря которой были получены материалы для цитологиче-

ского исследования. Необходимость данного исследования была продиктована тактикой ведения ребёнка с диффузным нетоксическим зобом, а именно необходимостью исключения аутоиммунного тиреоидита, который по данным научной может встречаться в детской популяции от 5 – 40% от числа детей с зобом [31,42]. Цитологическое исследование пунктата проводилось врачом-цитологом. Метод тонкоигольной аспирационной биопсии достаточно высокой информативностью, малоинвазивен, прост и может быть использован в амбулаторной практике [15].

Учитывая большое значение тиреоидных гормонов в процессах роста и развития, у всех детей с задержкой физического развития определялось функциональное состояние щитовидной железы по уровням тиреоидных гормонов [84,100,110]. В зависимости от величины тиреоидного объёма функция щитовидной железы исследовалась дифференцированно. Детям с нормальной величиной объёма контролировались уровни крови в сыворотке тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина ( $cT_4$ ), у детей с зобом кроме концентраций ТТГ,  $cT_4$  определяли уровень свободного трийодтиронина ( $cT_3$ ).

С целью верификации правильного диагноза в отношении генеза струмы детям с зобом ( $n=45$ ) исследовалась сыворотка крови на наличие антител к микросомальной фракции (или к тиреоидной пероксидазе) (АТ-МФ или АТ-ТРО) и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ), которые считаются достаточно специфичным маркёром аутоиммунного процесса в щитовидной железе [30,38,50,157].

Для определения уровня ТТГ,  $cT_3$ ,  $cT_4$  был использован метод усиленной люминесценции неизотопной технологии (система «Амерлайт» британской фирмы «Амершам») [61]. Забор крови у пациентов проводился из локтевой вены в утренние часы и натощак. Полученные результаты сравнивались с региональными нормативами в соответствующей возрастной группе, разработанными на базе центра лабораторной диагностики г. Екатеринбурга (главный врач д.м.н. Я. Б. Бейкин) (Ю. А. Князев, с соавт. 1998) [52].

**Таблица 2.4. Нормативы показателей содержания в сыворотке крови основных тиреоидных гормонов у детей и подростков (Екатеринбург, 1998).**

показатель	диапазон для возраста 1 - 8 лет	диапазон для возраста 9 – 15 лет
ТТГ (мМЕ/л)	0,3 – 2,8	0,3 – 3,5
cT <sub>3</sub> (пмоль/л)	5,0 – 8,6	3,9 – 7,3
cT <sub>4</sub> (пмоль/л)	12,5 – 24,9	11 – 25

Нормативы антитиреоидных антител (АТ-МФ) для метода усиленной люминисценции «Амерлайт» у детей и взрослых одинаковы и колеблются в пределах от 0,0 до 1,0 условных единиц, где титр выше 0,6 являетсястораживающим показателем в отношении аутоиммунного процесса. Титр антител к тиреоглобулину определялся вышеописанным методом. Нормальные значения титра антител к тиреоглобулину находятся в диапазоне от 0 до 100 у.е.

Кроме показателей самих гормонов щитовидной железы и антитиреоидных антител с целью точной оценки тиреоидного статуса, были использованы референтные величины последнего. У пациентов с зобом (n=45) подсчитывался интегральный тиреоидный индекс (ИТИ) и индекс периферической конверсии (ИПК). Формула расчёта следующая:

$$ИТИ = (cT_3 + cT_4)/ТТГ$$

Нормативы на наборах усиленной люминисценции фирмы «Амерлайт»: ИТИ = 14,2 ± 0,5.

Кроме ИТИ также определялся индекс периферической конверсии тиреоидных гормонов (ИПК). ИПК вычисляется по формуле:

$$ИПК = cT_4/cT_3$$

Норматив на тест-наборах «Амерлайт»: ИПК = 2,48 ± 0,4.

Функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у детей с сочетанной задержкой полового и физического развития (n=55) определялось по уровням фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина и тестостерона у мальчиков. Содержание ФСГ, ЛГ, пролактина в сыворотке крови исследовалось на наборах «Амерлайт» методом усиленной люминесценции [2,8,52,61,109].

**Таблица 2.5. Нормативы уровней репродуктивных гормонов гипофиза (пределы колебаний) в зависимости от пола и возраста (Ю.А. Князев 1998).**

пол	мальчики		девочки	
	ФСГ	ЛГ	ФСГ	ЛГ
гормоны (мМЕ/мл)				
возраст 7 – 10 лет	0,8 – 2,6	0,0 – 1,2	0,0 – 2,0	0,6 – 3,6
возраст 11 – 12 лет	1,4 – 4,2	1,0 – 2,8	1,3 – 2,6	1,9 – 4,1

Нормативы пролактина у девочек и мальчиков колеблются в одинаковых диапазонах от 160 до 380 мМЕ/мл.

Уровень тестостерона у здоровых мальчиков 7 – 10 лет находится в диапазоне от 0,0 до 2,0 нмоль/л, у мальчиков 11 – 12 лет от 1,7 до 2,7. Если мальчик имеет к этому возрасту признаки пубертата (объем тестикул  $\geq$  4 мл), то мальчик может иметь и более высокий базальный уровень тестостерона [52].

Всем детям с грубым дефицитом роста, а также с отставанием по костному возрасту (n=59) определялась концентрация гормона роста (соматотропный гормон - СТГ) в сыворотке крови методом ИФА с помощью стандартных тест-наборов американской фирмы «DSL» [2,39]. Детям, имеющим клинические данные указывающие на возможный дефицит гормона роста, проводился забор крови на СТГ в ночные часы (после засыпания). Исследование уровня гормона роста утром натощак не имеет информативности, т.к. у здоровых детей в такое время может быть низкая концентрация СТГ [156]. При уровне гормона роста  $>10$  нг/мл можно говорить об отсутствии сомато-

тропной недостаточности у ребёнка [39]. С целью исключения последней нами также проводилась таким детям проба с клофелином ( $n=7$ ), которая служит одним из наиболее надёжных критериев для выявления дефицита гормона роста. Нормативы по СТГ колеблются от 0 до 7 нг/мл.

Проба проводится следующим образом: забирается кровь из вены исходно перед нагрузкой клофелином. Последний даётся per os из расчёта  $1,5 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела, затем забирается кровь через 30, 60, 90, 120, 150 минут соответственно. Данная проба позволяет исключить СТГ-дефицит, если максимальный выброс будет больше 10 нг/мл [27,39].

Состояние функции надпочечников изучалось по содержанию кортизола сыворотки, определяемого этим же методом. Концентрация кортизола у здоровых детей старше 6 лет  $442,0 \pm 193,0 \text{ нмоль/л}$  (Ю.А. Князев с соавт. 1998).

Определение физиологической зрелости детей с задержкой физического развития проводилось путём сопоставления паспортного возраста с биологическим. За биологический возраст брался «костный возраст», определяемый рентгенологически ( $n=110$ ) [62]. Определение костного возраста имеет важное клиническое значение в дифференцированном подходе к проблеме задержки роста у детей [39,49]. Идентификация костного возраста позволяет определить его дефинитивный рост во взрослом периоде (корреляция составляет 0,86). Предсказание дефинитивного (взрослого) роста и скорости роста ребёнка возможно уже в возрасте 5 – 6 лет (G. Tanner, 1994 г.). Метод подразумевает рентгенографию обеих кистей вместе с лучезапястными суставами. Оценка производится с использованием таблиц с учётом пола ребёнка. Учитывается количество оссифицированных ядер с одной или с другой стороны (метод Бухмана) [20,27].

Для оценки состояния полового развития мальчиков мы использовали орхитометр Прадера, с помощью которого можно определить объём яичек. Объём яичек  $\geq 4 \text{ мл}$  рассматривается как признак вступления индивидуума в пубертат [155]. Кроме этого для оценки полового развития как у мальчиков,

так и у девочек нами использовался метод Таннера. Этот метод основан на определении своевременности появления вторичных половых признаков у детей старше 10 лет. У девочек оценивают развитие молочных желез (Ma), аксиллярного (подмышечного) оволосения (Ax), лобкового оволосения (P) и появление менструаций (Me). У мальчиков оценивают подмышечное и лобковое оволосение (Ax, P) [16,31,65,155].

У девочек (n=37) также исследовался половой хроматин для исключения синдрома Шерешевского – Тернера [2,132].

Мальчикам для определения объёма и структуры яичек проводилось УЗИ тестикул (n=73), а девочкам с целью оценки состояния внутренних гениталий ультрасонографически исследовались органы малого таза (n=37). УЗИ яичек у мальчиков проводилось секторным датчиком 7,5 МГц, УЗИ органов малого таза – конвексным трансдюсером 3,75 МГц на аппарате Toshiba SSD-240A [10,107,109].

Так как, тяжёлые нарушения морфо-функционального состояния внутренних органов могут приводить к нарушению темпов роста ребёнка, всем детям проводилось УЗИ органов брюшной полости и почек (n=110).

Детям с грубым нарушением роста и подозрении на микроаденому гипофиза проводилась магниторезонансная томография головного мозга (n=7) или компьютерная томография гипофиза (n=10) [6,160]. Эти исследования проводились после рентгенографии черепа в боковой проекции с прицелом на «турецкое седло», которая выполнялась всем детям.

Результаты лабораторных исследований представлены в единицах международной системы (СИ) и обработаны статистически. Вычислялись средняя арифметическая (M), среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ), среднеквадратичная ошибка (m), коэффициент Стьюдента (t) с последующим определением уровня достоверности различий (p). Для выяснения корреляционных взаимосвязей ряда показателей использовался линейный коэффициент корреляции (r).

### Глава 3. Состояние здоровья детей с задержкой физического развития.

Согласно цели и задачам работы для характеристики показателей здоровья детей, имеющих нарушение роста, нами обследовано 110 детей 7 – 12 лет, проживающих в Свердловской области. В зависимости от возраста выделены две группы: 7 - 9 лет – 42 ребёнка, 10 - 12 лет – 68 детей. По полу дети распределились следующим образом: мальчики – 73 человека, девочки – 37 человек. В зависимости от показателей физического развития нами выделено две группы: дети с очень низким физическим развитием (1-ый центильный коридор), дети с низким физическим развитием (2-ой центильный коридор). Согласно результатам работы – очень низкое физическое развитие имели 72 ребёнка из 110 обследуемых, что составляет 65,45%, остальные 38 детей имели низкое физическое развитие, что составило 34,54%. По региональным нормативам оценки уровня физического развития показатели развития всех обследуемых детей находились в первом коридоре.

**Таблица 3.1. Характеристика физического развития обследуемых детей.**

Оценка физического развития	Абсолютное число обследованных (n=110)	%
очень низкое	72	65,45
низкое	38	34,54
Гармоничность развития		
гармоничное	103	93,64
дисгармоничное	7	6,36
Соматотип		
микросоматический	110	100
макросоматический	0	0

**Таблица 3.2. Распределение детей по полу, возрасту и физическому развитию.**

Группы детей	Мальчики 7- 9 лет	%	Мальчики 10-12 лет	%	Девочки 7- 9 лет	%	Девочки 10-12 лет	%
с низким ф.р.	9	8,2	18	16,4	3	2,7	8	7,3
с очень низким ф.р.	17	15,4	29	26,4	13	11,8	13	11,8

Нами проанализированы жалобы детей в каждой из групп. В 100% случаев отмечались жалобы на низкие темпы роста. Повышенная утомляемость, вялость, сонливость, т.е. жалобы, характерные для астенического синдрома, отмечены у детей в группе с низким ф. р. в 28,9% случаев, головные боли встречались в этой группе в 36,8%, снижение аппетита беспокоило 26,3%. Среди девочек этой группы жалобы на задержку в темпах полового развития отмечены в 27,3%, а среди мальчиков этой же группы в 29,6%. На задержку стула жаловалось 26,3%. Болевой абдоминальный синдром выявлен у 31,3%. Боли в области сердца, отёчность лица в 5,26%. Ночное недержание мочи, как жалоба, выявлено у 13,15%. По такому же плану проанализированы жалобы в группе детей с очень низким физическим развитием. Данные по обеим группам представлены в таблице.

Таблица 3.3. Жалобы детей с задержкой физического развития.

Жалобы	Группа детей с низким ф.р. (n=38)	%	Группа детей с очень низким ф. р. (n=72)	%
Головные боли	14	36,8	48	66,6
Повышенная утомляемость, слабость, сонливость	11	28,9	29	40,27
Снижение аппетита	10	26,3	22	30,5
Нарушение памяти	5	13,15	8	11,1
Задержка в темпах полового развития среди мальчиков	8	29,6	9	19,5
Задержка в темпах полового развития среди девочек	3	27,3	3	11,5
Боли в животе	12	31,6	25	34,7
Ночное недержание мочи	5	13,15	8	11,1
Запоры	10	26,3	15	20,8
Нарушение зрения	3	7,9	2	2,8
Жажда	2	5,2	4	5,55
Боли в области сердца	2	5,26	4	5,55
Носовые кровотечения	1	2,6	2	2,8
Судороги в конечностях	1	2,6	-	
Избыточный вес	1	2,6	3	4,1
Нарушение слуха	2	5,2	3	4,1
Отёчность лица	1	2,6	-	

Абдоминальный синдром выявлен у 25 детей с очень низким физическим развитием (34,7%). По локализации боли характеризовались следующим: в эпигастрии у половины детей, у 7 боли локализовались преимущественно в правом подреберье.

Из анамнеза нами установлено, что 13 детей из 110 воспитываются без попечения родителей. Все 13 дети имели очень низкую степень физического развития.

**Таблица 3.4. Особенности акушерского анамнеза детей с задержкой физического развития.**

Особенности акушерского анамнеза	Дети с очень низким физ. развитием (n=72)	%	Дети с низким физическим развитием (n=38)	%
Отягощенный анамнез, предшествующий беременности	13	18	6	15,8
Гестоз I половины	16	22,2	9	23,7
Гестоз II половины	18	25	8	21
Угроза прерывания	10	13,8	6	15,8
Анемия во время беременности	5	6,9	4	10,5
Длительный безводный период	3	4,16	2	5,2
Затяжные роды	5	6,9	2	5,2
Недоношенность	9	12,5	4	10,5
Перинатальная травма ЦНС	12	16,6	5	13,15
Алкоголизм матери	11	15,3		
Ожирение	2	2,7	2	5,2

Данные характеризующие вскармливание детей с задержкой физического развития на первом году жизни представлены в таблице 3.5.

**Таблица 3.5. Характер вскармливания на первом году жизни.**

Характер вскармливания	Доля детей, получавших данный вид (очень низкое физ. развитие) (n=72)		Доля детей, получавших данный вид (низкое физ. развитие) (n=38)	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Естественное до 1 месяца	10	13,8	5	13,15
Естественное до 3 месяцев	28	38,9	12	31,6
Естественное до 6 месяцев	11	15,3	8	21,05
Естественное до 1 года	11	15,3	9	23,7
Искусственное или смешанное с рождения	12	16,66	4	10,5

Таким образом, лишь 23,7% в группе с низким физическим развитием и 15,3% с очень низким имели естественное вскармливание до года, а большинство детей в обеих группах имели ранний уход с естественного вскармливания или искусственное.

Отягощенность наследственного анамнеза по заболеваниям эндокринной системы отмечена у 55,5% детей, имеющих очень низкую степень физического развития и в 60,5% среди детей с низким физическим развитием. Заболевания щитовидной железы у близких и дальних родственников пробандов находятся на втором месте после сахарного диабета инсулиннезависимого типа. У детей с низким физическим развитием отягощённая наследственность по тиреоидной патологии отмечена в 7 случаях из 38 детей, что составило 18,4%, а среди детей с очень низким физическим у 6 из 72 пациентов, что составило 8,3%. У 10 детей с очень низким физическим развитием сведения о родителях вообще отсутствуют.

Дети с задержкой роста имеют III и IV группы здоровья, учитывая также и наличие сопутствующей патологии, по поводу которой состоят на диспансерном учёте. Количественная оценка анамнестических данных по диспансерному наблюдению представлена в таблице 3.6.

**Таблица 3.6. Доля детей с различной соматической патологией и задержкой физического развития, находящихся на диспансерном наблюдении у специалистов на момент обследования.**

Специалист	Количество детей с очень низким физ. развитием, состоящих на диспансерном учёте у специалистов	%	Количество детей с низким физ. развитием, состоящих на диспансерном учёте у специалистов	%
Нефролог	10	13,9	4	10,5
Эндокринолог	7	9,7	2	5,25
Гастроэнтеролог	12	16,7	4	10,5
Невропатолог	22	30,55	4	10,5
Психиатр	3	4,2	1	2,6
Пульмонолог	2	2,8		
Кардиолог	2	2,8	1	2,6
Дерматолог	3	4,2		
Лор	2	2,8	1	2,6
Окулист	3	4,2	3	7,9
Генетик	4	5,55	2	5,25

Из всех обследованных нами детей ( $n=110$ ) 9 человек наблюдаются у нескольких специалистов.

Анализируя данные анамнеза заболевания у детей с задержкой роста, нами выявлено, что у пациентов с показателями роста в первом коридоре, 40,3% составляет доля обратившихся впервые или после профилактического осмотра эндокринолога в образовательном учреждении, а доля пациентов, обратившихся повторно составила 59,7%. В группе с низким физическим развитием доля обратившихся повторно составила 34,2%, а первично обследованных 65,8%. Имея результаты предыдущих антропометрических измерений мы разделили пациентов в зависимости от срока начала снижения темпов прибавки роста.

**Таблица 3.7. Сроки начала задержки роста у детей с замедленным физическим развитием.**

Группа детей	Очень низкое физическое развитие (n=72)	%	Низкое физическое развитие (n=38)	%
Число пациентов с началом задержки темпов роста в возрасте до 3 лет	57	79,1	28	73,7
В возрасте старше 4 лет	15	20,9	10	26,3

Таким образом, большинство детей в обеих группах 79,1% и 73,7% соответственно задерживают темпы роста с раннего возраста. Для оценки ростовой активности детей мы определяли скорость роста и сравнивали последнюю с возрастной и половой нормой параметрическим методом.

Скорость роста у всех детей была ниже, чем положено по возрастным нормативам. Нормальная величина скорости роста в возрасте 7 – 9 лет одинакова для мальчиков и девочек, и составляет  $5,3 \pm 0,4$  см/год. В группе детей с очень низким физическим развитием в возрасте 7 – 9 лет (n=30) средняя скорость роста составила  $3,4 \pm 0,6$  см/год (SDS скорости роста составил  $-2,4 \pm 0,02$ ). В группе с низким физическим развитием этого же возраста (n=12) средняя скорость роста была  $4,2 \pm 0,5$  см/год (SDS скорости роста  $-1,4 \pm 0,1$ ).

У мальчиков 10 – 12 лет с очень низким физическим развитием (n=29) средняя величина скорости роста составила  $3,65 \pm 0,3$  см/год (SDS скорости роста  $-2,07 \pm 0,02$ ), у пациентов с низким физическим развитием (n=18) –  $4,0 \pm 0,5$  см/год. (SDS скорости роста  $-1,57 \pm 0,04$ ). Норматив скорости роста мальчиков 10 – 12 лет составляет  $5,1 \pm 0,15$  см/год. У девочек этого же возраста с дефицитом роста более 2 SD (n=13) среднее значение скорости роста составило  $3,5 \pm 0,34$  см/год, а SDS скорости роста  $-2,55 \pm 0,1$ ). Девочки с дефицитом роста менее 2 SD (n=8) имели среднюю скорость роста  $3,88 \pm 0,4$

см/год, с SDS скорости роста  $-2,17 \pm 0,2$ ). Нормальная скорость роста девочек 10 – 12 лет –  $6,03 \pm 0,3$  см/год. (См. Рисунки 1,2,3).

**Таблица 3.8. Сравнение скорости роста у детей с задержкой физического развития.**

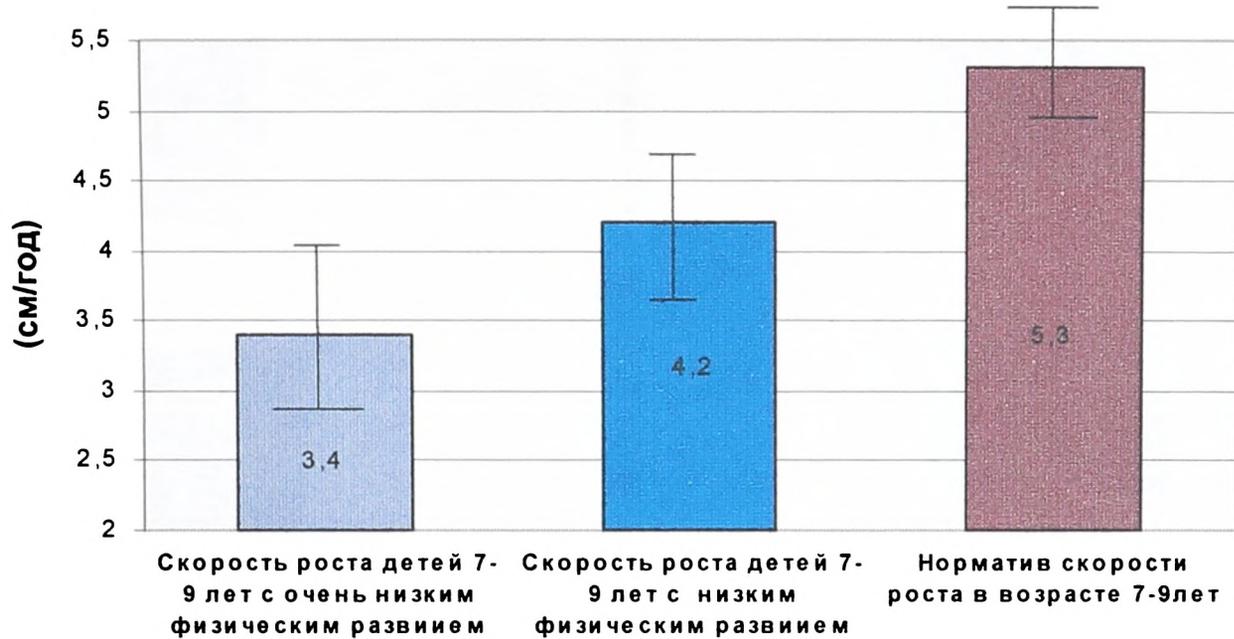
Группа	Очень низкое физическое развитие		
Возраст (лет)	7-9	10-12	
Пол и n	(n=30)	мальчики (n=29)	девочки (n=13)
Скорость роста (см/год)	$3,4 \pm 0,6$	$3,65 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,34$
Норматив скорости роста (см/год)	$5,3 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,15$	$6,03 \pm 0,3$
SDS скорости роста	$-2,4 \pm 0,02$	$-2,07 \pm 0,02$	$-2,55 \pm 0,1$
Группа	Низкое физическое развитие		
Возраст (лет)	7-9	10-12	
Пол и n	(n=12)	мальчики (n=18)	девочки (n=8)
Скорость роста (см/год)	$4,2 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,5$	$3,88 \pm 0,4$
Норматив скорости роста (см/год)	$5,3 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,15$	$6,03 \pm 0,3$
SDS скорости роста	$-1,4 \pm 0,1$	$-1,57 \pm 0,04$	$-2,17 \pm 0,2$

Результаты оценки физического развития детей с нарушениями роста центильным способом представлены в зависимости от возраста и от пола в таблице 3.9.

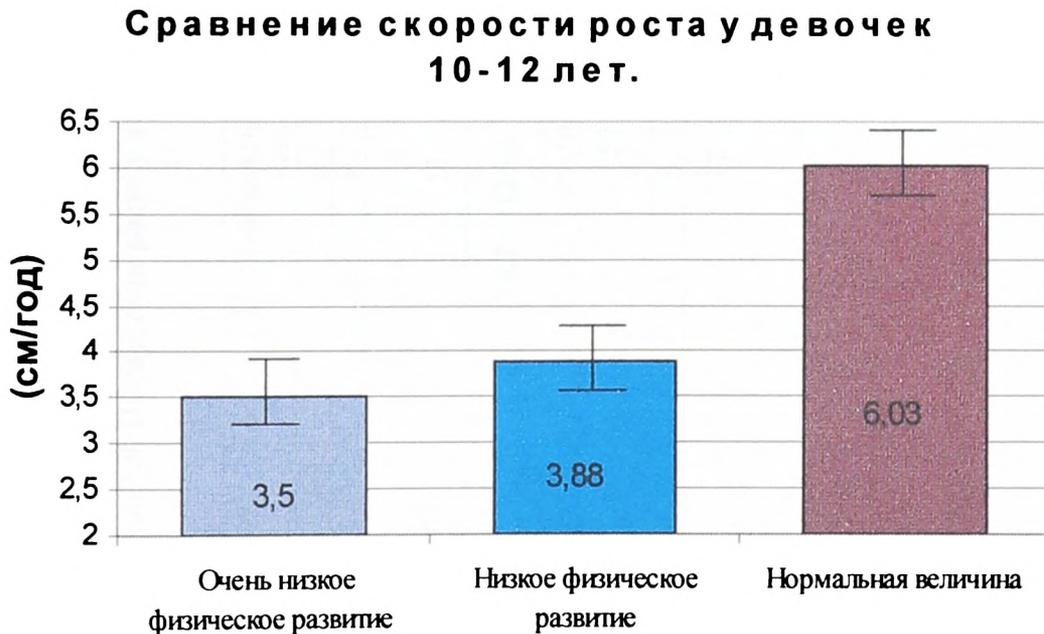
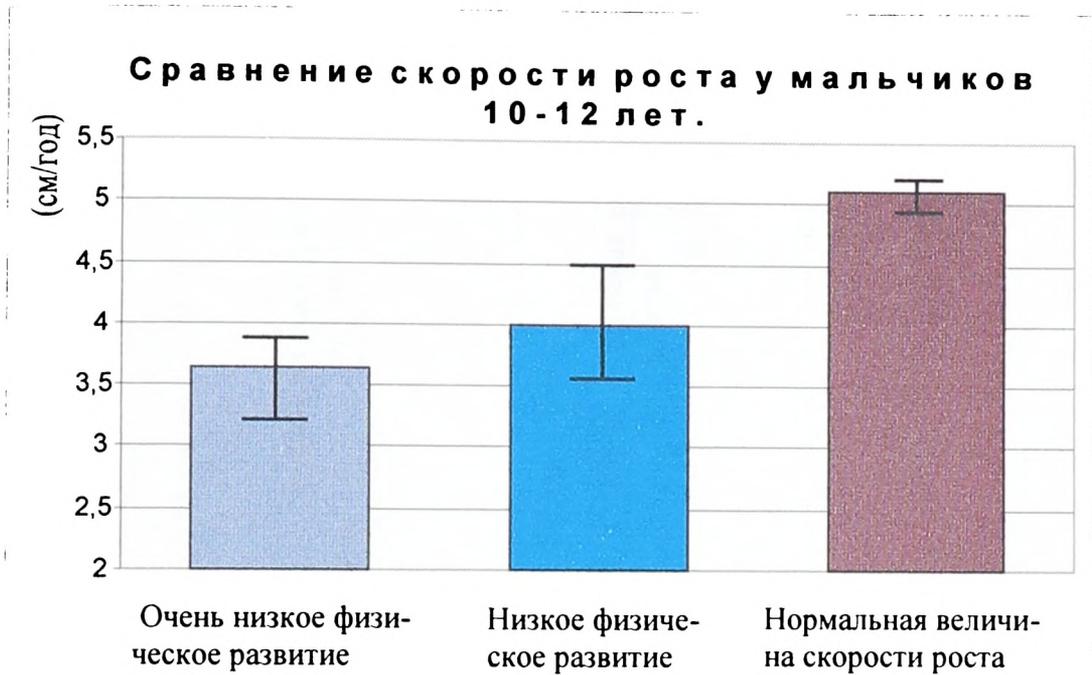
Девочек в возрасте 7 – 8 лет с показателями физического развития во втором коридоре нам не встретилось.

Рисунок 1.

Сравнение скорости роста у детей 7 - 9 лет.



Рисунки 2 и 3.



**Таблица 3.9. Показатели роста у детей с задержкой физического развития.**

группа	Первый центильный коридор						Второй центильный коридор					
пол	мальчики						мальчики					
Возраст (лет)	7	8	9	10	11	12	7	8	9	10	11	12
n = 73	7	6	4	8	9	12	4	3	2	6	5	7
Рост (см)	102,4 ±2,25	114 ±1,7	118 ±3	121 ±1,6	129,6 ±0,8	132 ±0,7	115 ±2,5	118 ±0,2	122 ±0,2	126 ±1,2	132 ±0,3	138 ±0,05
Средний рост ребёнка (см)	123,5	128,7	134,3	138,3	143,7	148,5	123,5	128,7	134,3	138,3	143,7	148,5
группа	Первый центильный коридор						Второй центильный коридор					
пол	девочки						девочки					
Возраст (лет)	7	8	9	10	11	12	7	8	9	10	11	12
n = 37	5	3	5	6	4	3			3	3	2	3
Рост (см)	105 ±1,6	115 ±0,6	117 ±0,5	120 ±2,2	120,5 ±3,8	131 ±1,9			122 ±0,2	124 ±0,8	133 ±0,3	137 ±0,4
Средний рост ребёнка (см)	122,7	128,2	133,7	138,3	143,5	150,0	122,7	128,2	133,7	138,3	143,5	150,0

Результаты сравнения роста детей параметрическим методом представлены в таблице 3.10.

**Таблица 3.10. Результаты SDS роста у детей с задержкой физического развития.**

группа	Первый центильный коридор						Второй центильный коридор					
пол	мальчики						мальчики					
Возраст (лет)	7	8	9	10	11	12	7	8	9	10	11	12
n = 73	7	6	4	8	9	12	4	3	2	6	5	7
SDS роста	-3,85 ±0,5	-2,65 ±0,6	-2,42 ±0,2	-2,82 ±0,4	-2,2 ±0,2	-2,45 ±0,4	-2,1 ±0,3	-1,89 ±0,1	-1,77 ±0,3	-2,0 ±0,1	-1,75 ±0,05	1,65 ±0,05
группа	Первый центильный коридор						Второй центильный коридор					
пол	девочки						девочки					
Возраст (лет)	7	8	9	10	11	12	7	8	9	10	11	12
n = 37	5	3	5	6	4	3			3	3	2	3
SDS роста	-3,74 ±0,8	-2,35 ±0,2	-2,9 ±0,1	-2,8 ±0,8	-2,9 ±0,9	-2,54 ±0,4			-2,0	-2,2 ±0,2	-1,6 ±0,25	-1,8 ±0,1

При оценке пропорциональности развития у детей в обеих группах нами было установлено, что во всех случаях физическое развитие было пропорциональным. В 7 случаях из 110 обследованных физическое развитие было дисгармоничным. В двух случаях из 7 с избытком массы тела, а в 5 случаях с дефицитом веса.

В процессе проведения общего осмотра у детей с нарушениями роста нами была установлена высокая распространённость стигм дисэмбриогенеза. Данное наблюдение представлено в таблице 3.11.

**Таблица 3.11. Распространённость малых аномалий развития среди детей с задержкой роста.**

Группа	Дети с низким физическим развитием (n=38)				Дети с очень низким физическим развитием (n=72)			
	маль- чики (n=27)	%	де- вочки (n=11)	%	маль- чики (n=46)	%	де- вочки (n=26)	%
Количество детей, у которых число стигм было $\geq 5$	13	48,1	6	54,5	31	67,4	19	73

Нами отмечены следующие малые аномалии развития:

- «готическое» нёбо,
- асимметрия лица,
- низкий рост волос на шее,
- широкое стояние глаз,
- брахидактилия V,
- «сандалевидные» щели,
- «крыловидные» складки,
- ульнарная девиация локтей и др.

Изменения кожного покрова, характерные для синдрома эндогенной интоксикации, такие как: гиперпигментация локтей, коленей, параорбитальный цианоз, сухость кожи и др. найдены в обеих группах детей с приблизи-

тельно одинаковой частотой. Среди детей с низким уровнем физического развития подобные изменения отмечены в 11,5%, а среди пациентов с очень низким уровнем физического развития в 12,8% случаев.

При оценке состояния подкожной клетчатки у двух из 110 толщина подкожной складки превышала величину таковой у здоровых сверстников. У одного мальчика была выявлена асимметрия нижних конечностей (правая нога короче левой на два см) и у одной девочки отмечена деформация грудной клетки по типу «грудь сапожника».

Пальпаторное увеличение щитовидной железы, расцениваемое как диффузный зоб по классификации ВОЗ 1994 г., у детей с очень низким физическим развитием выявлено у 28 человек из 72, что составило 38,8%. У детей с низким физическим развитием пальпаторный зоб выявлен в 44,7% случаев (17 из 38). Результаты пальпации щитовидной железы позволили определить высокую частоту струмы (40,1%) у детей с задержкой роста (45 из 110). По результатам проводимых нами профилактических осмотров среди школьников Свердловской области распространённость струмы составляет 25 – 30%. В соседнем с нашей областью регионе Пермской области диффузный нетоксический зоб у детей 7 – 12 лет отмечен в 29,1% [78,79].

**Таблица 3.12. Наличие пальпаторного зоба у детей с задержкой физического развития.**

Группа	Дети с очень низким физ. развитием (n=72)		Дети с низким физ. развитием (n=38)	
	мальчики (n=46)	девочки (n=26)	мальчики (n=27)	девочки (n=11)
всего детей с зобом	17	11	10	7
возраст 7 – 9 лет	5	3	1	2
возраст 10 – 12 лет	12	8	9	5

Неоднородность щитовидной железы при пальпаторном исследовании отмечена в 3-х случаях в группе детей с очень низким физическим развитием, и в 2-х случаях у детей с низким физическим развитием. Плотность щи-

товидной железы при пальпаторном исследовании отмечена у 5 детей с очень низким физическим развитием, и у 3-х детей с низким.

Изменения аускультативной картины со стороны сердца нами отмечены у 43% детей с низким физическим развитием и в 52% случаев у детей с очень низким физическим развитием. В большинстве случаев аускультативных изменений нам встречался функциональный систолический шум.

Параметры деятельности сердечно-сосудистой системы у детей с задержкой физического развития представлены в виде таблицы.

**Таблица 3.13. Характеристика деятельности ССС у детей с задержкой роста.**

Группа	Дети с очень низким физическим развитием (n=72)		Дети с низким физическим развитием (n=38)	
	7 – 9 лет	10 – 12 лет	7 – 9 лет	10 – 12 лет
Колебания ЧСС (ударов в минуту)	75 – 110	68 – 106	72 – 105	65 – 102
Колебания АД систолич. (мм рт. столба)	75 – 100	80 – 120	80 – 110	80 – 110
Колебания АД диастолич. (мм рт. столба)	50 – 60	50 – 70	50 – 65	60 – 75

По результатам нашего исследования тахикардия отмечена у детей с параметрами физического развития в первом коридоре в 18% случаев, а среди детей с низким уровнем физического развития в 15,3% случаев. В большинстве случаев тахикардия была в виде тахиаритмии. Брадикардия отмечалась реже, чем тахикардия. Доля детей, имеющих выраженное снижение ЧСС в группе детей с очень низким физическим составила 6,94%, а среди детей с низким физическим развитием 7,8%. Интересно отметить, что у большинства детей с зобом из обеих групп частота сердечных сокращений была на нижней границе возрастной нормы.

**Таблица 3.14. Характеристика ЧСС у детей в эутиреозе в зависимости от наличия зоба.**

Группа детей	Дети, имеющие эутиреоидный зоб (n=39)		Дети, без струмы в эутиреозе (n=61)		p
	(n=14)	(n=25)	(n=26)	(n=35)	
	Возраст 7 – 9 лет (1)	Возраст 10 – 12 лет (2)	Возраст 7 – 9 лет (3)	Возраст 10 – 12 лет (4)	
ЧСС (уд. в минуту)	78 ± 1,3	71 ± 2,4	86 ± 1,8	79 ± 1,3	1:3 <0,02
Норматив ЧСС у детей (уд. в минуту)	88	80	88	80	2:4 <0,01

Артериальная гипертензия отмечалась только у двух детей с очень низким уровнем физического развития, и у одного ребёнка с низким ростом.

При пальпации живота у обследуемых детей выявлено, что достаточно большая доля детей имела болезненность разной выраженности и локализации.

**Таблица 3.15. Характеристика болезненности в брюшной полости у детей с задержкой физического развития (при пальпации).**

Локализация болезненности	Очень низкое физическое развитие (n=72)	%	Низкое физическое развитие (n=38)	%
Эпигастрий	25	34,7	8	21,1
Правое подреберье	14	19,4	6	15,8
Мезогастрий	4	5,55	3	7,9
Левая подвздошная область	4	5,55	2	5,3
Проекция поджелудочной железы	8	11,1	5	13,1 5
Пузырные симптомы	12	16,6	7	18,4

Из числа детей с абдоминальной болезненностью 20% имели сочетанную локализацию болевого синдрома.

Оценка состояния полового развития проводилась по Таннеру. Кроме того, с помощью орхитометра Прадера определялся объём тестикул у мальчиков. Признаки опережения по генитальному статусу нами не обнаружены. Результаты оценки состояния полового развития нами представлены в таблице 3.16.

**Таблица 3.16. Состояние полового развития мальчиков с задержкой роста**

Группа детей	Низкое физическое развитие (n=27)				Очень низкое физическое развитие (n=46)			
	7-9 лет (n=9)	%	10-12 лет (n=18)	%	7-9 лет (n=17)	%	10-12 лет (n=29)	%
Число детей с нормальным половым развитием	7	87,5	11	61,1	12	70,6	14	48,3
Число с признаками задержки в половом развитии	2	12,5	7	38,9	5	29,4	15	51,7

Для определения размеров яичек мы использовали орхитометр Прадера. Для мальчиков в возрасте 7 – 9 лет нормальный объём тестикул составляет 2 – 3 мл, а у мальчиков 10 – 12 лет яички могут иметь пубертатные размеры, которые определяются с 4 мл включительно. Также нами определена доля мальчиков 10 – 12 лет с начальными признаками пубертата. В группе мальчиков 10 – 12 лет с низким физическим развитием доля последних составила 22,2% (4 из 18), а среди мальчиков, имеющих параметры физического развития в первом коридоре она составила 20,7% (6 из 29).

Нами определено состояние полового развития у девочек. Результаты по наличию задержки полового развития в таблице 3.17.

**Таблица 3.17. Состояние полового развития девочек с задержкой роста.**

Группа детей	Низкое физическое развитие (n=11)				Очень низкое физическое развитие (n=26)			
	7-9 лет (n=3)	%	10-12 лет (n=8)	%	7-9 лет (n=13)	%	10-12 лет (n=13)	%
Число детей с нормальным половым разв.	3	100	2	25	7	54	3	23
Число с задержкой в половом развитии	–	–	6	75	6	46	10	77

Таким образом, в обеих группах среди девочек 10 – 12 лет прослеживается одинаковая тенденция. Три четверти девочек с задержкой роста в возрасте начала вступления в пубертат не готовы его развернуть.

При оценке результатов лабораторных тестов нами выявлены изменения в общем анализе крови, характерные для обеих групп пациентов.

**Таблица 3.18. Изменения ОАК у детей с задержкой роста.**

Изменения в общем анализе крови (ОАК)	Количество детей с задержкой роста и изменениями в ОАК	%
Ускорение СОЭ	19	17,3
Эозинофилия	14	12,7
Снижение гемоглобина	7	6,4
Лейкоцитоз и сдвиг формулы	6	5,45
Лимфоцитоз	7	6,4
Лейкопения	2	1,8

Вышеперечисленные отклонения в ОАК носили нестойкий характер. Патологические изменения в анализах мочи у детей с задержкой роста отмечены среди пациентов с очень низким физическим развитием в 44,4% случаев (32 из 72), а среди детей с низким физическим развитием 39,5% (15 из 38). Изменения в ОАМ сочетались с хроническими заболеваниями почек у 17 из 110 обследованных. Кроме того, у 4 детей из группы с очень низким физиче-

ским развитием имелись указания в анамнезе на хронические заболевания почек, но изменений в ОАМ на момент обследования выявлено не было.

Первое место в структуре хронических заболеваний мочевыделительной системы занимал хронический вторичный пиелонефрит, на втором месте дисметаболическая нефропатия, затем аномалии развития почек.

Обнаружено, что дети с задержкой роста чаще, чем их сверстники имеют глистно-паразитарную инвазию. Например, лямблиоз у детей с очень низким физическим развитием нами констатирован в 21% случаев, аскаридоз у 4 из 72 обследованных, что составило 5,5%. Указания в анамнезе на глистно-паразитарную инвазию мы встретили в 6% случаев у детей из группы с очень низким физическим развитием. У детей, чьё физическое развитие оценивалось как низкое, лямблиоз нам встретился в 23,7%, а указания в анамнезе на наличие гельминтоза у этих детей мы выявили в 8% случаев. Внешний признак гельминтоза – поперечная исчерченность живота нами отмечена у каждого третьего ребёнка в обеих группах. Известно что, среди детей школьного возраста распространённость лямблиоза составляет от 7,14% до 20%. Результаты нашего исследования указывают на высокую распространённость лямблиоза среди детей с задержкой физического развития. Изменения со стороны органов желудочно-кишечного тракта имеют большое значение в нарушении биоценоза кишечника, который в свою очередь влияет на всасывание витаминов и микроэлементов, участвующих в процессах роста и развития ребёнка [24,33,140].

Всем детям (n=110) с задержкой физического развития в условиях эндокринологического отделения проводился биохимический анализ крови. Повышение показателей липидного спектра крови, такие как: общие липиды, триглицериды,  $\beta$ - липопротеиды – мы выявили в 4 случаях из 72 обследованных с очень низким физическим развитием, что составило 5,5%. Во всех случаях с дислипидемией у детей были подтверждённый лабораторно гипотиреоз и струма. У детей, чей уровень физического развития оценен как низкий, гиперлипидемия выявлена у 3 из 38 обследованных, что составило

7,8%. Все дети с повышенным уровнем липидов имели также гипофункцию щитовидной железы и зоб, подтверждённый УЗИ. Данные наблюдения подтверждают сведения о том, гиперлипидемия может быть обусловлена не только грубым дефицитом тиреоидных гормонов, но и субклиническими формами.

У детей с задержкой роста нами отмечены следующие изменения ЭКГ:

- нарушения частоты сердечного ритма (тахикардия и брадикардия),
- нарушения проводимости (блокады ножек и ветвей пучка Гиса, А-V блокады разной степени),
- мышечные изменения.

Тахикардия или тахиаритмия встречалась среди детей с очень низким физическим развитием в 26,4% случаев (19 из 72), а брадикардия отмечена у 8 детей из этой же группы, что составило 11,1%. Недостаток гормонов щитовидной железы приводит к гипофункциональным нарушениям парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [66]. Нарушения проводимости были выявлены среди детей этой группы в 21% случаев. Диффузные мышечные изменения нам встретились в 9 случаях из 72 обследованных, что составило 12,5%.

У детей с низким уровнем физического развития тахиаритмия отмечалась у 34,2%, а брадиаритмия у 5 из 38 обследованных, что составило 13,15%. Среди детей этой группы нарушения проводимости, зафиксированные электрокардиографически нами отмечены в 25% случаев. Диффузные мышечные изменения среди детей с низким ростом нам не встретились.

**Таблица 3.19. Наличие характерных симптомов гипотиреоза у детей с задержкой роста.**

Дети с задержкой физического развития (n=110)					
Доля детей, имеющих клинически брадикардию		Доля детей, имеющих изменения ЭКГ по типу брадикардии		Доля детей, имеющих изменения липидов крови	
Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
8	7,3	13	11,8	8	7,3

Большинство детей, имеющих вышеуказанные отклонения имели зоб. У детей с брадикардией, зафиксированной клинически, доля с зобом составила 75% (6 из 8), среди детей с урежением ЧСС по ЭКГ доля детей с зобом составила 76,9% (10 из 13). 87,5% обследованных детей с гиперлипидемией имели струму (7 из 8).

Всем детям с задержкой физического развития проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Изменения по результатам заключений УЗИ были выявлены у детей с показателями роста в первом коридоре в 80,5% случаев (58 из 72), подобные нарушения у детей с низким ростом отмечались в 68,4% (26 из 38). Структура патологии органов брюшной полости по ультразвуковой диагностике выглядит следующим образом: на первом месте изменения поджелудочной железы, на втором месте деформации желчного пузыря, которые можно рассматривать как признак дизэмбриогенеза, затем идёт увеличение размеров печени и нарушение её структуры.

Изменения по заключениям УЗИ почек среди детей с задержкой роста были отмечены в обеих группах. У пациентов с дефицитом роста более, чем 2 SD такие отклонения диагностированы в 34,7% (25 из 72). Половину этих случаев составляли аномалии развития мочевыделительной системы такие как: удвоение почки, удвоение чашечно-лоханочной системы, подковообразная почка. Кроме того, обнаружены и нарушения положения почек (пояснич-

ная дистопия, незавершенный поворот почки). Вышеперечисленные отклонения также могут служить достоверным признаком дизэмбриогенеза.

**Таблица 3.20. Сводная таблица сопутствующей соматической патологии у детей с нарушением роста.**

Вид патологии	Доля детей (%) с очень низким физическим развитием и сопутствующей патологией	Доля детей (%) с низким физическим развитием и сопутствующей патологией
n	(n=72)	(n=38)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	13,88	13,5
Заболевания дыхательной системы	2,8	2,6
Заболевания органов ЖКТ	31,9	34,2
Гельминтозы	27,8	29
Заболевания мочевыделительной системы	26,4	36,8
Заболевания нервной системы	45,8	26,7
Заболевания системы крови	4,16	10,5
Заболевания ЛОР - органов	4,16	–
Заболевания органов зрения	5,55	7,9
Генетические и наследственные заболевания	9,7	2,6

Для определения биологической зрелости у всех детей с задержкой роста фиксировался «костный» возраст. Само по себе исследование «костного возраста» имеет относительное значение. Разница между паспортным и «костным» возрастом встречается не только при патологии, но и у здоровых детей, и может составлять 2 года [39]. Сопоставление биологического возраста с ростом ребёнка в динамике имеет большое значение для определения ростового прогноза [20].

В зависимости степени отставания «костного» возраста дети с задержкой роста, распределялись на следующие группы: пациенты с разницей в «костном» и паспортном возрасте >2 лет, с разницей 1 – 2 года и без отставания.

**Таблица 3.21. Характеристика пациентов с задержкой роста в зависимости от биологической зрелости.**

Группа детей	Очень низкое физическое развитие (n=72)	%	Низкое физическое развитие (n=38)	%
Количество пациентов с отставанием биологического возраста >2 лет	38	52,8	6	15,8
Количество пациентов с отставанием биологического возраста 1 – 2 года	21	29,1	18	47,4
Количество детей, у которых паспортный возраст равен биологическому	13	18,1	14	36,8

Таким образом, в группе детей с очень низким физическим развитием половина пациентов имеет отставание между биологическим и паспортным возрастом. Такая разница указывает на серьёзную причину, которая может обуславливать задержку роста.

В группе детей с очень низким физическим развитием и в возрасте 7 – 9 лет колебания «костного» возраста были в пределах от 2,5 до 7 лет, средний «костный» возраст составил для этой группы  $4,5 \pm 0,5$  лет. Среди детей этой же группы, но в возрасте 10 – 12 лет «костный» возраст колебался от 6 лет до 12 лет со средним значением  $9 \pm 0,5$  лет. У пациентов с низким физическим развитием колебания биологического возраста среди детей 7 – 9 лет были в пределах 6 – 8 лет, со средним значением  $6,5 \pm 0,5$  лет. У 10 – 12-летних пациентов этой же группы «костный» возраст колебался от 8 до 12 лет, со средним значением  $10,75 \pm 0,5$  лет. Вышеперечисленные изменения свидетельствуют о состоянии адаптационных механизмов у обследованных детей.

**Таблица 3.22. Характеристика «костного» возраста у детей с задержкой роста.**

Группа детей	Очень низкое физическое развитие (n=72)	Низкое физическое развитие (n=38)	p
	Средний «костный» возраст (лет)	Средний «костный» возраст (лет)	
Возраст 7–9 лет	4,5 ± 0,5 (n=30)	6,5 ± 0,5 (n=12)	<0,02
Возраст 10–12 лет	9 ± 0,5 (n=42)	10,75 ± 0,5 (n=26)	<0,02

Для выяснения состояния внутренних гениталий проводилось ультразвуковое исследование яичек мальчикам. Девочкам проводилась ультрасонография органов малого таза. При оценке результатов были получены следующие данные.

**Таблица 3.23. Оценка результатов УЗИ яичек.**

Группа	Мальчики с очень низким ростом		%	Мальчики с низким ростом		%
	7 - 9	10 - 12		7 - 9	10 - 12	
Возраст (лет)	7 - 9	10 - 12		7 - 9	10 - 12	
n	9	18		17	29	
Количество мальчиков без задержки полового развития по УЗИ	7	10	63	14	16	65
Количество мальчиков с задержкой полового развития по УЗИ	2	8	37	3	13	35

Результаты УЗИ диагностики помогали решать практические вопросы по дальнейшей тактике ведения ребёнка.

Таблица 3.24. Оценка результатов УЗИ органов малого таза.

Группа	Девочки с очень низким ростом		%	Девочки с низким ростом		%
	7 - 9	10 - 12		7 - 9	10 - 12	
Возраст (лет)	7 - 9	10 - 12		7 - 9	10 - 12	
п	3	8		13	13	
Количество девочек без задержки полового развития по УЗИ	2	3	45,45	5	—	19,2
Количество девочек с задержкой полового развития по УЗИ	1	5	54,55	8	13	80,8

Среди девочек обеих групп нам встретилось пять пациентов с синдромом Шерешевского – Тернера. Они имели выраженные изменения ультразвуковой картины со стороны органов малого таза. К ультразвукографическим находкам при этом синдроме можно отнести выраженную гипоплазию матки или матку в виде «тяжа», отсутствие яичников или наличие «стреков» – соединительнотканых образований [121,132]. Подобные изменения встретились нам во всех случаях синдрома Шерешевского – Тернера.

Среди детей с нарушениями роста (n=110) изменения при рентгенографии черепа (подозрения на микроаденому гипофиза) отмечены у 7,27% (n=8) обследованных. При визуализации гипофиза с помощью ЯМРТ или КТ микроаденома подтверждена у 3 из 8. У двух детей с микроаденомами гипофиза имелось умеренное повышение уровня пролактина.

## Глава 4. Состояние тиреоидного статуса, а также уровень гормона роста и репродуктивная регуляция детей с задержкой физического развития.

### 4.1. Состояние тиреоидного статуса у детей с задержкой роста.

Используя нормативы оценки ВОЗ 1994 г. при пальпаторном исследовании щитовидной железы нами выявлено, что 28 из 72 детей с очень низким физическим развитием имеют размеры долей щитовидной железы больше, чем дистальная фаланга большого пальца пациента. Среди детей с низким физическим развитием таких пациентов оказалось 17 из 38 обследованных, среди всех детей с задержкой роста 45 из 110 имели струму, т. е. что составляет 40,1%.

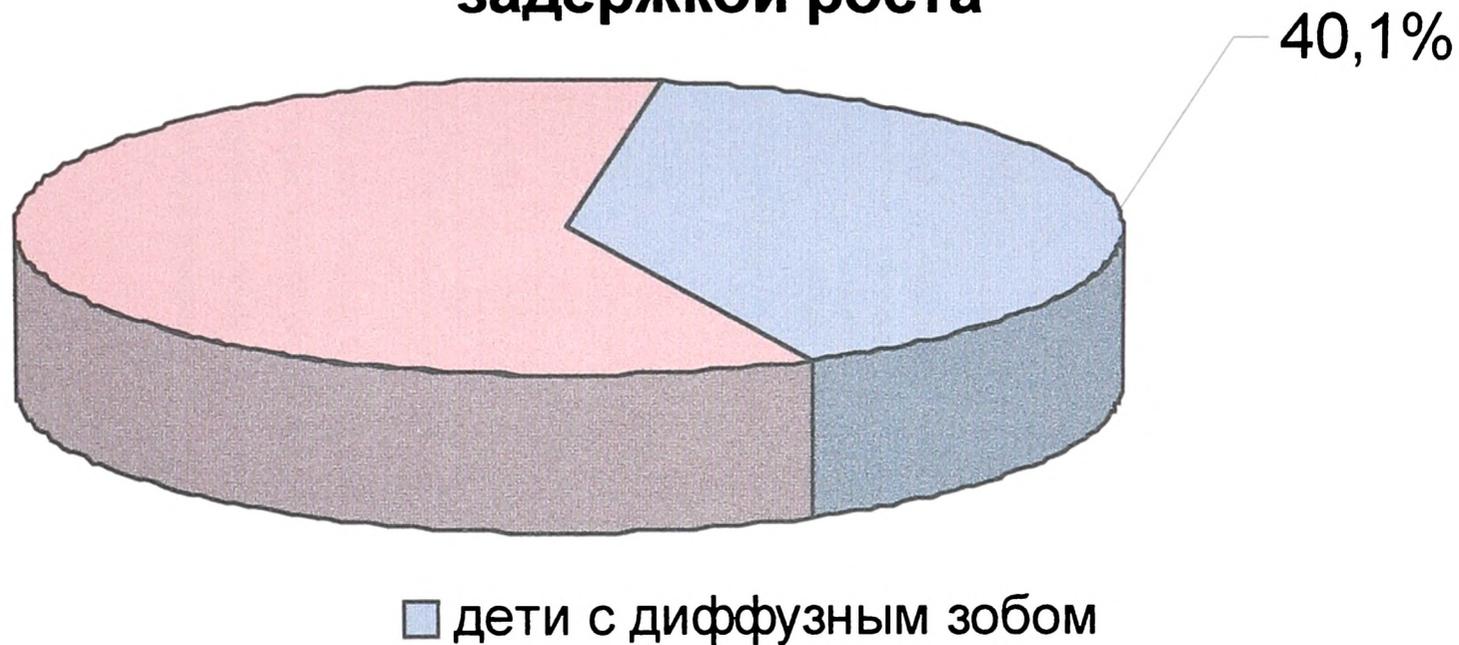
**Таблица 4.1. Наличие пальпаторного диффузного зоба у детей с задержкой физического развития.**

Группа	Дети с очень низким физ. развитием (n=72)		Дети с низким физ. развитием (n=38)	
	мальчики (n=46)	девочки (n=26)	мальчики (n=27)	девочки (n=11)
всего детей с зобом	17	11	10	7
возраст 7 – 9 лет	5	3	1	2
возраст 10 – 12 лет	12	8	9	5

Распространённость диффузного зоба в обеих группах неодинакова, она составила в группе с очень низким физическим развитием 38,8%, а среди детей с низким уровнем физического развития 44,7%. Узловой зоб у одного ребёнка диагностирован как пальпаторно, так и в последующем с помощью УЗИ. Среди пациентов 7 – 12 лет с задержкой роста частота диффузного зоба составила 40,1%. Распределение по полу: мальчиков с зобом 27, а девочек 18. Определяется возрастная динамика: 7 – 9 лет – 11 детей, а 10 – 12 – летних было 34 пациента. (См. Рисунок 4).

Рисунок 4.

## Частота диффузного зоба у детей с задержкой роста



Влияние щитовидной железы на процессы роста и развития описано выше. Для определения точного тиреоидного объёма и структуры органа всем детям проводилось УЗИ щитовидной железы с оценкой заключений в зависимости от площади поверхности тела ребёнка.

**Таблица 4.2. Колебания объёмов щитовидной железы в группе детей без пальпируемого зоба в зависимости от площади поверхности тела.**

Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	Мальчики			Девочки		
	п	Средний объём щитовидной железы (мл)	Верхняя граница на площадь	п	Средний объём щитовидной железы (мл)	Верхняя граница на площадь
0,7	5	2,7 ± 0,3	4,0	3	3,2 ± 0,4	4,0
0,8	8	3,9 ± 0,26	4,7	3	3,1 ± 0,8	4,8
0,9	8	3,6 ± 0,5	5,3	4	4,4 ± 0,75	5,9
1,0	6	4,83 ± 1,1	6,0	4	4,82 ± 0,6	7,1
1,1	8	4,5 ± 0,78	7,0	3	4,8 ± 0,8	8,3
1,2	10	5,3 ± 0,8	8,0	2	6,0 ± 0,4	9,5

По заключениям УЗИ-диагностики щитовидной железы нарушение однородности ткани имели лишь 6 из 65 обследованных без струмы (9,2%). У всех 6 детей экзогенность органа была не изменена, и только в одном случае верифицирован аутоиммунный тиреодит при цитологическом исследовании пунктата.

**Таблица 4.3. Колебания объёмов щитовидной железы у детей с диффузным пальпаторным зобом.**

Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	Объём щитовидной железы у детей с зобом, мл					
	у мальчиков			у девочек		
	Средний объём (мл)	n	Верхняя граница на площадь	Средний объём (мл)	n	Верхняя граница на площадь
0,7	4,85 ± 0,8	4	4,0	5,4 ± 0,7	3	4,0
0,8	5,63 ± 0,7	6	4,7	5,85 ± 0,4	4	4,8
0,9	5,66 ± 0,2	7	5,3	6,65 ± 0,3	3	5,9
1,0	8,45 ± 0,9	5	6,0	7,4 ± 0,4	4	7,1
1,1	8,2 ± 1,0	5	7,0	10,6 ± 0,5	2	8,3
1,2				12,7 ± 1,8	2	9,5

Мальчиков с площадью поверхности тела 1,2 м<sup>2</sup> среди детей с зобом нам не встретилось. Результаты ультразвуковой волюмометрии позволили выявить диффузный зоб у 36,4% детей (40 из 110). У 5 из 45 детей с пальпаторным зобом величина тиреоидного объёма была на верхней границе норматива на площадь поверхности тела. У одного мальчика ультрасонографически подтверждён узел правой доли на фоне на верхней границы нормального тиреоидного объёма. Результат цитологического исследования у данного пациента – коллоидный зоб.

При сравнении результатов пальпаторной и ультразвуковой диагностики зоба в 11% случаев от числа детей со струмой, выявленной пальпаторно найден, так называемый, пограничный объём (ПО) щитовидной железы. Опираясь на литературные данные, такое состояние в йоддефицитном регионе следует расценивать как формирующийся зоб. Дети с ПО должны пройти тщательное обследование [95].

*Рисунки.5 и 6.*

Рисунок 5.



Рисунок 6.



**Таблица 4.4. Сопоставление результатов пальпации щитовидной железы с результатами УЗИ.**

Метод оценки	Визуально-пальпаторным методом	По данным УЗИ щитовидной железы
Наличие зоба	(n=45) 40,1%	(n=40) 36,36%

В медицинской литературе по тиреодологии описывается, что расхождение между результатами оценок состояния щитовидной железы может иметь место от 12 – 57% и выше. Наиболее часто расхождение отмечается, если оценка визуально-пальпаторным методом производится по О.В. Николаеву [12,44]. Использование классификации ВОЗ 1994 года и нормативов оценки тиреоидного объёма в зависимости от показателей физического развития позволили уменьшить долю расхождения в результатах двух методов диагностики.

Оценка структуры и однородности ткани щитовидной железы у детей с нарушением роста по результатам УЗИ.

Изменения однородности ткани щитовидной железы отмечались в группе детей с диффузным зобом в 10 случаях из 45 обследованных, что составило 22,2%, а снижение экзогенности в 4-х случаях из 10 с нарушениями структуры. Среди детей с задержкой физического развития и нормальным объёмом щитовидной железы нарушения экзогенности ткани имели место у 6 из 64 обследованных (9,4%). Изменения ультразвуковой картины, характерные для аутоиммунной струмы описываются как диффузное снижение эхоплотности и линейные гиперэхогенные очаги [47,50,76,113].

Всем детям, имеющим нарушения структуры щитовидной железы (n=17) с целью верификации аутоиммунного тиреоидита проводилась пункционная аспирационная биопсия щитовидной железы с последующим цитологическим исследованием материала. Достоверные цитоморфологические

признаки аутоиммунного тиреоидита: выраженная лимфоидная инфильтрация, обилие лимфоидных и плазматических клеток разной степени зрелости, участки соединительно-тканых волокон выявлены у 5 детей, имеющих зоб и нарушение структуры щитовидной железы и у одного пациента без струмы, но с нарушением эхоструктуры по заключению УЗИ [15,42]. Тактика ведения пациента с диффузным нетоксическим зобом требует исключения аутоиммунного генеза струмы. (Э.П. Касаткина, Д.Е Шилин 1999). Кроме того, нами также определена скорость роста у детей с задержкой роста и эутиреоидным зобом (n=39), величина её равнялась  $3,8 \pm 0,4$  см/год.

#### **Состояние тиреоидного статуса у детей контрольной группы.**

Контрольная группа состояла из 25 детей: 10 - мальчиков, и 15 - девочек. Дети были в возрасте 7 – 11 лет, имели средние параметры физического развития. Площадь поверхности тела этой группы детей колебалась от 0,8 до 1,2 см<sup>2</sup>.

**Таблица 4.5. Объёмы щитовидной железы у детей контрольной группы.**

Пол и возраст	Средняя величина объёма щитовидной железы (мл)	Верхнее значение нормы по возрасту (мл)
Мальчики 7 – 9 лет	$4,9 \pm 1,0$	$5,35 \pm 0,65$
Мальчики 10 – 11 лет	$5,8 \pm 1,7$	$7,65 \pm 1,65$
Девочки 7 – 9 лет	$5,28 \pm 1,3$	$6,65 \pm 2$
Девочки 10 – 11 лет	$5,34 \pm 1,4$	$8,05 \pm 1,5$

Мальчиков и девочек, имеющих пальпаторное увеличение щитовидной железы нам не встретилось. Для оценки состояния щитовидной железы всем детям в этой группе проводилось эховолуометрия этого органа. Результаты оценивались по нормативам на площадь поверхности тела по Делланге. Результаты представлены в зависимости от пола и возраста в виде таблицы.

**Таблица 4.6. Величины тиреоидных объёмов у детей контрольной группы в сравнении с нормативами на площадь поверхности тела (нормативы ВОЗ 1997 г. по F. Delange).**

Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	п	Объём щитовидной железы у мальчиков (мл)	Должный объём на площадь поверхности тела (мл)	п	Объём щитовидной железы у девочек (мл)	Должный объём на площадь поверхности тела (мл)
0,8	2	3,7 ± 0,28	4,7	1	4,0	4,8
0,9	1	4,6	5,3	5	4,5 ± 0,45	5,9
1,0	5	5,14 ± 0,65	6,0	5	4,68 ± 1,3	7,1
1,1	1	6,1	7,0	3	5,94 ± 1,1	8,3
1,2	1	7,2	8,0	1	7,0	9,5

#### **4.2. Оценка функции щитовидной железы у детей с задержкой роста.**

Функция щитовидной железы оценивалась у всех детей с задержкой физического развития. В зависимости от наличия зоба тиреоидный статус исследовался дифференцировано: у детей с нормальным объёмом определяли содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина (сТ<sub>4</sub>) в сыворотке крови, а у детей со струмой оценка уровней ТТГ и сТ<sub>4</sub> была дополнена определением уровня свободного трийодтиронина (сТ<sub>3</sub>) и антител к тиреоидной пероксидазе (Ат-Тпо) и к тиреоглобулину (Ат-Тг). Уровень ТТГ выше 3,5 мМЕ/л следует считать маркёром субклинического гипотиреоза. Более информативной методикой определения концентрации ТТГ является ИФА (иммуно-ферментный анализ), который имеет более высокое разрешение [96].

Первичный гипотиреоз выявлен у 10 из 110 обследованных, что составило 9,1 %. В группе детей, имеющих очень низкое физическое развитие 6 детей из 72 (8,3%) имели тиреоидную гипофункцию. В группе детей с низким физическим развитием доля имеющих недостаточность щитовидной же-

лезы составила 10,5% (4 случая из 38 обследованных). Мальчиков с гипотиреозом было 6 из 73, а девочек 4 из 37 обследованных. Важность оценки тиреоидной функции подобным образом продиктована необходимостью выбора наиболее адекватной тактики ведения пациента с задержкой роста и дисфункцией щитовидной железы [8,40,74,83].

По результатам нашего исследования 70% детей с гипотиреозом (7 из 10) имели субклиническую форму, а у трех имелись явные клинические и лабораторные признаки гипотиреоза. Уровень ТТГ у них превышал верхний предел нормальных значений в три с лишним раза. Среди детей с гипофункцией щитовидной железы доля, имеющих зоб составила 60% или 6 из 10, в том числе один случай узлового. Средний уровень ТТГ у таких пациентов составил  $6,1 \pm 0,5$  мМЕ/л, а у остальных детей с гипотиреозом уровень ТТГ был равен  $5,6 \pm 0,7$  мМЕ/л. Скорость роста у детей с гипертиреотропиемией составила  $3,2 \pm 0,6$  см/год ( $n=10$ ).

У остальных детей ( $n=100$ ) функциональное состояние щитовидной железы расценивалось как эутиреоидное.

Тенденция в повышении уровня ТТГ у детей с зобом ( $n=39$ ) позволила задействовать с целью точной оценки референтные величины тиреоидного статуса (ИТИ и ИПК). Средний уровень ТТГ в этой группе составил  $2,2 \pm 0,13$  мМЕ/л, средний уровень  $sT_3$  составил  $5,46 \pm 0,74$  пмоль/л, средний  $sT_4$  был равен  $15,72 \pm 2,4$  пмоль/л. Средние значения интегральных показателей в группе детей с зобом и без гипотиреоза составили ИТИ =  $9,58 \pm 1,4$ , а ИПК =  $2,88 \pm 0,8$ . Средние величины у обследованных сравнивались с аналогичными у детей контрольной группы и детей с нормальным тиреоидным объёмом. *Графически это представлено на рисунках.7 и 8.*

Рисунок 7.

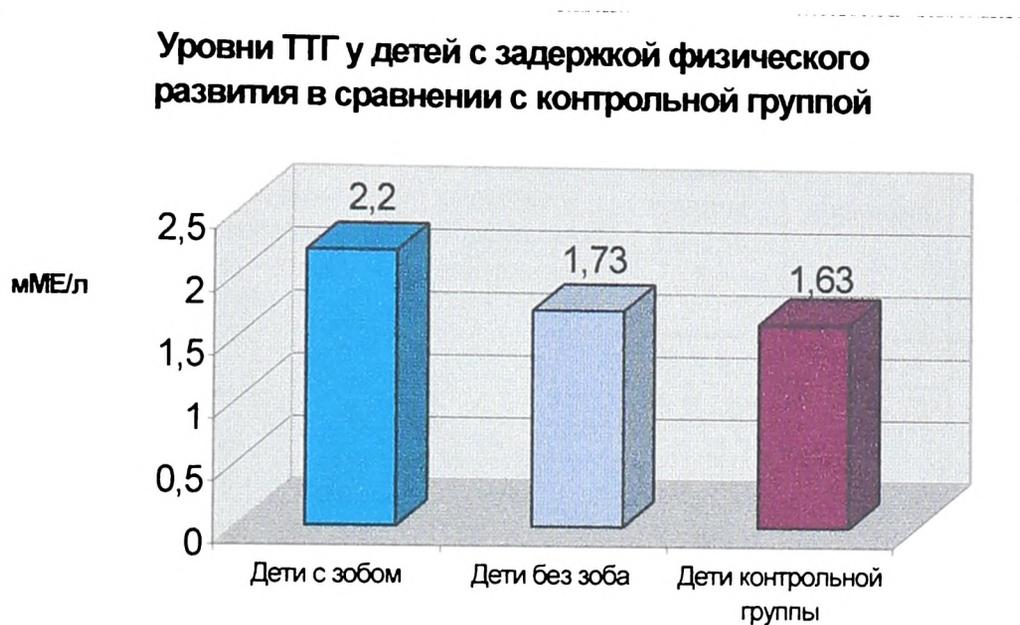
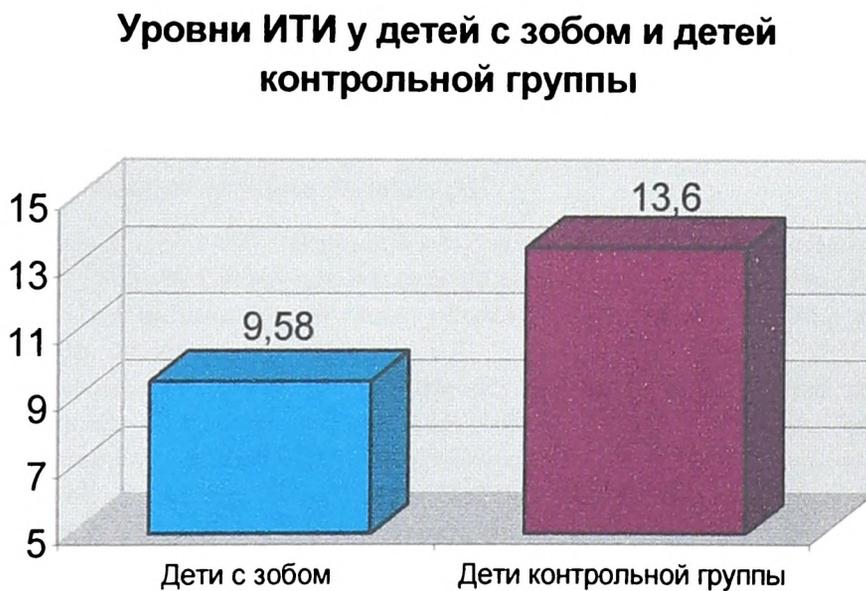


Рисунок 8.



**Таблица 4.7. Средние уровни тиреоидных гормонов и индексов у детей с задержкой роста и детей контрольной группы.**

группа	Дети с зобом и задержкой физического развития в эутиреоидном состоянии (n=39) (1)	Дети без зоба с задержкой физического развития в эутиреоидном состоянии (n=61) (2)	Дети контрольной группы (n=25) (3)	норматив	P 1:3 1:2
ТТГ (мМЕ/л)	2,2 ± 0,12	1,73 ± 0,2	1,63 ± 0,25	1,5 ± 1,4	<0,05
cT <sub>3</sub> (пмоль/л)	5,46 ± 0,74		5,9 ± 1,65	5,7 ± 1,75	<0,05
cT <sub>4</sub> (пмоль/л)	15,72 ± 2,4	15,15 ± 0,3	16,25 ± 3,75	15,8 ± 4,2	>0,1
ИТИ	9,58 ± 1,4		13,6 ± 0,6	14,2 ± 0,5	<0,01
ИПК	2,88 ± 0,8		2,75 ± 0,3	2,48 ± 0,4	>0,1 >0,1

В группе детей с задержкой физического развития с нормальным объёмом и тиреоидной функцией (n=61) определены средние уровни ТТГ и cT<sub>4</sub>. Они составили 1,73 ± 0,2 мМЕ/л и 15,15 ± 0,3 пмоль/л соответственно.

Отклонений от нормативов в титрах антитиреоидных антител не встретилось.

#### **Клиническое наблюдение.**

#### **Выписка из истории болезни №1.**

*Дима В. 12 лет. Находился на обследовании в эндокринологическом отделении ДКБ ст. Свдловск-пассажирский в II 00 г. Поступил с жалобами на задержку в темпах физического развития, ночное недержание мочи, головные боли, сниженный аппетит.*

*Анамнез заболевания. С 3-летнего возраста отмечается задержка темпов роста. Скорость роста за последние 4 года составила 3см/год. К эндокринологу обратились год назад, не обследовался и лечения не получал.*

*Анамнез жизни. Родился на Урале от VII беременности, которая протекала с токсикозом первой и второй половины. Данной беременности предшествовали 5 медабортов. Роды протекали в срок, при рождении имел массу 3200 г., и длину 50 см. Грудного вскармливания не получал, с рождения на искусственном. Привит по возрасту. Наследственность по эндокринологической патологии неотягощена. Рост матери – 158 см, рост отца 170 см. Йодная профилактика в семье не проводится. Аллергоанамнез неотягощен.*

Перенёс в возрасте 6 месяцев ветряную оспу, в год – корь. Состоит на «Д» учёте у педиатра с рецидивирующим лямблиозом.

*Объективный осмотр.* Состояние средней тяжести по процессу. Данные антропометрии: рост – 134 см (I), масса тела 30 кг (I), окружность груди 67 см, окружность головы 54 см. Физическое развитие очень низкое, пропорциональное, гармоничное (SDS роста = -2).

Кожный покров физиологической окраски, чистый, с повышенной сухостью. Отмечена поперечная исчерченность живота. Видимые слизистые и подкожная клетчатка без особенностей. Щитовидная железа хорошо видна, при пальпации степень увеличения составила II по ВОЗ, диффузная, плотноватая на ощупь.

Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем изменений не выявлено. ЧСС = 92 уд. в мин., ЧДД = 23 в мин., уровень АД 100/70 мм рт. столба. При пальпации живота выявлена умеренная болезненность в эпигастриальной области. Печень перкуторно и пальпаторно по краю рёберной дуги, край её безболезненный. Пузырные симптомы отрицательные. Стул со слов мальчика ежедневный. Симптом поколачивания отрицательный. Половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке, развиты соответственно началу пубертата (4 – 5 мл по Прадеру).  $Ax_0$ ,  $P_0$ .

*Данные лабораторного обследования.*

В ОАК без изменений, при поступлении в ОАМ отмечена микрогематурия до 5 в поле зрения, но при пробе по Нечипоренко анализ в пределах нормы. По результатам биохимического анализа крови и пробы по Зимницкому отклонений не выявлено.

УЗИ щитовидной железы: объём увеличен до  $20,3 \text{ см}^3$ , при должном объёме до  $6 \text{ см}^3$ . Имеются множественные очаги пониженной эхогенности на фоне диффузного снижения эхогенности ткани.

Цитологическое заключение пунктата щитовидной железы: в правой доле имеются единичные эритроциты, обилие лимфоидных элементов различной степени зрелости. Левая доля – умеренная лимфоидная инфильтрация, участки соединительной ткани.

Результаты тиреоидного статуса. Уровень ТТГ составил 2,2 мМЕ/л,  $cT_3$  – 5,2 пмоль/л,  $cT_4$  – 12,4 пмоль/л, титр АТ-ТГ был 62 единиц, а АТ-ТРО – 0,45. Величина ИТИ составила 8, а ИПК 2,38.

УЗИ органов брюшной полости – без патологических изменений, УЗИ почек – поясничный нефроптоз справа.

Рентгенография турецкого седла – без изменений, костный возраст на 11,5 – 12 лет. Заключение УЗИ testis: размеры и объём соответствуют возрастным нормативам.

Клинический диагноз. Аутоиммунный тиреоидит, диффузный нетоксический зоб II ст, эутиреоидное состояние. Задержка физического развития.

Сопутствующий диагноз: нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипертоническому типу, поясничный нефроптоз справа.

*Получал лечение: L-тироксин из расчета 2,6 – 2,8 мкг на кг массы тела (75 – 100 мкг/сутки чередуя), витамины А, Е, физиопроцедуры в виде СМТ-фореза на мочевой пузырь. Через 6 месяцев после начала лечения объём щитовидной железы снизился с 20,3 см<sup>3</sup> до 12 см<sup>3</sup>, в структуре без изменений. Результаты тиреоидного статуса: уровень ТТГ – 1,2 мМЕ/л, сТ<sub>3</sub> – 5,7 пмоль/л, сТ<sub>4</sub> – 18,7 пмоль/л. ИТИ = 20,3, ИПК = 3,3. Показатели антропометрии спустя 6 месяцев: длина тела 138 см (+4 см), масса тела 32 кг (+2 кг). Т.о. скорость роста составила 8 см/год на фоне приёма L-тироксина.*

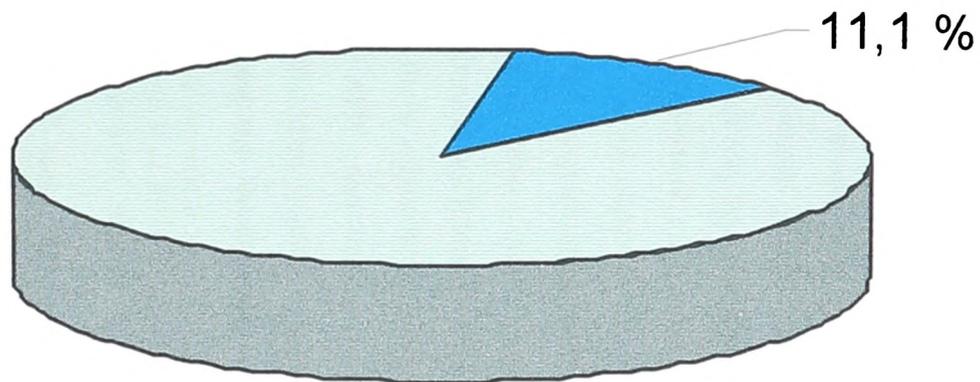
Данный клинический случай наглядно иллюстрирует восстановление процессов роста и развития при компенсации начальных нарушений тиреоидной функции.

Детям с задержкой роста с целью исключения аутоиммунного тиреоидита проводилось исследование крови на антитела к тиреоидной пероксидазе (Ат-Тпо) и антитела к тиреоглобулину. Показаниями к их определению было наличие структурных нарушений по заключениям УЗИ (в 10 случаях из 45 с зобом). Среди таких детей повышение титра антитиреоидных антител имели 3 ребёнка. У детей со структурными нарушениями на фоне нормального объёма (n=6) титр антитиреоидных антител превышающий величину нормы найден у одного пациента. Титр Ат-Тпо более 1,0 у.е. считается характерным признаком аутоиммунного поражения щитовидной железы. Таким образом, среди всех детей с задержкой физического развития доля детей с высоким титром антител составила 4 из 110 обследованных. Колебания повышенных уровней Ат-Тпо были в пределах от 2,9 до 8,4 у.е..

Учитывая результаты комплексного обследования, включающего в себя: УЗИ щитовидной железы, исследования тиреоидных гормонов и антитиреоидных антител, цитологической диагностики аутоиммунный тиреоидит (АИТ) диагностирован у 6 из 110 пациентов с задержкой роста (5,45%). Среди детей с диффузным зобом (n=45) доля детей со струмой аутоиммунного природы составила 11,1% (5 из 45). (Рисунок 9.) Среди пациентов с задержкой роста и с АИТ 2/3 имеют серопозитивный вариант последнего, что не противоречит литературным сведениям [42,113].

Рисунок 9.

## Доля АИТ в структуре диффузного зоба у детей с задержкой роста



■ доля детей с АИТ

По данным научной литературы до 90% пациентов с зобом Хасимото могут иметь высокий титр антитиреоидных антител [30,38,50]. Однако в последних работах по АИТ у детей отмечено, что только 60% детей имеют повышение титра антител [48,64]. По результатам исследований зарубежных авторов распространённость аутоиммунного тиреоидита у детей в общей популяции составляет 0,1 – 1,2% [69]. В России среди школьников доля детей с зобом Хасимото составляет 1 – 5% [50,64]. В структуре диффузного нетоксического зоба АИТ находится на втором месте после эндемического зоба, доля его может составлять по мнению разных авторов от 10 до 35 – 60% [42,50,64,79,85,113,148]. Считается, что заболевание чаще выявляется у лиц женского пола, особенно в пубертате, где соотношение лиц мужского и женского пола составляет 1: 8. Таким образом, распространённость аутоиммунного тиреоидита среди детей с задержкой роста несколько выше, чем в общей популяции школьников, что связано с большей распространённостью зоба у детей с задержкой роста. Невысокий процент АИТ среди детей, имеющих зоб и задержку роста может быть обусловлен препубертатным возрастом последних, когда в пубертате АИТ довольно часто манифестирует. Кроме того, в нашем исследовании обследовано больше мальчиков, чем девочек.

### **Клиническое наблюдение. Выписка из истории болезни.**

*Саша М. 11,5 лет. Поступил в эндокринологическое отделение ДКБ ст. Свердловск-пассажирский в II 99 г. с жалобами на задержку в темпах физического развития, сонливость, периодическую жажду, полиурию, головные боли.*

*Анамнез заболевания. В течение 3 лет болен сахарным диабетом ИЗТ, находится на инсулинотерапии. Манифестация СД с характерной клиникой после перенесенного гриппа. Получает следующую схему:*

*хумулин Н – 6 ед (утром) ----- 5 ед (веч)*

*хумулин R – 4 ед (завтрак) – 4 ед (обед) – 4 ед (ужин).*

*Колебания гликемии (амбулаторно) от 4 до 12 ммоль/л. Дважды обучен в школе самоконтроля, учитывает количество «хлебных единиц». Задержка темпов роста отмечалась с 7 – 8-летнего возраста. Скорость роста за последние 3 года составила 3,5 – 4 см/год. Направлен для дообследования и коррекции заместительной терапии.*

*Анамнез жизни. Родился на Урале, от молодых, здоровых родителей. Беременность II, протекала без особенностей. Родился в срок с массой 3*

кг100 г и длиной 51 см. Течение родов без осложнений. Получал естественное вскармливание до 4 месяцев жизни, затем смешанное до года. Привит по возрасту до 7 лет. Перенесённые заболевания: респираторные, ветряная оспа. Наследственность по эндокринологической патологии неотягощена.

Объективный статус. Состояние средней тяжести по основному процессу. Показатели антропометрии: рост 137 см (II), масса тела 30 кг (II). Физическое развитие низкое, пропорциональное, гармоничное (SDS роста = -1,2).

Кожный покров физиологической окраски со смуглым оттенком, чистый, несколько суховатый. Видимые слизистые чистые. Подкожная клетчатка развита достаточно, с липодистрофиями «+ - ткань» на животе.

Щитовидная железа при пальпации 0 степени по ВОЗ, диффузная, тугозластичная на ощупь.

Опорно-двигательная система без видимых деформаций. Имеет малые аномалии развития в количестве равном 4.

Со стороны сердечно-сосудистой системы имеется тенденция к брадикардии ЧСС = 72 уд. в мин. АД = 90/65 мм рт. столба, дыхательная система без отклонений.

Язык влажный, зев спокоен. Обращает внимание поперечная исчерченность живота. При пальпации живота болезненность отмечена только в правом подреберье, умеренной интенсивности. Печень по краю рёберной дуги, край безболезненный. Стул со склонностью к запорам. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке, 3 мл по Прадеру. Ах<sub>0</sub>, Р<sub>0</sub>

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования.

ОАК и ОАМ без патологических отклонений. В кале на яйца гельминтов обнаружены цисты лямблий. Биохимический анализ крови: уровень  $\beta$ -липопротеидов на верхней границе нормальных значений. Гликемический профиль: 8<sup>00</sup> – 6,7 ммоль/л, 12<sup>00</sup> – 9,4 ммоль/л, 16<sup>00</sup> – 5,9 ммоль/л, 18<sup>15</sup> – 7,8 ммоль/л, 21<sup>00</sup> – 6,9 ммоль/л, 23<sup>30</sup> – 8,5 ммоль/л, 3<sup>00</sup> – 6,9 ммоль/л. Глюкозурический профиль – 5,3 г/сахара за сутки. Проба по Зимницкому - без патологических сдвигов.

УЗИ щитовидной железы: объём органа не увеличен (5,1 см<sup>3</sup>), должный объём на площадь поверхности тела по Деланге до 7,0 см<sup>3</sup>, структура ткани гетероэхогенная, экзогенность снижена, узловых образований нет.

Цитологическое заключение: в обеих долях признаки аутоиммунного тиреоидита (выраженная лимфоидная инфильтрация, лимфоидные элементы разной степени зрелости).

Рентгенологическое исследование кистей рук – костный возраст на 10,5 – 11 лет, рентгенография «турецкого седла» – без патологии.

УЗИ яичек – размеры соответствуют норме на 9 – 10 лет.

Гормональный статус: уровень ТТГ - 4,5 мМЕ/л, сТ<sub>4</sub> – 12,8 пмоль/л, титр АТ-ТРО - 6,4 ед., уровень тестостерона - 1,4 нмоль/л.

*УЗИ органов брюшной полости – без органических изменений, УЗИ почек пиелэктазия справа. Окулист – миопия слабой степени, невропатолог – без органических изменений.*

*Клинический диагноз. Сахарный диабет ИЗТ, компенсированный. Аутоиммунный тиреоидит, впервые выявленный субклинический гипотиреоз. Задержка физического развития*

*Сопутствующий диагноз: пиелэктазия справа, миопия слабой степени обоих глаз.*

*Мальчику впервые назначен L-тироксин в суточной дозе 75 мкг, инсулинотерапия оставлена без изменений, учитывая неплохие показатели гликемического профиля, витаминотерапия. Через 6 месяцев на фоне лечения L-тироксином мальчик имел следующие показатели антропометрии: длина тела 142 см, масса тела 34 кг. Скорость роста 10 см/год. Заключение УЗИ щитовидной железы: объём органа не увеличен 4,5 см<sup>3</sup>, структура ткани гетерогенная, экзогенность снижена. Узлов нет. Результаты гормонального профиля: уровень ТТГ составил 2,1 мМЕ/л, сТ<sub>3</sub> – 4,5 пмоль/л, сТ<sub>4</sub> – 15,7 пмоль/л, титр АТ-ТРО – 1,3 ед, уровни индексов на фоне заместительной терапии: ИТИ= 9,61, а ИПК=3,48. Мальчику была продолжена терапия L-тироксином в прежней дозе, рекомендованы курсы поливитаминов.*

Вышеописанный случай констатирует данные научной литературы о сочетании нескольких аутоиммунных процессов (аутоиммунной болезни) в детской практике [157].

Интересным, на наш взгляд, можно назвать то, что частота зоба и средние уровни тиреоидных гормонов (ТТГ, сТ<sub>4</sub>) у детей с разной степенью задержки роста имели отличия между собой. Пальпаторная струма диагностирована у 38,8% пациентов с очень низким ростом (n=72) и у 44,8% с низким ростом (n=38). Средняя величина ТТГ у детей, где n=72 равнялась  $2,09 \pm 0,1$  мМЕ/л, тогда как у детей, где n=38 –  $2,67 \pm 0,53$  мМЕ/л. Разница в величинах составила более 20%. Средние уровни сТ<sub>4</sub> имели разницу, но статистически не значимую ( $15,8 \pm 0,4$  и  $14,4 \pm 0,6$  пмоль/л соответственно).

Детей с выраженным дефицитом роста (n=72) мы разделили в зависимости от степени задержки «биологической» зрелости, выделено три таких группы: первая – пациенты с разницей в «костном» и паспортном возрасте более двух лет (n=38), вторая представлена детьми, чей «биологический» возраст не отличался от паспортного более чем на два года (n=21), третья – это дети без задержки «биологической» зрелости. Кроме того, было найдена

зависимость в распространённости зоба от степени задержки «костного» возраста у обследованных. Так в первой группе ( $n=38$ ) частота пальпаторного зоба составила 18,4% (7 из 38), а во второй ( $n=21$ ) – 61,9% (у 13 из 21 пациента), в третьей – 53,8% (7 из 13).

### 4.3. Оценка соматотропной функции гипофиза.

Согласно цели и задачам работы проводился анализ ростовой функции гипофиза у детей с выраженным дефицитом роста и задержкой «биологической» зрелости.

Показания к определению уровня гормона роста имели 82% детей из группы с очень низким физическим развитием (59 из 72). Одним из ключевых признаков дефицита гормона роста [39] является величина отношения «костного» возраста к хронологическому, которая находится по формуле:

*«костный» возраст/хронологический возраст.*

В зависимости от степени биологической незрелости нами выделено две группы: первая группа – дети с отставанием по «костному возрасту» больше двух лет (или соотношение  $<0,9$ ) ( $n=38$ ), и вторая – это пациенты с разницей между «костным» и паспортным возрастом менее двух лет (соотношение  $\geq 0,9$ ) ( $n=21$ ). Уровень гормона роста, позволяющий исключить дефицит СТГ должен быть выше 10 нг/мл. Нами получены следующие результаты.

В первой группе детей содержание СТГ в ночные часы колебалось от 0,3 до 21,2 нг/мл, со средней величиной  $5,4 \pm 0,6$  нг/мл. При чем только 5 из 38 детей имели нормальный уровень последнего. Нами также проводилась проба с клофелином для исключения дефицита гормона роста. Всего проведено 7 таких проб. Соматотропная недостаточность с учетом результатов клофелиновой пробы, (т.е. стимулированный выброс ГР был меньше 10 нг/мл) подтверждена у одного пациента. Остальным детям подозрительным в

отношении соматотропной недостаточности проба с клофелином проводилась в условиях эндокринологического отделения ОДКБ №1.

У детей с задержкой «биологической» зрелости менее двух лет средний уровень СТГ в ночные часы составил  $8,5 \pm 0,5$  нг/мл с колебанием пределах от 1 до 20 нг/мл, при чём уже почти половина детей (48%) этой группы (10 из 21) имели уровень последнего выше 10 нг/мл.

Результаты проведенного исследования позволяют судить о базальной секреции гормона роста.

**Таблица 4.8. Средний уровень гормона роста у детей с задержкой физического развития.**

Группа детей	Дети с отношением <0,9 (n=38)	Дети с отношением ≥0,9 (n=21)	p
Уровень СТГ после засыпания (нг/мл)	$5,4 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,5$	<0,01

### **Клиническое наблюдение. Выписка из истории болезни.**

*Люба К. 11 лет. Поступила в эндокринологическое отделение ДКБ ст. Свердловск-пассажирский в октябре 00 г. с жалобами на задержку в темпах физического развития, слабость, повышенную утомляемость, головные боли, задержку психического развития.*

*Анамнез заболевания. Задерживать темпы роста начала с первого года жизни. Прибавка за первый год составила 20 см, а после 5 лет – 2 см/год. Направлена для обследования впервые.*

*Анамнез жизни. Родилась от первой беременности, которая протекала с угрозой прерывания. Родилась в срок с перинатальным поражением центральной нервной системы, масса тела – 2900 г, и длиной – 48 см. Из перенесённых заболеваний – респираторные, не чаще одного раза в год, ветряная оспа. На диспансерном учёте на момент обследования не состоит. Наследственный анамнез по эндокринологической патологии не отягощён. Родители девочки: мама имеет рост – 152 см, отец – 160 см. Йодная профилактика в семье не проводится.*

*Объективный статус.*

*Состояние средней тяжести по процессу. Длина тела – 110 см (I), масса тела – 17 кг(I), окружность грудной клетки 57 см, окружность головы 50 см. Физическое развитие очень низкое, пропорциональное, гармоничное (величина SDS роста = – 4,46).*

*Кожный покров смуглый, чистый, обычной влажности. Видимые слизистые чистые. Подкожная клетчатка развита достаточно, распределена*

равномерно с некоторым преобладанием на животе. Имеются множественные аномалии развития, в количестве >6. Опорно-двигательная система без видимых изменений. Щитовидная железа пальпаторно 0 по ВОЗ, диффузная.

Дыхательная и сердечно-сосудистая системы без отклонений. АД = 85/50 мм рт. ст., ЧСС = 92 уд. в мин.

Язык влажный, обложен беловатым налётом умеренно. Зев спокоен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, имеется поперечная исчерченность живота. Печень не увеличена. Стул со склонностью к запорам.

$Ax_0, Ma_0, P_0, Me\ abs$

Данные лабораторно-инструментального обследования.

В ОАК ускорена СОЭ до 21 мм/час, при поступлении в ОАМ лейкоцитурия, проба Нечипоренко в пределах нормы. При поступлении имелось повышение содержания тимоловой пробы до 6,8 ед, при выписке в пределах нормы. ЭКГ в пределах возрастной нормы. УЗИ щитовидной железы: объём органа соответствует норме по возрасту и площади поверхности тела (3,6 см<sup>3</sup>), структура ткани железы не изменена. УЗИ органов малого таза: инфантильная матка, яичники визуализируются плохо. Рентгенография кистей рук: «костный возраст» соответствует 7 годам. Рентгенография черепа в боковой проекции: признаки внутричерепной гипертензии. КТ гипофиза – патологии не выявлено. Половой хроматин 22 %. Гормональный профиль: уровень СТГ через 2 часа после засыпания 12,2 нг/мл, уровень ТТГ – 2,0 мМЕ/л, cT<sub>4</sub> – 12,5 пмоль/л. Учитывая, выраженную задержку роста (SDS роста = -4,46), выраженное отставание биологического возраста (отношение = 0,63), отсутствие зоба и гипотиреоза у девочки не исключается гипофизарный нанизм, но результат гормона роста в ночные часы не позволяет говорить о карликовости за счет дефицита СТГ. С подозрением на карликовость Ларона девочка направлена в МГЦ для консультации генетика. Результат кариотипирования – 46 XX. Заключение обследования в МГЦ – карликовость Ларона, необходимо исследование сыворотки крови на инсулиноподобный фактор роста. Забрана кровь, результат ожидается.

Диагностическими признаками синдрома Ларона являются низкий уровень базального инсулиноподобного фактора роста (ИРФ-1) и нормальное или повышенное содержание в сыворотке гормона роста [21,27,117].

#### **4.4. Оценка репродуктивных гормонов у детей с задержкой физического развития.**

Среди всех девочек с задержкой физического развития (n=37) 59,5% имели признаки задержки полового развития (n=22). В это число вошло пять девочек с первичным гипогонадизмом, обусловленным синдромом Шерешевского-Тернера. У девочек с этим синдромом уровни ФСГ, ЛГ превышали

возрастные нормативы в десятки раз. Средний уровень ФСГ был равен  $28,7 \pm 4,8$  мМЕ/л, а средний уровень ЛГ –  $21,9 \pm 3,4$  мМЕ/л. У остальных ( $n=17$ ) уровни гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) разделены нами в зависимости от возраста. (См. Рисунок 10).

**Таблица 4.9. Содержание ФСГ и ЛГ у девочек с сочетанной задержкой физического и полового развития.**

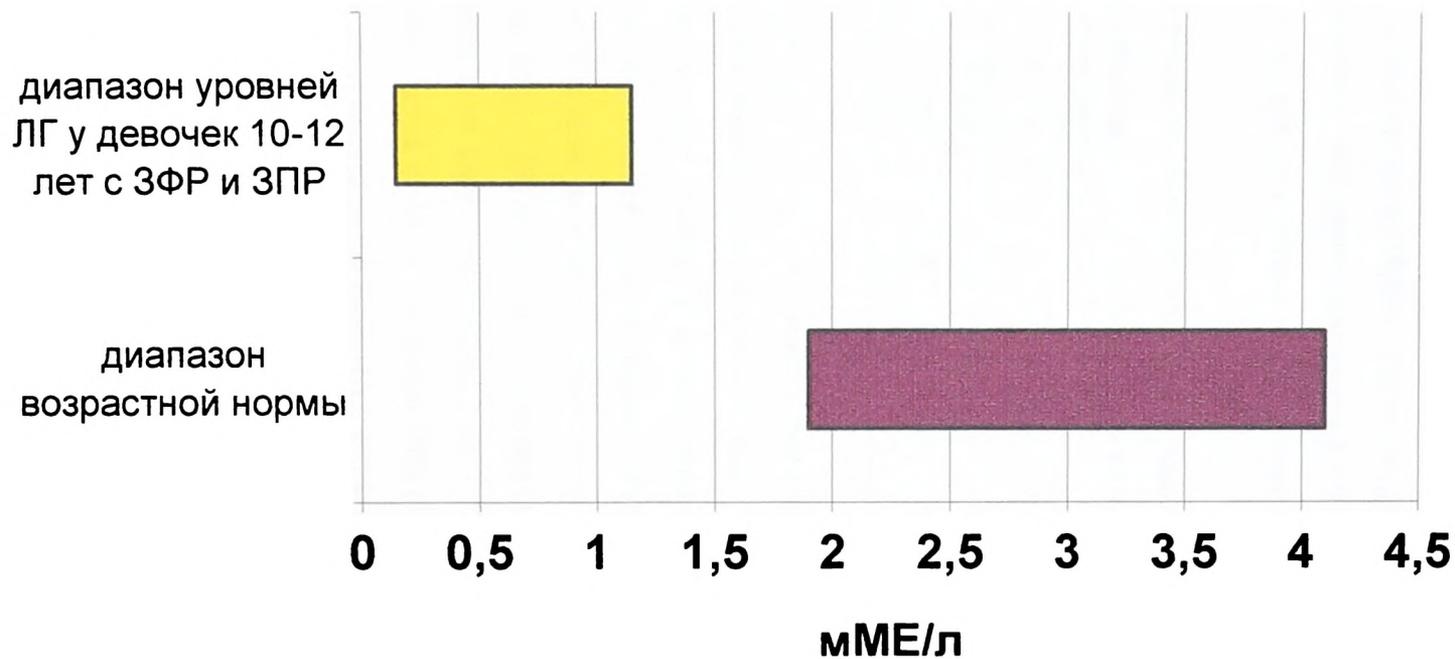
Гормоны	ФСГ (мМЕ/л)	норматив	ЛГ (мМЕ/л)	норматив
девочки 7 – 9 лет ( $n = 4$ )	$0,8 \pm 0,3$	0,0 – 2,0	$0,3 \pm 0,2$	0,6 – 3,6
девочки 10 – 12 лет ( $n = 13$ )	$1,8 \pm 1,2$	1,3 – 2,6	$0,65 \pm 0,5$	1,9 – 4,1

Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня ЛГ у девочек с задержкой физического и полового развития в обеих возрастных группах. Данный факт говорит о незрелости центральных механизмов регуляции репродуктивной системы [57,89,109,150,163]. Среди девочек с задержкой физического и полового развития в возрасте 7 – 9 лет половина ( $n=2$ ) имеет зоб, подтверждённый УЗИ. Среди девочек 10 – 12 лет 77% имеют зоб ( $n=10$ ). При определении тиреоидных гормонов у них получены следующие результаты: все девочки с задержкой роста, полового развития имели эутиреоидный статус, но у тех, кто со струмой ( $n=2$ ) в группе 7 – 9 лет ИТИ был равен  $8,9 \pm 0,5$ , уровень ИПК составил  $2,9 \pm 0,1$ . У девочек 10 – 12 лет с сочетанной задержкой полового и физического развития ( $n=10$ ) и повышенным тиреоидным объёмом уровень ИТИ были ниже, чем возрастная норма и составил  $9,2 \pm 0,4$ . Средний уровень ИПК был высчитан  $3,02 \pm 0,5$ . Все девочки с задержкой полового и физического развития ( $n=17$ ) имели задержку биологического возраста, средний возраст отставания составил  $2,5 \pm 0,5$  лет, а величина отношения биологического к паспортному составила  $0,7 \pm 0,05$ .

По результатам сравнения тиреоидных индексов нами выявлена достоверная разница в значениях ИТИ у обследованных девочек с сочетанной задержкой роста и полового развития.

Рисунок 10.

Уровень ЛГ у девочек с сочетанной задержкой физического и полового развития



### Состояние половых гормонов у мальчиков с задержкой роста и полового развития.

Мальчиков, имеющих сочетанную задержку в половом и физическом развитии было 29 из 73 обследованных (39,7%). Таких пациентов мы разделили в зависимости от возраста. Мальчиков в возрасте 7 – 9 лет было 9, а в возрасте 10 – 12 лет – 20 человек. Результаты представлены в виде таблицы.

**Таблица 4.10. Уровни репродуктивных гормонов у мальчиков, имеющих задержку в темпах физического и полового развития.**

гормоны	7 – 9 лет (n=9)	норматив	10 – 12 лет (n=20)	норматив
ФСГ (мМЕ/л)	$1,8 \pm 1,2$	0,8 – 2,6	$2,35 \pm 0,9$	1,4 – 4,2
ЛГ (мМЕ/л)	$0,8 \pm 0,3$	0,0 – 1,0	$0,85 \pm 0,7$	1,0 – 2,8
Тестостерон (пмоль/л)	$0,5 \pm 0,3$	0,0 – 2,0	$1,5 \pm 0,7$	1,7 – 2,7

Приведённые выше результаты не выявили достоверной разницы в уровнях гормонов репродуктивного спектра у мальчиков с задержкой полового и физического развития, хотя уровни ЛГ и тестостерона у мальчиков 10 – 12 лет были с тенденцией к нижней границе нормы у 65% обследованных этой возрастной группы. В группе мальчиков с сочетанной задержкой физического и полового развития (n = 29) доля с зобом составила 55,2% (16 из 29). В возрасте 7 – 9 лет имеющих струму оказалось 2 из 9 (22,2%). В группе мальчиков 10 – 12 лет доля детей с зобом составила 70% (14 из 20). Уровни ИТИ и ИПК у данного контингента детей были  $10,2 \pm 0,8$  и  $2,97 \pm 0,3$  соответственно. Средний уровень ИТИ достоверно отличался от уровня ИТИ ( $13,6 \pm 0,6$ ) детей контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Все мальчики 7 – 9 лет (n=9) с задержкой полового и физического развития имели отставание в биологическом развитии. Средний биологический возраст в этой группе составил  $5,5 \pm 1$  год, а соотношение биологический/паспортный около 0,75. Среди мальчиков 10 – 12 лет 65% (n=13) также имели отставание биологического возраста.

Среднее соотношение к биологического паспортному возрасту составило  $0,7 \pm 0,05$ .

**Таблица 4.11. Уровни тиреоидных индексов у детей со струмой и сочетанной задержкой физического и полового развития в сравнении с контрольной группой.**

Тиреоидные индексы	ИТИ (1)	ИПК (2)	ИТИ у детей контрольной группы (n=25) (3)	ИПК у детей контрольной группы (n=25) (4)	p 1:3 2:4
Девочки с зобом, задержкой физического и полового развития 7 – 9 лет (n = 2)	$8,9 \pm 0,5$	$2,9 \pm 0,1$	$13,6 \pm 0,6$	$2,75 \pm 0,3$	<0.01 —
Девочки с зобом, задержкой физического и полового развития 10 –12 лет (n = 10)	$9,2 \pm 0,4$	$3,02 \pm 0,5$	$13,6 \pm 0,6$	$2,75 \pm 0,3$	<0.02 —
Мальчики с зобом и сочетанной задержкой физического и полового развития (n = 14)	$10,2 \pm 0,8$	$2,97 \pm 0,3$	$13,6 \pm 0,6$	$2,75 \pm 0,3$	<0.01 —

## Глава 5. Влияние медикаментозной коррекции тиреоидной дисфункции на рост и развитие детей.

Учитывая высокую частоту и разнообразие нарушений тиреоидного гомеостаза, коррекция его проводилась дифференцированно [1,7,18,40,83]. Детям с эутиреидным зобом (n=39) назначался препарат «Калия йодид 200» в дозе 100 – 200 мкг/сутки в зависимости от возраста ребёнка. Через 6 месяцев после начала терапии нами обследовано повторно 28 детей.

Результаты обследования свидетельствовали об улучшении не только показателей тиреоидного статуса, но и темпов роста. Так, средняя скорость роста у таких детей до приёма препарата равнялась  $3,8 \pm 0,4$  см/год, а на фоне лечения она увеличилась до  $5,4 \pm 0,5$  см/год ( $p < 0,02$ ).

**Таблица 5.1. Значения тиреоидных объёмов у детей с задержкой роста в динамике на фоне приёма «Калия йодида – 200».**

Пол	Девочки				Мальчики			
	0,8	0,9	1,0	1,1	0,8	0,9	1,0	1,1
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	0,8	0,9	1,0	1,1	0,8	0,9	1,0	1,1
Верхнее значение нормы тиреоидного объёма на площадь поверхности тела (мл)	4,8	5,9	7,1	8,3	4,7	5,3	6,0	7,0
n=28	2	3	4	3	3	5	4	4
Объём щитовидной железы до начала терапии (мл)	4,98 ± 0,3	6,3 ± 0,25	8,2 ± 0,4	8,7 ± 0,2	5,2 ± 0,4	6,0 ± 0,2	6,2 ± 0,15	7,5 ± 0,3
Объём щитовидной железы через 6 месяцев после начала терапии (мл)	4,75 ± 0,15	5,3 ± 0,2	6,6 ± 0,3	7,5 ± 0,3	4,7 ± 0,13	5,0 ± 0,3	4,8 ± 0,3	6,4 ± 0,25
p	>0,1	<0,05	<0,02	<0,02	>0,1	<0,05	<0,02	<0,05

У большинства детей (23 из 28) снизился объём щитовидной железы, а у 5 детей прироста его зафиксировано не было. При улучшении показателей физического развития в динамике стабильную величину тиреоидного объёма

следует рассматривать как позитивный эффект от проводимого лечения (при использовании нормативов ВОЗ 1997 г. на площадь поверхности тела) [7,92,93].

На основании этих данных можно говорить о благоприятной тенденции в стабилизации тиреоидного гомеостаза у детей с эутиреоидным зобом и задержкой физического развития.

Результаты тиреоидных гормонов и индексов в динамике у детей с задержкой роста и эутиреоидной струмой указывали на положительную тенденцию. Достоверно снизился средний уровень ТТГ с  $2,2 \pm 0,12$  до  $1,72 \pm 0,2$  мМЕ/л, а уровень ИТИ заметно повысился с  $9,58 \pm 1,4$  до  $12,72 \pm 0,18$  ( $p < 0,02$ ). Кроме того, у части детей появились признаки пубертата ( $n=6$ ). (Рисунок 11).

**Таблица 5.2. Динамика показателей тиреоидных гормонов и индексов у детей с задержкой роста и диффузным нетоксическим зобом на фоне лечения «Йодидом Калия 200».**

Гормоны и индексы	До лечения	Через 6 месяцев от начала лечения	Средние значения тиреоидных гормонов и индексов у детей контрольной группы	p 1:2
	1 (n=39)	2 (n=28)	(n=25)	
ТТГ (мМЕ/л)	$2,2 \pm 0,12$	$1,72 \pm 0,2$	$1,63 \pm 0,62$	<b>&lt;0,05</b>
cT <sub>3</sub> (пмоль/л)	$5,46 \pm 0,74$	$5,48 \pm 0,5$	$5,9 \pm 1,65$	>0,1
cT <sub>4</sub> (пмоль/л)	$15,72 \pm 2,4$	$16,4 \pm 1,4$	$16,25 \pm 3,75$	>0,1
ИТИ	$9,58 \pm 1,4$	$12,72 \pm 0,18$	$13,6 \pm 0,6$	<b>&lt;0,02</b>
ИПК	$2,88 \pm 0,8$	$2,99 \pm 0,35$	$2,75 \pm 0,3$	>0,1

Детям с гипофункцией щитовидной железы и аутоиммунным тиреоидитом назначался «L-тироксин 100» в суточной дозе 100 мкг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела [23,42,113,118]. В динамике обследовано 11 пациентов. Возрастной состав детей: 7 – 9 лет – 5 пациентов, 10 – 12 лет – 6 пациентов. По результатам антропометрических измерений скорость роста на фоне заместительной терапии возросла до  $8,2 \pm 1,0$  см/год, когда исходно (до начала лечения) она равнялась  $3,2 \pm 0,6$  см/год.

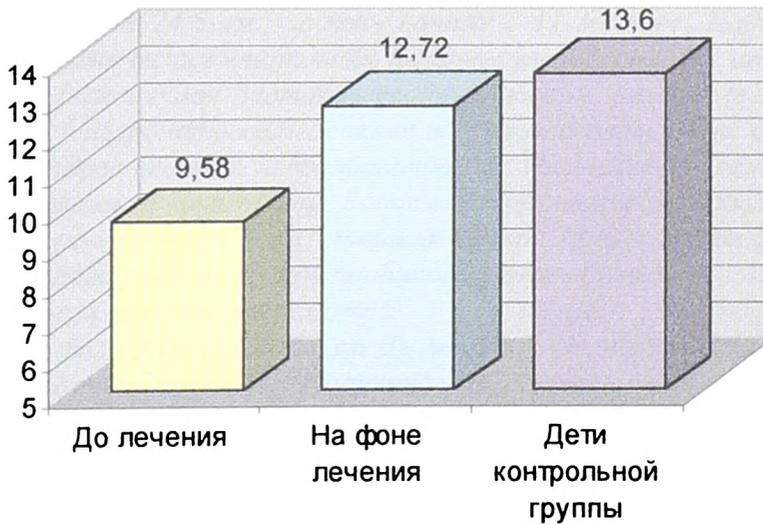
Рисунок 11.

Уровни ТТГ у детей с задержкой роста и  
эутиреоидным зобом в динамике применения  
"Иодида Калия - 200"



Рисунок 12.

Уровни ИТИ у детей с задержкой роста и  
эутиреоидным зобом в динамике лечения "Иодидом  
Калия - 200"



Динамика уровней тиреоидных гормонов на фоне заместительной терапии имела отчётливую положительную тенденцию уже через 3 – 4 месяца от начала лечения у половины повторно обследованных детей. Через 6 месяцев от начала лечения тиреоидная функция была компенсирована у всех детей. Интересно отметить, что у большинства детей в возрасте 10 – 12 лет ( $n=6$ ) были выявлены признаки вступления индивида в пубертат и соответствующие уровни гонадотропных гормонов [142,150,155].

### **Клиническое наблюдение.**

*Катя С. 11 лет. Поступила в эндокринологическое отделение ДКБ ст. Свердловск – пасс. в октябре 1999 г. с жалобами на задержку в темпах физического развития, повышенную утомляемость, снижение памяти, боли в животе после еды.*

*Анамнез заболевания. Задержка темпов роста у девочки отмечена в течении последних 5 – 6 лет, а скорость роста в течении двух последних лет составила не более 2 – 3 см/год. Девочка обследуется повторно, первично обследована в условиях медико-генетического центра, где был исключен синдром Шерешевского – Тернера. Направлена для обследования, лечения не получала.*

*Анамнез жизни. Девочка родилась от IV беременности, которая протекала с угрозой невынашивания и внутриутробной гипотрофией. Родилась от II преждевременных родов в срок 30 – 32 недели, с перинатальной травмой ЦНС. Длина тела при рождении 2100 г., масса тела 38 см. Находилась на естественном вскармливании до 4 месяцев жизни, затем искусственное. Развитие на первом году жизни по возрасту, прибавка роста за первый год составила 24,5 см., ходить начала с 11 месяцев. Наблюдается у нефролога с хроническим вторичным пиелонефритом на фоне аномалии развития почек (поясничная дистопия с обеих сторон, раздробленность ЧЛС обеих почек), у невропатолога состоит на диспансерном учете с ds: резидуально-цереброорганическая недостаточность. Наследственность по эндокринной патологии не отягощена. Родители имеют средний рост: рост матери 165 см, рост отца 170 см, старшая сестра 22 лет - рост 169 см. Низкорослости среди родственников пробанда не отмечается.*

*Данные объективного осмотра.*

*Длина тела равнялась 125 см (I), вес тела составил 24 кг (I). Физическое развитие очень низкое, пропорциональное, гармоничное, (SDS роста = -2,5). Площадь поверхности тела составила 0,9 м<sup>2</sup>.*

*Обращало на себя внимание обилие малых аномалий развития у ребёнка: асимметрия лица, «готическое» небо, брахидактилия V, гипертелоризм и др. в сумме >7.*

Кожные покровы бледные, сухие, отмечается периорбитальный цианоз. Видимые слизистые чистые. Подкожная клетчатка развита достаточно, распределена равномерно, отёков нет, лёгкая пастозность век. Щитовидная железа пальпаторно (0) по ВОЗ, диффузная, эластичная. Опорно-двигательная система без видимых изменений.

Органы дыхания без патологических отклонений, сердечно-сосудистая система: при аускультации сердца выслушивался систолический шум, лучше слышимый на верхушке сердца. ЧСС = 72 уд. в мин., АД = 90/60 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен беловатым налётом. Миндалины несколько увеличены, без налётов. Живот правильной формы, имелась поперечная исчерченность. При пальпации живот умеренно болезненный в эпигастральной области и мезогастрии. Печень перкуторно и пальпаторно не увеличена. Пузырные симптомы отрицательны. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Половая формула:  $Ma_{0}, Ax_{0}, P_{0}, Mens\ abs.$

Данные лабораторно-инструментального обследования.

В ОАК при поступлении лейкоцитоз до  $10 \times 10^9$ , формула не изменена. СОЭ ускорена до 15 мм/час. В ОАМ – лейкоцитурия до 50, протеинурия 0,066. В биохимическом анализе крови без патологических сдвигов.

Заключение УЗИ щитовидной железы: суммарный объём не увеличен  $2,9\text{ см}^3$ , в норме на площадь поверхности тела до  $5,5\text{ см}^3$ . Структура ткани однородная, экзогенность не изменена.

Рентгенография кистей рук: «костный» возраст соответствует 6,5 годам. Рентгенография «турецкого» седла в боковой проекции: «турецкое» седло «закрытого» типа, размеры и структура его не изменены. Половой хроматин 19%.

От ФГС девочка отказалась. Заключение УЗИ желудка: признаки гастрита, дуодено-гастральный рефлюкс. Внутрижелудочная рН – метрия: базальная гиперацидность реакция на антацид (маалокс) удовлетворительная.

Заключение УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря. УЗИ почек: поясничная дистопия обеих почек, раздробленность чашечно-лоханочной системы справа и слева. УЗИ органов малого таза: инфантилизм матки, яичники сформированы, без структурных изменений.

Гормональный профиль: уровень ТТГ был равен 10,1 мМЕ/л, уровень  $cT_4$  – 10,0 пмоль/л, титр АТ-ТГ – 7,0 усл. единиц (в норме до 100). Уровень гормона роста через 2 часа после засыпания был равен 2,0 нг/мл.

Компьютерная томография головного мозга органических изменений со стороны последнего не выявила.

По результатам комплексного клинико-лабораторного обследования у девочки имеет место клинический диагноз. Задержка физического развития. Гипотиреоз первичный, впервые выявленный.

Сопутствующий диагноз: Хронический вторичный пиелонефрит на фоне дисэмбриогенеза почек, рецидивирующее течение, стадия обострения.

*ФПС. Хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка, обострение. Резидуально-цереброорганическая недостаточность.*

*В отделении проведено лечение: L-тироксин в дозе 75 мкг/сут, витамины А, Е в соответствующих дозах, антибиотикотерапия (цефазолин в возрастной дозе в/м), маалокс 1 ложка x 3 раза в день через час после еды, ноотропил 0,2 x 2 раза в сутки, электрофорез с эуфиллином через ДМСО на область почек. На фоне лечения у девочки улучшилось самочувствие, исчезли абдоминальные боли, улучшились показатели ОАК и ОАМ.*

*В динамике через 3 месяца показатели тиреоидного статуса: уровень ТТГ = 2,8 мМЕ/л, уровень сТ<sub>4</sub> = 12,7 пмоль/л, а титр АТ-ТГ также остался в норме 12 усл. единиц. Уровень СТГ не определялся. Доза L-тироксина оставлена прежней.*

*Через 6 месяцев на фоне приёма L-тироксина 75 мкг/сутки уровень ТТГ равнялся 1,3 мМЕ/л, сТ<sub>3</sub> – 4,6 пмоль/л, сТ<sub>4</sub> – 15,8 пмоль/л, величина СТГ через 2 часа после засыпания 8,9 нг/мл. Показатели антропометрии длина тела 129 см (+4см за 6 месяцев), масса тела 26 кг (+2кг). Т.о. скорость роста составила на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами 8см/год.*

*Через год от начала терапии длина тела 134 см (+5 см), масса тела 27,5 кг (+1,5 кг). Улучшилась половая формула: Ма<sub>1-2</sub>, Р<sub>0</sub>, Ах<sub>0</sub>, Мепс abs. Т.е. девочка вступила в пубертат. Показатели тиреоидного комплекса: уровень ТТГ был равен 1,5 мМЕ/л, уровень сТ<sub>4</sub> равнялся 16,4 пмоль/л. Скорость роста на фоне заместительной терапии L-тироксином составила 9 см/год. Рентгенография кистей рук - «костный» возраст на 9 лет.*

Данный пример наглядно свидетельствует о восстановлении не только тиреоидного гомеостаза, но и улучшении темпов роста на фоне заместительной терапии.

С целью профилактики также использован препарат «Калия Йодид 200» и комплексные поливитаминовые препараты у детей без зоба в эутиреоидном состоянии, но с неблагоприятным соматическим фоном (n=20) [23,40,87,126]. Через 6 и 12 месяцев соответственно произведены антропометрические измерения, результаты которых позволили отметить улучшение скорости роста. Последняя до начала лечения составляла не более  $3,5 \pm 0,5$  см/год. У большинства из повторно обследованных детей (n=14) на фоне терапии скорость роста составила от 5 до 6 см/год, со средней величиной  $5,2 \pm 0,3$  см/год. У половины детей из числа повторно обследованных детей (n=20) на фоне приёма «Калия Йодид 200» и поливитаминов появились признаки пубертата.

## **Глава 6. Обсуждение полученных результатов.**

В связи с отсутствием региональных данных о влиянии йодной недостаточности на процессы роста и развития детей и подростков нами проведено комплексное исследование состояния здоровья и тиреоидного статуса детей с задержкой роста. В медицинской литературе мало работ по состоянию физического развития у детей с тиреоидными дисфункциями и диффузным нетоксическим зобом.

Целью настоящей работы явились оценка состояния здоровья и морфо-функциональных особенностей у детей с задержкой роста и отработка адекватной схемы коррекции нарушенного гормонального баланса.

Согласно целям и задачам исследования нами обследованы 110 детей 7 – 12 лет с задержкой физического развития. Для сравнения нами использованы результаты обследования 25 детей с нормальным ростом и без зоба.

Увеличение щитовидной железы определялось визуально-пальпаторным методом по классификации ВОЗ 1994 г. Для более точной оценки результаты эховолуометрии сравнивались с нормативами объёмов на площадь поверхности тела ребёнка (нормативы ВОЗ 1997 г. по F. Delange).

Для определения функционального состояния щитовидной железы, гипофиза и репродуктивной сферы у детей в препубертатном возрасте изучены уровни ТТГ, сТЗ, сТ4, антитиреоидных антител (Ат-Тпо, Ат-ТГ), СТГ в ночные часы после засыпания ребёнка, а также ФСГ, ЛГ, тестостерона. Кроме того, с целью более точной оценки функционального состояния тиреоидной системы у детей с зобом определялись референтные величины тиреоидного статуса: ИТИ и ИПК.

Такой подход к изучению нарушенного ростового и тиреоидного благополучия позволил охарактеризовать патогенетические взаимосвязи и наметить пути своевременной диагностики дисфункции щитовидной железы и ранней профилактики нарушения роста и развития у детей.

В результате проведённых исследований получены данные, отражающие состояние соматического здоровья, а также тиреоидной и репродуктивной функций у детей младшего и среднего школьного возраста, проживающих в регионе эндемичном по зобу.

Пользуясь нормативами рекомендуемыми экспертами ВОЗ 1997 г. для оценки тиреоидного объёма на площадь поверхности тела мы имели возможность индивидуализировать полученные величины объёмов, что крайне необходимо для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

Проведённое комплексное обследование детей с задержкой роста выявило низкое качество здоровья школьников.

Результаты оценки жалоб у детей с задержкой роста позволили говорить о том, что почти у 100% обследованных превалировал астенический синдром. Другим частым был абдоминальный синдром у 33,6% обследованных.

Оценивая результаты анамнестических данных выявлено, что 77,3% обследованных детей задерживали темпы физического развития начиная с трёхлетнего возраста и ранее. Отягощённость семейного анамнеза по заболеваниям эндокринной сферы выявлена в обеих группах детей, как с низким, так и с очень низким физическим развитием (60,5 и 55,5% соответственно).

Выяснено, что в семьях детей с задержкой роста редко проводится йодная профилактика (не более 10% обследованных).

Необходимо отметить, что большинство детей с задержкой роста имели неблагоприятные факторы в антенатальном, натальном и постнатальном периодах. Анализ характера вскармливания на первом году жизни выявил, что среди контингента с очень низким ростом только 23,7% получали естественное вскармливание до года, а среди детей с низким ростом такая доля составила лишь 15,3%.

Кроме этого 13 из 110 обследованных детей воспитывались без попечения родителей, при чем все данные дети имели очень низкие показатели физического развития [28].

Оценка антропометрических данных у детей с задержкой роста показала, что обследованные дети имели показатели физического развития, которые соответствовали первому и второму центильному коридору. То есть, 65,45% детей имели очень низкое физическое развитие (72 из 110), а 34,55% имели низкое физическое развитие.

По результатам сравнения скорости роста выявлено значительное снижение последней у обследованных, а при использовании дифференцированного подхода в зависимости от степени дисфункции щитовидной железы и самих реабилитационных мер получены результаты, свидетельствующие о восстановлении процессов роста и развития. Последнее диктует более своевременную диагностику и длительность реабилитационных мероприятий [127].

Большинство обследованных детей (63,4%) было с достаточным числом малых аномалий развития, позволяющим сделать вывод о неблагоприятных условиях внутриутробного развития пациентов.

Дети с задержкой физического развития имели сопутствующую соматическую патологию преимущественно со стороны органов ЖКТ, мочевыделительной системы, ЦНС, кроме этого почти половина детей 46,4% имела признаки задержки полового развития.

В структуре соматической патологии преобладали глистно-паразитарные инвазии (лямблиоз более 20% обследованных), заболевания органов ЖКТ – от 32 до 34,2% среди детей с очень низким и низким уровнем физического развития, заболевания мочевыделительной системы от 26,4 до 36,8% среди детей в обеих группах. Патология ЦНС имела место у 26,7% детей с низким физическим развитием и у 45,8% обследованных с очень низким уровнем физического развития.

Встречаемость пальпаторной струмы среди детей с задержкой физического развития в препубертатном возрасте составляет 40,1% (45 из 110 обследованных), а по данным проводимых нами профилактических осмотров среди детей школьного возраста распространённость диффузного эндемиче-

ского зоба составляет 25 – 30%. В Пермской области распространённость пальпаторной струмы среди детей 7 – 12 лет в составила 29,1% (Софронова Л.В. 2001 г.). То есть, распространённость зоба в среде детей, имеющих задержку роста выше, чем среди сверстников, имеющих нормальные показатели физического развития. Результаты работы подтверждают характерное преобладание зоба среди девочек (48,65%) над мальчиками (37%) [3,40]. Выявлена динамика увеличения частоты струмы с возрастом: среди пациентов 7 – 9 лет – 26,2% (11 из 42), а среди детей 10 – 12 лет – 50% (34 из 68) [98]. Среди детей с низким ростом зоб отмечен чаще ( в 44,7% случаев), против 38,9% среди контингента с очень низким ростом.

По результатам заключений эховолуометрии доля детей, имеющих зоб, составила 36,4% (40 из 110 обследованных). Сравнение результатов оценки заключений УЗИ щитовидной железы с данными её пальпации позволило найти % расхождения, который составил 11,1% от числа имеющих пальпаторную струму. Использование нормативов оценки объёма на площадь поверхности тела и классификации ВОЗ 1994 г., предложенных на консенсусе «Эндемический зоб у детей» позволяют повысить качество диагностики зоба и уменьшить процент вышеописанного расхождения.

Оценивая результаты УЗИ щитовидной железы нами установлено, что среди детей с зобом (n=45) нарушения структуры и экзогенности встречались у 10 пациентов, а среди контингента с нормальным тиреоидным объёмом в 6 случаях из 65 обследованных.

Данные определения «биологической» зрелости у обследованных, которая исследовалась по «костному» возрасту, позволили выявить у 75,45% детей отставание.

В группе детей с очень низким ростом 82% имели отношением биологический возраст/паспортный возраст < 0,9, а среди детей с низким ростом 62,7%.

По результатам нашего исследования первичный гипотиреоз у детей с нарушением роста диагностирован в 9,1% случаев (10 из 110 обследован-

ных). В йоддефицитных регионах доля гипотиреоза в структуре зоба может колебаться от 10 до 30% [68,139,152]. Среди детей с гипертиреотропием зоб имели 6 из 10 (60%), а у 7 из 10 (70%) был выявлен субклинический вариант гипотиреоза.

Использование тиреоидных индексов (ИТИ и ИПК) с целью точной оценки функции щитовидной железы у детей с эутиреоидным зобом, позволило определить их диагностическую ценность [97]. Средний уровень ИТИ у детей с зобом и без гипотиреоза (n=39) равнялся  $9,58 \pm 1,4$ , что существенно ниже чем аналогичный индекс у детей контрольной группы (n=25)  $13,6 \pm 0,6$  ( $p < 0,01$ ). Разница в этих значениях составила 30%. Снижение этого показателя улавливает начальное снижение тиреоидной функции. Средний уровень ИПК у этих же детей составил  $2,88 \pm 0,8$ . При нормальном уровне ТТГ повышение ИПК также может служить ранним маркером тиреоидного неблагополучия, а именно субклинического гипотиреоза [97].

Суммируя результаты УЗИ щитовидной железы, лабораторных тестов (тиреоидный комплекс), заключения цитологических исследований нами установлено, что распространённость аутоиммунного тиреоидита (АИТ) среди всех детей с задержкой физического развития составила 5,45% (6 из 110 обследованных). Доля аутоиммунного тиреоидита в структуре нетоксического зоба по нашим данным составила 11,1% (5 из 45). Такой же показатель по данным разных научных источников колеблется от 20 до 70%. Распространённость АИТ среди школьников составляет 1 – 5%. Следует отметить, что частота АИТ среди детей с задержкой роста достаточно велика, что может объясняться высокой распространённостью диффузного зоба у обследованных. Невысокая доля АИТ (11,1%) в структуре зоба может быть обусловлена препубертатным возрастом и половым соотношением обследованных детей (73 мальчика и 37 девочек) [64, 113, 157].

АИТ у детей, имеющих задержку роста (n=6), характеризовался следующим: гипотиреоз – в 50% случаев (3 из 6), частота его серопозитивного

варианта (с повышенным титром антитиреоидных антител) составила 66,6% (4 из 6). Значения титров превышали нормативы в 3 – 6 раз.

Обобщая полученные результаты можно говорить, что комплексная оценка тиреоидного статуса у детей с задержкой роста позволила выявить морфо-функциональные нарушения щитовидной железы у 45,45% (n=50) обследованных. В данное число вошло 45 детей с диффузным нетоксическим зобом, один случай узлового зоба и четыре случая первичного гипотиреоза на фоне нормального объема щитовидной железы. (*Рисунок 13*).

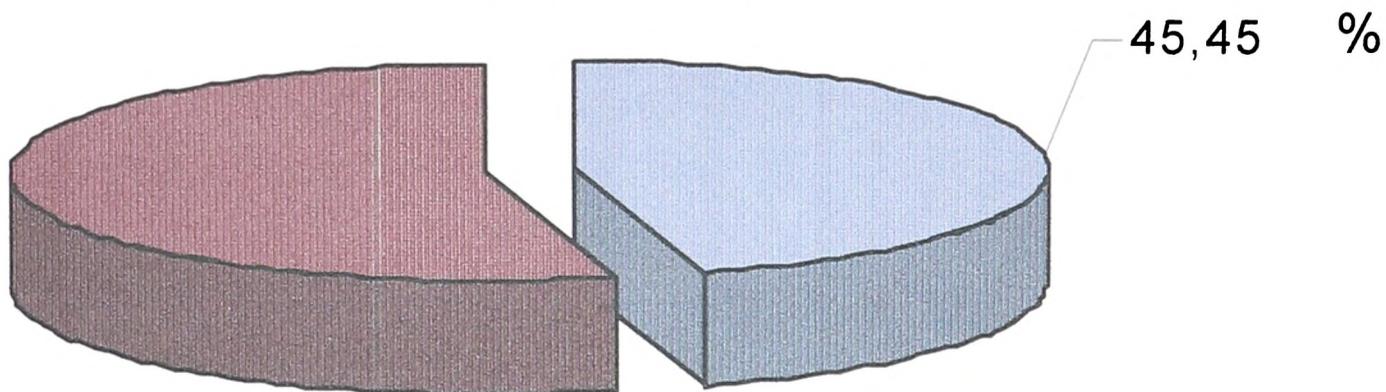
В сочетании с неудовлетворительным уровнем соматического здоровья даже лёгкий тиреоидный дисбаланс (умеренное повышение уровня ТТГ и нормальные или пограничные цифры величин тиреоидных гормонов) в комплексе с зобом должен рассматриваться как субклиническая тиреоидная недостаточность. Использование интегральных тиреоидных индексов позволяет своевременно выявлять нарушения тиреоидного обеспечения у детей и профилактировать нарушения роста и полового развития.

Важно отметить, что среди обследованных доля мальчиков с замедленным половым развитием составила почти 40% (29 из 73), а среди девочек 17 из 37 обследованных (45,95%).

У пациентов с сочетанной задержкой роста и полового развития выявлен высокий процент наличия зоба. Струма диагностирована у 55,2% мальчиков и 70,5% девочек с сочетанной задержкой. Естественным можно назвать изменение величин тиреоидных индексов у данного контингента в сторону гипофункции. Так у мальчиков со струмой и сочетанной задержкой физического и полового развития средняя величина ИТИ равнялась  $10,2 \pm 0,8$ , а ИПК –  $2,97 \pm 0,3$ . Уровень ИТИ существенно отличался от аналогичного показателя у детей контрольной группы  $13,6 \pm 0,6$ . Достоверной разницы в средних показателях ИПК выявлено не было.

Рисунок 13.

**Доля детей с морфо-  
функциональными нарушениями  
щитовидной железы среди детей с  
задержкой роста**



У девочек 7 – 9 лет с сочетанной задержкой и зобом средняя величина ИТИ составила  $8,9 \pm 0,5$ , а у аналогичных девочек 10 – 12 лет  $9,2 \pm 0,4$ , что также достоверно ниже, чем величина ИТИ у детей контрольной группы. Величины же ИГК у обследованных и детей контрольной группы достоверно не отличались.

Результаты оценки репродуктивных гормонов у детей с сочетанной задержкой физического развития показали, что у девочек имело место снижение уровня ЛГ в обеих возрастных группах (7 – 9 лет и 10 – 12 лет). Средний уровень ЛГ у препубертатных девочек 7 - 9 лет составил  $0,3 \pm 0,2$  мМЕ/л при норме (0,6 – 3,6 мМЕ/л), а у девочек 10 – 12 лет –  $0,65 \pm 0,5$  мМЕ/л (норматив от 1,9 – 4,1 мМЕ/л). У мальчиков с сочетанной задержкой физического и полового развития нами отмечено, что уровень ФСГ существенно не отличался от возрастных норм, а средний уровень ЛГ у 10 – 12 летних детей был равен  $0,85 \pm 0,7$  мМЕ/л, тогда как возрастная норма находится в пределах 1,0 – 2,8 мМЕ/л.

Интересно отметить различие частоты пальпаторного зоба и уровня ТТГ у детей в зависимости от степени задержки роста (38,8% у детей с очень низким физическим развитием и 44,8% у детей с низким). Средняя величина ТТГ у детей с ростом в первом коридоре (n=72) равнялась  $2,09 \pm 0,1$  мМЕ/л, против  $2,67 \pm 0,53$  мМЕ/л у детей с низким ростом (n=38). Разница в величинах составила более 20%. Средний уровень сТ<sub>4</sub> у детей с низким ростом был ниже, чем у детей с очень низким ростом ( $14,4 \pm 0,6$  пмоль/л и  $15,8 \pm 0,4$  соответственно).

Определена разница частоты зоба в зависимости от степени отставания «биологической» зрелости у детей с выраженным дефицитом роста и задержкой «костного» возраста (n=59). Так струма диагностирована у 18,4% детей с дефицитом «биологического» возраста более двух лет (n=38), против 61,9% у детей с разницей «костного» и паспортного возраста один – два года (n=21).

Интересно отметить, что уровень гормона роста через 2 часа после засыпания был ниже у детей первой группы ( $n=38$ ) –  $5,4 \pm 0,6$  нг/мл, тогда как у пациентов второй группы ( $n=21$ ) аналогичный показатель равнялся  $8,5 \pm 0,5$  нг/мл.

При оценке анамнестических данных у детей с очень низким ростом и дефицитом «биологической» зрелости определено, что у 73,7% обследованных с отставанием «костного» возраста более двух лет ( $n=38$ ) задержка темпов роста отмечалась с трёхлетнего возраста и ранее. Среди детей, чей «биологический» возраст не отличался от паспортного более чем на два года ( $n=21$ ) доля пациентов, у которых задержка темпов роста отмечена с раннего возраста составила 33% (7 из 21). У большинства детей этой группы сроки замедления темпов роста колебались в течении последних 4 – 5 лет.

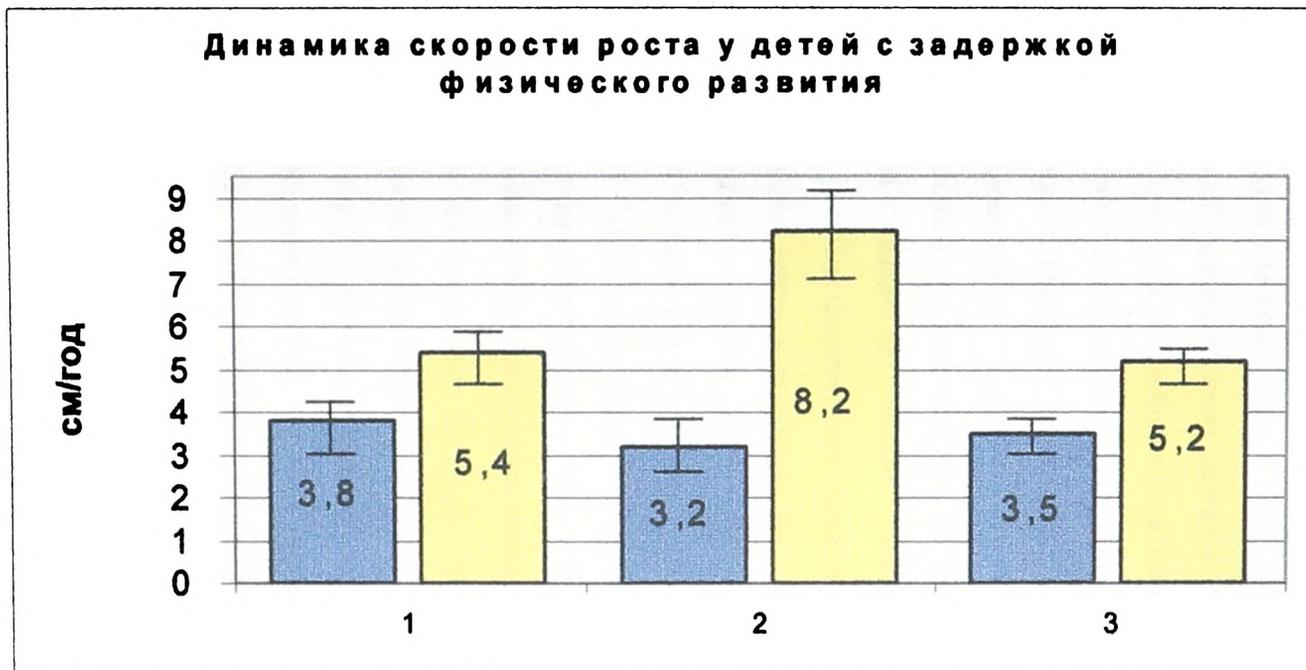
Проводя анализ вышеизложенного можно предположить, что у детей группы с низким ростом наибольшее негативное влияние на рост оказывает наличие зоба, а у детей с очень низким ростом значимо не только его наличие, но, по-видимому, и нарушение функции гипофиза.

В результате комплексного обследования детей с задержкой роста нами установлена структура эндокринной патологии у обследованных. Ведущее место в структуре занимают морфо-функциональные нарушения щитовидной железы (45,45%). Соматотропная недостаточность, которая подтверждена результатами клофелиновой пробы, установлена у одного пациента. Вероятный дефицит гормона роста не исключался ещё у 10 пациентов. У одной девочки выявлен синдром Ларона (рецепторная недостаточность гормона роста). Трое детей из 110 (2,7%) обследованных имели микроаденому гипофиза. У пяти девочек установлен впервые или ранее синдром Шерешевского-Тернера. У 11 обследованных причина низкорослости связана, по нашему мнению, с длительным воздействием негативных социальных факторов на организм ребёнка.

Высокая частота и различная степень изменений тиреоидного гомеостаза у обследованных способствовали дифференцированному подходу к его

коррекции. Одним из критериев оценки эффективности реабилитационных мероприятий должно служить определение темпов роста и развития, особенно у детей с замедленным физическим развитием [35,68]. Восстановление к нормальным темпам является весомым доказательством адекватности проводимого лечения. Средняя скорость роста у пациентов с зобом в эутиреоидном состоянии ( $n=28$ ) до приёма препаратов йода равнялась  $3,8 \pm 0,4$  см/год, а на фоне лечения изменилась до  $5,4 \pm 0,5$  см/год ( $p<0,02$ ). Аналогичный показатель у детей с тиреоидной гипофункцией и АИТ ( $n=11$ ) на фоне заместительной терапии увеличилась до  $8,2 \pm 1,0$  см/год с исходно низкой  $3,2 \pm 0,6$  см/год. Уровни тиреоидных гормонов имели отчётливую положительную тенденцию у половины детей уже через 3 – 4 месяца от начала лечения. Через 6 месяцев лечения тиреоидная функция была компенсирована у всех детей. Средняя величина скорости роста у детей без нарушения тиреоидного гомеостаза, но с неблагоприятным соматическим фоном ( $n=20$ ) в динамике увеличилась до  $5,2 \pm 0,3$  см/год, при исходной величине  $3,5 \pm 0,5$  см/год ( $p<0,01$ ). В эту группу не вошли дети с возможным дефицитом гормона роста. У половины из повторно обследованных детей были отмечены признаки вступления в пубертат.

**Рисунок 14.**



1 – дети с эутиреоидным зобом ( n=28) на фоне лечения «Йодидом Калия 200»,

2 – дети с гипотиреозом и АИТ (n=11) на фоне приёма «L-тироксина 100»,

3 – дети без морфо-функциональных нарушений щитовидной железы и с неблагоприятным соматическим фоном (n=20) на фоне профилактического приёма «Йодида Калия 200».

## Выводы.

1. В результате комплексной оценки здоровья детей выявлено, что задержка их физического развития сопровождается высоким процентом хронических заболеваний пищеварительной, нервной и мочевыделительной систем. В структуре соматической патологии преобладают глистно-паразитарные инвазии более чем у 25% детей, заболевания органов ЖКТ и мочевыделительной системы отмечены у каждого третьего ребёнка. Патология ЦНС имеет место у 26,7% детей с низким физическим развитием и у 45,8% детей с очень низким уровнем физического развития.
2. Ведущее место в структуре патологии у детей с задержкой роста занимают морфо-функциональные нарушения щитовидной железы (45,45% случаев). Кроме того, найдена другая эндокринная патология у 9,1%, в структуре которой синдром Шерешевского-Тернера, синдрома Ларона, гипофизарный нанизм и микроаденома гипофиза.
3. Частота диффузного нетоксического зоба среди детей с нарушением роста составляет 40,1%, а аутоиммунного тиреоидита – 5,45%. Первичный гипотиреоз у обследованных выявлен в 9,1% случаев.
4. Использование новых нормативов оценки тиреоидного объёма, а также референтных величин тиреоидного статуса (ИТИ, ИПК), позволяет своевременно обнаруживать и профилактировать относительное снижение функции щитовидной железы у детей.
5. Установлено, что наличие зоба отрицательно сказывается не только на темпах роста, но и половом созревании детей. У пациентов преимущественно 10 – 12 лет с сочетанной задержкой роста и полового развития нами определён высокий процент наличия зоба. У мальчи-

ков он составляет 55,2%, у девочек – 70,5%, и сопровождается «субклиническим» дефицитом гормонов щитовидной железы.

6. Положительное воздействие на скорость роста и половое созревание детей оказывает дифференцированное включение в схему реабилитации препаратов йода («Иодид Калия 200») и «L-тироксина 100». Стойкая компенсация тиреоидного гомеостаза, восстановление темпов роста и полового развития выявляется уже через 6 месяцев от начала терапии.

## **Практические рекомендации.**

1. В комплексной оценке здоровья детей следует обращать внимание на состояние щитовидной железы, особенно при замедлении темпов роста и развития.
2. Алгоритм диагностики нарушений тиреоидного гомеостаза должен быть дополнен определением референтных величин тиреоидного статуса (ИТИ, ИПК), с целью своевременного выявления ранних нарушений последнего.
3. Индивидуальные схемы назначения препаратов йода и L-тироксина определяются степенью дисфункции щитовидной железы и контролируются восстановлением тиреоидного статуса, а также улучшением темпов роста и развития.
4. Адекватность реабилитационных мероприятий доказывается нормализацией указанных параметров не менее чем шестимесячным сроком проводимого лечения.

## **Список работ, опубликованных по теме диссертации.**

1. Роль нарушений функции щитовидной железы и гипофиза при отставании в физическом развитии у детей 7 – 15 лет // Сборник научных трудов. – Екатеринбург, 1999. – С. 33 – 34. (Соавт.: Н.Е. Санникова, Н.П. Королёва).
2. Роль нарушений функции щитовидной железы при оценке здоровья детей // Материалы V Конгресса педиатров России «Здоровый ребёнок», Москва 16 – 18 февраля 1999 г. – С. 231. (Соавт.: Н.Е. Санникова, Н.П. Королёва).
3. Место препаратов «Калия Иодид 200», «L-тироксин 100» в комплексной реабилитации детей с задержкой роста // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – Екатеринбург, 2001. – № 12.. – С. 27. (Соавт.: Н.Е. Санникова, Н.В. Мажура).
4. Особенности здоровья и развития детей в йоддефицитном регионе // Материалы V юбилейной научно-практической конференции «Современные аспекты охраны репродуктивного здоровья населения». – Нижневартовск, 6 – 9 декабря 2001 г. – С. 55 – 59. (Соавт. Н.Е. Санникова, И.М. Шаламова, Вахлова И.В., Бородулина Т.В. и др.).

**Список использованной литературы.**

1. Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии. Материалы совещания-семинара главных детских эндокринологов субъектов Российской Федерации. – М., 1999. – 150 с.
2. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы / Под ред. И.И Дедова. – М., 1995.
3. Анфиногенова О.Б., Торочкина Г.П., Скоморина О.В. Особенности тиреоидного статуса у детей в зависимости от степени увеличения щитовидной железы // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С. 33.
4. Балаболкин М.И. Достижения в изучении биосинтеза тиреоидных гормонов (лекция) // Пробл. эндокр. – 1988. – Т. 34, №2. – С.46-49.
5. Балаболкин М.И. Состояние и перспективы изучения проблемы физиологии и патологии щитовидной железы // Тер. архив.– 1997. – Т.69, №10. – С.5 – 11.
6. Безлепкина О.Б., Волеводз Н.Н., Нагаева Е.В., Воронцов А.В., Петеркова В.А. Состояние гипоталамо-гипофизарной области у детей с дефицитом гормона роста // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С. 70.
7. Бенкер Г. Лекарственная терапия нетоксического зоба // Тиреоид Россия: Сборник лекций. – М., 1997. – С.13 – 18.
8. Бережков Л.Ф. Значение гормональных исследований в оценке состояния здоровья детей и подростков // Педиатрия. – 1989. – №11. – С.65 – 69.
9. Богин Ю.Н., Бондаренко В.О., Шапиро Н.А. Комплексная экспресс-диагностика заболеваний щитовидной железы. – М., 1992. – 80 с.
10. Бойчук Е.Б., Ровда Ю.И, Тарасова О.Л. и др. Темпы полового созревания и особенности функционального состояния нервной системы подростков с диффузным увеличением щитовидной железы // Педиатрия. – 2000. – №6. – С. 59 – 60.

11. Болотова Н.В., Дронова Е.Г., Филина Н.Ю. Эндемический зоб как экологическая проблема современности // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С.85.
12. Болотова Н.В., Лисенкова Л.А., Щеплягина Л.А. Роль эхографии в диагностике эндемического зоба // Пробл. эндокринологии. – 1994. – Т.40, №4. – С. 16 – 19.
13. Бонецкий А.А., Обидина О.К, Султаналиева Р.Б. и др. Вегетативный статус детей, проживающих в условиях йодной недостаточности // Проблемы эндокрин. – 1999. – Т.45, №6. – С.18 – 21.
14. Бородулина Т.В. Функциональное состояние эндокринных желез у детей с хроническим гастродуоденитом. Новые технологии в диагностике и лечении: Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. – Екатеринбург, 1999. – 26 с.
15. Бронштейн М.Э. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (лекция) // Пробл. эндокринологии. – 1999. – Т. 45, №5. – С.34 – 39.
16. Вахлова И.В., Шаламова И.М., Бородулина Т.В., Сырочкина М.А. Медицинский контроль за физическим и биологическим развитием детей и подростков в комплексной оценке здоровья (вопросы валеологии): Метод. рекомендации / Под ред. проф. Н.Е. Санниковой. – Екатеринбург, 1999. – 54 с.
17. Ващенко Л.В., Бадогина Л.П., Линник В.А. и др. Особенности физического развития детей, лишённых материнской опеки // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С.114.
18. Велданова М.В. Особенности диспансерного наблюдения и дифференциально-диагностические критерии эутиреоидного увеличения щитовидной железы у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 23 с.

19. Вельтищев Ю.Е. Генетические аспекты роста и развития человека. Общие закономерности роста. В кн.: Наследственная патология человека. / Под ред. Ю.Е. Вельтищева и Н.П. Бочкова – М., 1992. – 126 с.
20. Вельтищев Ю.Е. Рост ребёнка: закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция. Лекция для врачей. – М., 2000. – 79 с.
21. Волеводз Н.Н., Колесникова Г.С., Петеркова В.А. Исследование диагностической значимости определения инсулиноподобного ростового фактора (ИРФ-1) у детей с гипофизарным нанизмом // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С.123.
22. Воронцов И.М. Закономерности физического развития детей и методы его оценки. – Л. ЛПМИ, 1986. – 243 с.
23. Герасимов Г.А. Рекомендации по лечению препаратами гормонов щитовидной железы и йода: Методическое пособие. – М., 2000. – 16 с.
24. Гребнева О.П., Анчикова Л.И. Влияние дисбиоза кишечника на степень йодной недостаточности детей с эндемическим зобом // Педиатрия. – 2000. – № 4. – С.27 – 29.
25. Дашевская Н.Д. Оценка состояния здоровья детей дошкольного возраста и их адаптация к школе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 1998. – 251 с.
26. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика): Методическое пособие. – М., 2000. – 30 с.
27. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность – М., 1998. – 304 с.
28. Долгих В.В., Зурбанова Л.В. Состояние здоровья детей – воспитанников детского дома // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С.187.

29. Древаль А.В., Камынина Т.С., Нечаева О.А. и др. Степень надёжности ультразвуковой и пальпаторной диагностики эндемического зоба // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т. 45, № 2. – С.24 – 28.
30. Дрекслаге Х.А. Спектр аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Патогенетические механизмы // Сборник лекций по актуальным проблемам современной тиреодологии. – М., 1998. – С.1 – 18.
31. Жуковский М.А. Детская эндокринология. – М., 1995. – 679 с.
32. Журова М.В. Физическое и половое развитие при врождённом гипотиреозе к периоду совершеннолетия // Тезисы докл. II Всесоюзн. конференции педиатров-эндокринологов. М., 1988. – С.62.
33. Заболотная Л.Н., Землякова Э.И., Архипова Н.Н., Саидова М.В. Роль питания в физическом развитии подростков // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье детей и подростков в современных социально-экономических условиях». Уфа, 28 – 29 октября 1999 г. – С. 95 – 96.
34. Зельцер М.Е., Базарбекова Р.Б. Мать и дитя в очаге йодного дефицита. – Алматы, 1999. – 286 с.
35. Ибрагимова Е.В., Коваленко Т.В., Пушина С.А. Возможности клинической диагностики различных вариантов нанизма у детей // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С.232.
36. Калинин А.П., Левит И.Д. Современные проблемы аутоиммунного тиреоидита. // Тер. архив. – 1985. – Т. 40, № 9. – С. 137 – 142.
37. Кандрор В.И. Современные проблемы тиреодологии.// Проблемы эндокрин. – 1999. – Т. 45, № 1. – С.3 – 7.
38. Кандрор В.И., Крюкова И.В., Крайнова С.И. и др. Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы // Пробл. эндокр. – 1997. – Т. 43, № 4. – С.25 – 30.
39. Касаткина Э.П. Задержка роста у детей, дифференциальная диагностика и лечение: Методические рекомендации. – М., 1998. – 30 с.

40. Касаткина Э.П. Йоддефицитные состояния у детей и подростков // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 3. – С.3 – 7.
41. Касаткина Э.П., Лисенкова Л.А., Щеплягина Л.А. и др. Распространённость соматических заболеваний у детей с эндемическим зобом // Пробл. эндокринологии. – 1994. – Т. 40, № 4. – С.14 – 16.
42. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е. Алгоритм дифференциальной диагностики и лечение диффузного нетоксического зоба у детей и подростков: Руководство для эндокринологов. – М., 1999. – 10 с.
43. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е. Матковская А.Н., Пыков М.И. Ультрасонографическая оценка метода пальпации щитовидной железы при определении её размеров у детей и подростков // Пробл. эндокринологии. – 1995. – Т. 41, № 5. – С.22 – 26.
44. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Ибрагимова Г.В. и др. Анализ современных рекомендаций и критериев ВОЗ (1994 г.) по оценке йоддефицитных состояний // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 4. – С.3 – 6.
45. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Матковская А.Н. Радиационно-индуцированный патоморфоз эндемического зоба у детей и подростков в очаге йодного дефицита (начальные проявления отдалённых последствий Чернобыльской катастрофы) // Пробл. эндокрин. – 1995. – Т. 41, №3. – С. 3 – 7.
46. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Матковская А.Н., Соколовская В.Н., Одуд Е.А., Пыков М.И. и др. Радиационное загрязнение среды и эндемический дефицит йода в формировании тиреоидной патологии у детей и подростков // Материалы конгресса педиатров России. – Москва, 19 – 21 апреля 1995 г. – С.29.
47. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И. Ультразвуковая диагностика аутоиммунного тиреоидита у детей // Ультразвуковая диагностика. – 1997. – № 4. – С.19.
48. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Соколовская В.Н., Одуд Е.А. Профилактика и лечение заболеваний щитовидной железы в условиях зобной эн-

- демии и радиационного загрязнения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. – Т. 41, № 3. – С.15 – 21.
49. Киселева Е.В. О функциональной задержке роста и его коррекции // Педиатрия. – 1989. – № 11. – С. 98.
50. Киселёва Т.П. Аутоиммунный тиреоидит. – Екатеринбург, 1991. 38 с.
51. Князев Ю.А., Агейкин В.А., Марченко Л.Ф. Транзиторные эндокринные и метаболические синдромы у новорождённых и грудных детей // Педиатрия. – 1991. – № 10. – С. 73 – 79.
52. Князев Ю.А., Беспалова В.А., Марвина Л.Н. Нормативные биохимические, гормональные и иммунологические показатели у детей: Справочник. – Екатеринбург, 1998. – 72 с.
53. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология: Руководство для врачей. – Ленинград, 1986. – 311 с.
54. Колпащикова Г.И., Савинова Т.Л., Языкова Н.А., Зайкова И.А. Состояние проблемы йоддефицитных заболеваний в г. Екатеринбурге // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С.285.
55. Консенсус. Эндемический зоб у детей: терминология, диагностика, профилактика и лечение // Проблемы эндокрин. – 1999 – Т. 45, № 6. – С.29 – 30.
56. Кравец Е.Б., Кондратьева Е.И., Калинина Л.В. Современные проблемы классификации заболеваний щитовидной железы у детей // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С.101 – 103.
57. Краснов В.М., Чебанева Л.В. Особенности репродуктивного здоровья у школьников в йоддефицитном регионе // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С. 301.
58. Курмачева Н.А. Состояние гипоталамо-гипофизарной системы у девочек с ювенильной струмой // Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т. 38, № 4. – С. 132 – 134.

59. Кучма В.Р. Физическое развитие детей и подростков на современном этапе // ЗНИСО, – 1998. – № 8. – С. 4 – 5.
60. Кучма В.Р., Раенгулов Б.,М., Скоблина Н.А. Физическое развитие, состояние здоровья и образ жизни детей приполярья. – М. 1999. – 149 с.
61. Лабораторная диагностика и функциональные пробы в детской эндокринологии: Справочник. – Спб., 1996. – 89 с.
62. Максимова Е.А., Чувилина Е.П. Показатели физического развития и «костного» возраста при врожденном гипотиреозе // Материалы Всесоюзной конференции педиатров-эндокринологов. – М., 1988. – С.87.
63. Максимова Т.М., Какорина Е.П., Орлова Е.В. Оценка физического развития детей – как один из показателей состояния здоровья населения районов экологического неблагополучия. Экология и здоровье ребёнка: Сборник научн. трудов. – М.: Медицина, 1995. – С.114 – 123.
64. Малявская С.И. Место аутоиммунного тиреоидита в морфологической структуре диффузного нетоксического зоба г. Архангельска и информационная ценность диагностических методов исследования щитовидной железы // В сборнике материалов республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов субъектов Российской Федерации Смоленск, 12 – 13 октября 1999 г. М., 1999. – С.74 – 80.
65. Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет: Методические рекомендации. – Екатеринбург 2001. – 84 с.
66. Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Соловьёва М.О., Канделаки Н.О. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система (обзор литературы) // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 1. – С. 28 – 31.
67. Перевошикова Н.К., Афиногенова О.Б., Торочкина Г.П., Бычихина Н.Г. Распространённость увеличения щитовидной железы среди детей г. Кемерово // Материалы конгресса педиатров России. – Москва, 19 – 21 апреля 1995 г. – С.49.

68. Петеркова В.А., Свириденко Н.Ю., Безлепкина О.Б. Эффективность лечения диффузного нетоксического зоба L-тироксинам и витаминным препаратом Юникап М // Педиатрия. – 1998. – № 1. – С. 58 – 60.
69. Петунина Н.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреодит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // Пробл. эндокринол. – 1997. – Т. 43, № 4. – С.30 – 35.
70. Повреждение головного мозга при дефиците йода: данные о непрерывном спектре влияния такого дефицита на население соответствующих районов (Steven C. Voyages) // Преодоление дефицита йода: зарубежный опыт / Сборник научных трудов под ред. Г.А. Герасимова.– М., 1999. – С.5.
71. Пономарёва Л.П., Мамбеткаримов Г.А., Фанченко Н.Д. Экологические факторы в генезе нарушений функции щитовидной железы у детей // Материалы конгресса педиатров России. – Москва, 19 – 21 апреля 1995 г. – С.45 – 46.
72. Потёмкин В.В. Эндокринология. – М., – 1999. – 569 с.
73. Путенихина Г.М., Астрелина Е.М. Физическое развитие детей (по данным детского отделения Отделенческой больницы ст. Уфа // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье детей и подростков в современных социально-экономических условиях». Уфа, 28 – 29 октября 1999 г. – С.186 – 189.
74. Пулякова Л. И., Болотова Н.В., Лисенкова Л.А., Глухова Т.В. Состояние здоровья и функциональная активность щитовидной железы в эндемичной по зобу местности // Пробл. эндокрин. – 1994. – Т. 40, № 4 – С. 25.
75. Решетник Л.А., Тарханов И.Б., Кривей О.В., Хабардина И.Г. О роли щитовидной железы в становлении репродуктивной функции мальчиков // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С. 486.

76. Рюмин Г.А., Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И. Новые подходы в дифференциальной диагностике диффузного нетоксического зоба у детей и подростков // Педиатрия. – 1996. – № 5. – С.65 – 69.
77. Сафронова А.Н., Шевцова Г.В. Физическое развитие детей из промышленного района мегаполиса. Экология и здоровье ребёнка // Сборник научн. трудов. – М.: Медицина, 1995. – С. 123 – 128.
78. Софронова Л.В. Принципы мониторинга йоддефицитных заболеваний у детей в Пермском регионе. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2001. – 43 с.
79. Софронова Л.В., Щеплягина Л.А., Корюкина И.П., Файнбург Г.З. Йоддефицитные состояния у детей Пермского региона. – Пермь, 2001. – 161 с.
80. Тадеева С.Х., Павловская Л.В., Хамициева М.О. Влияние условий окружающей среды на физическое развитие детей // Материалы конгресса педиатров России. – Москва, 19 – 21 апреля 1995 г. – С.65.
81. Таннер Дж. Рост и конституция человека. В кн. Биология человека / Под ред. Дж. Харрисона, Дж. Уайнера, Дж. Таннера.: Пер. с англ. М., – 1979. – С. 306 – 471.
82. Таранущенко Т.Е., Догадин С.А. и др. Оценка тяжести йодного дефицита в Красноярском крае // Пробл. эндокринологии. – 1999. – Т.45, № 1. – С. 19 – 24.
83. Таранущенко Т.Е., Панфилов А.Я., Догадин С.А. Лечение диффузного эутиреоидного зоба у детей // Пробл. эндокринологии. – 1999. – Т.45, № 2. – С. 23 – 26.
84. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – 653 с.
85. Томашевский И.О. Возможности диагностики аутоиммунного тиреоидита рентгенофлюоресцентным методом определения уровня интратиреоидного стабильного йода // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 3. – С. 28 – 30.

86. Узунова А.Н., Лопатина О.В., Зайцева М.Л., Баженова Е.П. Особенности физического развития школьников крупного промышленного центра Южного Урала // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С.584.
87. Утенина В.В., Барышева Е.С., Сударева Т.И. и др. Прогнозирование диффузного нетоксического зоба у детей проживающих в условиях экологического неблагополучия // Материалы IX съезда педиатров России. Москва 19 – 22 февраля 2001 г. – С.588.
88. Утехина В.В., Рахманова М.Н., Боев В.М. Эпидемиологическая характеристика тиреоидной гиперплазии в Оренбургской области // Материалы конгресса педиатров России. – Москва 19 – 21 апреля 1995 г. – С.68.
89. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и практические вопросы) / Под редакцией А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – Москва, 2000. – 590 с.
90. Филипова Н.В. Особенности роста, развития и состояния здоровья детей и подростков с гиперплазией щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т. 36, № 4. – С. 15.
91. Хосталек У. Заболевания щитовидной железы и возможности их эффективного лечения // Тиреоид Россия: Сборник лекций. – М., 1997. – С.6 – 10.
92. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Горобец В.Ф. Определение объёма щитовидной железы у детей и подростков с помощью ультразвукографического метода // Педиатрия. – 1990. – №5. – С.51 – 55.
93. Шевчук В.В., Жукова Л.А. Подходы к диагностике и лечению тиреоидной патологии в подростковом возрасте // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье детей и подростков в современных социально-экономических условиях». Уфа, 28 – 29 октября 1999 г. – С. 259.
94. Шеренкова Е.Н., Кравец Е.Б. Сомато-психологическая реабилитация детей и подростков с неэндокринными и эндокринными формами низ-

- корослости // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С. 648.
95. Шилин Д.Е. Об унификации диагностики зоба у детей и подростков: внедрение в отечественную практику международных нормативов объёма щитовидной железы (ВОЗ 1997 г.) // Материалы республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов субъектов Российской Федерации. Смоленск, 12 – 13 октября 1999 г. – М., 1999. – С. 64 – 73.
96. Шилин Д.Е. Гормональный анализ в диагностике заболеваний щитовидной железы. – М., 1998. – 15 с.
97. Шилин Д.Е. Референтные величины гормональной нормы тиреоидного статуса здоровых детей и особенности гормонального статуса при диффузных заболеваниях щитовидной железы: Руководство для эндокринологов. – М., 1999. – 11 с.
98. Шилко М.В. Дисфункции щитовидной железы и особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 1999. – 21 с.
99. Щеплягина Л.А. Медико-социальные последствия роста напряжённости зобной эндемии для детей и подростков // Тиреоид Россия: Сборник лекций. – М., 1997. – С.41– 42.
100. Щеплягина Л.А. Особенности зобной эндемии в современных условиях // Тезисы докл. III Всероссийского съезда эндокринологов. – Москва, 4 – 7 июня 1996 г. – С.173 – 174.
101. Щеплягина Л.А. Особенности течения зобной эндемии в современных условиях // Материалы VIII съезда педиатров России. – М., 1998. – С.81.
102. Щеплягина Л.А. Проблемы роста и развития здорового ребёнка. Научные приоритеты // Материалы V Конгресса педиатров России. – М., 1999. – С. 548.
103. Щеплягина Л.А. Соматические заболевания детей из районов геохимических эндемий // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С. 60 – 62.

104. Щеплягина Л.А., Баранов А.А., Болотова Н.В. Эндемический зоб у детей – медицинские и социальные проблемы // Экология и здоровье ребёнка: Сборник научн. трудов. – М.: Медицина, 1995. – С. 23 – 31.
105. Щеплягина Л.А., Макулова Н.Д., Маслова О.И. Состояние когнитивной сферы у детей в районах с дефицитом йода // Консилиум медикум (приложение). – 2001. – С.31 – 34.
106. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина: Пер. с англ.. – М. Практика, 1999. – 1128 с.
107. Эрдэнэтуял Г., Абдулина З.Г., Самуратова Р.Б. Диагностика нарушения полового созревания у детей в очагах с высокой концентрацией токсических химических элементов в компонентах окружающей среды // Материалы конгресса педиатров России. – Москва 19 – 21 апреля 1995 г. – С. 79 – 80.
108. Ямпольская Ю.А. Состояние физического развития современных школьников Москвы // Материалы IX съезда педиатров России. Москва, 19 – 22 февраля 2001 г. – С. 674.
109. Albanese A., Stanhope R. Investigation of delayed puberty // J. Clin. Endocr. – 1995. – Vol. 43, № 2. – P. 105 – 110.
110. Arthur J., Beckett G.J. Thyroid function // Br. Med. Bull. – 1999. – Vol. 55, № 4. – P. 658 – 668.
111. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E., Vitti P. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84, № 2. – P. 561– 566.
112. Aronson R. et al. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening // J. Pediatr. – 1990. – Vol.116, № 5. – P.33.
113. Bachrach L., Foley T. Thyroiditis in children // Pediatr. Rev. – 1989. – Vol.6, № 5. – P.184.
114. Blizzard R. et al. Idiopathic short stature: Results of a one-year controlled study of human growth hormone treatment // J. Pediatrics. – 1989. – Vol. 115, № 4. – P. 713.

115. Bouillon R. Growth hormone and bone // *Horm. Res.* – 1991. – Vol.36, № 4. – P. 49 – 55.
116. Bruhn T., McFarlane M., Decky J. Analysis of pulsatile secretion of thyrotropin and growth hormone in hypothyroid rat // *Endocr.* – 1992. – Vol. 131, №6. – P. 2615 – 2621.
117. Camacho-Hrubner C., Woods K.A., Miraki-Moud F., Clark A., Savage M.O Insulin-like growth factor-I deficiency caused by a partial deletion of the IGF-I gene: effects of rhIGF-I therapy // *Horm. Res.* – 1999. – Vol. 9, № 6. – P. 47 – 51.
118. Carrozza V., Csako G., Yanovski JA., Skarulis MC., Nieman L., Wesley R., Pucino F. Levothyroxine replacement therapy in central hypothyroidism // *Pharmacotherapy.*– 1999. – Vol. 19, № 3. – P. 349 – 355.
119. Daisuke Ueda Normal volume of thyroid gland in children // *J. Clin. Ultrasound.* – 1990. – Vol. 18, №6. – P.455 – 462.
120. De Groot Leslie J. Control of thyroid gland: regulation of normal function and growth // *Proc. Sump. Bethesda.* – 1989. – № 3. – P.20 – 21.
121. De Sanctis V., Pinamonti A. Manual of disease-specific growth charts and body standard measurements. – Rome, 1997. – 136 p.
122. Delange F., Benker G., Garon P. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of mild iodine deficiency // *Eur. J. Endocrin.* – 1997. – Vol.136, № 3. – P. 180 – 187.
123. Dergler O., Bostan M., Orem A., Sronmez M., Ulusoy S., Telatar M. Plasma lipoprotein (a) concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects // *Acta Cardiol.* – 1999.– Vol. 54, № 2. – P. 77 – 81.
124. Devesa J., Lima L. Neuroendocrine control of growth hormone secretion in humans // *Trends Endocrinol. Metab.* – 1992. – №. 3. – P.175 –183.
125. Devesa J., Lois N., Arce V., Diaz M.J. The role sexual steroids in the modulation of growth hormone secretion in humans // *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* – 1991. – №. 40. – P.165 – 173.

126. Enguix A., Riano I. et al. The efficiency of iodine prophylaxis in the endemic goiter in the south-western area of Austrias // *An. Med. Interna.* – 1995. – Vol.12, № 4. – P.182 –186.
127. Gaitan E. Endemic goiter and endemic thyroid disorders // *World J. Surg.* – 1989. – Vol.15, № 2. – P. 1369.
128. Gilmour J. Skuse D. A case-comparison study of the characteristics of children with a short stature syndrome induced by stress (Hyperphagic Short Stature) and a consecutive series of unaffected "stressed" children // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 40, № 6. – P. 969 – 978.
129. Goldsmith J.R., Grossman CM., Morton W. E. et al. Juvenile hypothyroidism among two populations exposed to radioiodine // *Environ. Health Perspect.* – 1999. – Vol. 107, № 4. – P. 303 –308.
130. Gutekunst R., Martin-Teichert H. Requirements for goiter surveys and the determination of thyroid size. Iodine deficiency in Europe: a containing concern / Ed. by F. Delange et al. Plenum Press, – 1993. – P.109 – 118.
131. Hanna F., Pettit R., Ammari F. et al. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1998. – Vol. 48, № 2. – P. 229 – 234.
132. Haverkamp F., Wroflfe J., Amendt P. Growth retardation in Turner syndrome: aneuploidy, rather than specific gene loss, may explain growth failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, № 12. – P. 4578 – 4582.
133. Hegedus L., Perrid H., Poulsen L. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age and sex in normal subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1983. – Vol. 56, № 5. – P.260 – 263.
134. Hess R.A., Cooke P.S. et al. Adult testicular enlargement induced by neonatal hypothyroidism is accompanied by increased Sertoli and germ cell numbers // *J. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 132, № 6. – P. 2607 – 2613.
135. Hintz R.L. Growth factors // *Curr. Opin. Pediatr.* – 1990. – Vol. 2, № 2. – P. 786.

136. Hintz R.L. The role of growth hormone and insulin-like growth factor binding proteins // *Horm. Res.* – 1990. – Vol. 33, № 4. – P. 105.
137. Holm LE, Lundell G, Israelsson A. Incidence of hypothyroidism occurring long after [sup 131] I therapy for hyperthyroidism // *J. Nucl. Med.* – 1982. – № 23. – P.103 – 107.
138. Horner I. Growth deceleration patterns in children constitutional short stature // *J. Pediatrics.* – 1978. – Vol.62, № 4. – P. 529.
139. Ivarsson S.A., Ericsson U.B. et al. Ultrasonic imaging in the differential diagnosis of diffuse thyroid disorders in children // *Amer. J. Dis. Child.* – 1989. – Vol. 143, № 11. – P.1369 – 1372.
140. Labib M., Gama R., Wright J. Dietary maladvice: a cause of hypothyroidism and short stature // *Brit. Med.* – 1989. – № 6668. – P.232 – 233.
141. Langer P., Tatjakova M., Fjodor G. et al. Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls // *J. Eur Endocrinol.* – 1998. – Vol. 139, № 4. – P. 402 – 409.
142. Lee W.K. Pubertal development: normal, precocious and delayed // *J. Singapore Pediatric Soc.* – 1986. – № 2. – P. 63 – 68.
143. MacDonald R. The role of zinc in growth and cell proliferation // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130, № 5. – P. 108.
144. Mahoney E. Differential diagnosis of goiter // *Pediatric thyroidology.* Basel, Karger. – 1985. – P. 33 – 43.
145. Malvaux P. Thyroid function during the neonatal period, infancy and childhood. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P. // *Pediatr. Clin. North Am.* – 1987. – Vol.34, № 2. – P. 891.
146. Mariotti S., Loveselli A., Cambosu A. et al. The role iodine in autoimmune thyroid disease in humans // *The Thyroid and iodine, Merck Thyroid Symposium, Warsaw*, – 1996. May 16 – 18. – Abstracts, – P. 152 –168.
147. Muller E. Neural control somatotropic function // *Pharmacol. Rev.* – 1987. – №.67. – P. 962 –1063.

148. Nordmeyer J., Shafeh T. et al. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study 123 patients // *Acta Endocr.* – 1990. – Vol.122, № 1. – P. 391 – 395.
149. Oakley GA., Muir T., Ray M., Donaldson M. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 132, № 4. – P. 726 – 730.
150. Oerter K. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys // *J. Clin. Endocrin. Met.* – 1990. – Vol.71, № 3. – P.1251.
151. Ohlsson C., Isgaard J., Toernell J. et al. Endocrine regulation of longitudinal bone growth // *Acta Pediatr.* – 1993. – № 3. – P.33 – 40.
152. Ojule A.C., Osotimehin B. The influence of iodine deficiency on the cognitive performance of school children in Saki, south-west Nigeria // *Afr. J. Med. Sci.* – 1998. – Vol. 27, № 1. – P. 95 – 99.
153. Oostdyk W. Central precocious puberty. Thesis, Netherlands. Rotterdam, – 1996.– P. 12 – 26.
154. Ozata M., Yildirimkaya M., Yilmaz K. et al. The effects of thyroid status on serum apolipoprotein A-I-containing lipoprotein particles // *Horm. Metab. Res.* – 1998. – Vol. 30, № 4. – P. 217 – 221.
155. Tanner J., Brook C., Blackwell C. *Endocrinology of puberty.* – 2-d Ed. – N. Y., 1981.
156. Prinz P., Weitzman E. et al. Plasma growth hormone during sleep in young and aged men // *J. Gerontol.* – 1983. – Vol. 38, № 2. – P. 519 – 524.
157. Roldan MB; Alonso M; Barrio R Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Nutr Metab.* – 1999. – Vol. 12, № 1. – P. 27 – 31.
158. Safran M., Paul T., Roti E., Bravermand E. Environmental factors affecting autoimmune thyroid disease // *J. Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer.* – 1987. – Vol.16, № 2. – P.327 – 342.

159. Saxena A., Phadke S.R., Agarwal S.S. Linear catch-up growth // *Indian J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 67, №3. – P. 225 – 230.
160. Scotti G., Ashton L.J., Eyre H.J. New imaging techniques in endocrinology: magnetic resonance of pituitary gland and sella turcica // *Acta Pediatr. Scand.* – 1989. – Vol. 356, № 2. – P. 5 – 14.
161. Singh S.K., Chaturvedi R., Chaudhari M. et al. Growth failure: an unusual clinical problem // *Postgrad Med J.* – 1999. – Vol. 75, № 8. – P. 760 – 762..
162. Smyth G., del Rio-Garcia J., Wallnofer H., Gogl H. Sigma Protirelin (thyrotropin-releasing hormone) in thyroid gland: possible involvement in regulation of thyroid status // *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao.* – 1999. – Vol. 20, №4. – P. 289 – 291.
163. Stanhope R., Preece M. Management of constitutional delay of growth and puberty // *Arch. Dis. Child.* – 1988. – Vol.63, № 3. – P. 1104.
164. Vargas M. Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA - DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction. Evidence supporting an autoimmune pathogenesis // *J. Clin. Endocrin. Met.* – 1988. – Vol.67, № 5. – P. 327.
165. Vitti P. et al. Thyroid volume measurement by ultrasound in children as a tool for the assessment of mild iodine deficiency // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1994. – Vol. 79, № 3. – P. 600 – 603.
166. Wachter W., Pickardy C., Gutekunst R. The prevention and control of iodine deficiency disorders / Eds. B. Hetzel et al. – Amsterdam, – 1987.– P. 95 – 110.
167. Werther G.A., Haynes K. Growth hormone receptors are expressed on human fetal mesenchymal tissues – identification of messenger RNA and GH-binding protein // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1993. – Vol.76, № 3. – P. 1038.

**Список сокращений.**

**ТТГ** – тиреотропный гормон

**cT<sub>3</sub>** – свободный трийодтиронин

**cT<sub>4</sub>** – свободный тироксин

**ИТИ** – интегральный тиреоидный индекс

**ИПК** – индекс периферической конверсии

**Ат-МФ** – антитела к микросомальной фракции

**Ат-ТПО** – антитела к тиреоидной пероксидазе

**ФСГ** – фолликулостимулирующий гормон

**ЛГ** – лютеинизирующий гормон

**СТГ (ГР)** – соматотропный гормон, гормон роста

**АИТ** – аутоиммунный тиреоидит

**Ф.Р.** – физическое развитие

**SDS** роста или скорости роста – (standard deviation score) коэффициент стандартного отклонения роста или скорости роста