

УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

ВЯЗНИКОВ

Владимир Геннадьевич

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

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Екатеринбург, 2001

Работа выполнена в Уральской государственной медицинской академии

Научный руководитель

доктор медицинских наук,
профессор Санникова Н.Е.

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук,
профессор Аверьянова Н.И.

доктор медицинских наук,
профессор Павлов Г.В.

Ведущая организация

Уральская государственная

Защита состоится
на заседании диссе
ной медицинской а
С диссертацией мо
медицинской акаде

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Уральского государственного образования

2001 года в

Уральской

Якутск

часов

государствен-

арственной

Автореф

ода.

Ученый секретарь д
Совета, доктор меди
профессор

нская

Актуальность проблемы.

Здоровье детского населения – объективный критерий социального благополучия общества. Рост и развитие – главные индикаторы здоровья детей. 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 (Вельтищев Ю.Е. 2000 г.).

За последнее десятилетие выявлена тенденция к снижению количества детей с нормальным уровнем физического развития. Так в г. Москве доля детей с ростом, соответствующим нормативным показателям сократилась с 82,6% до 79,5% (Ямпольская 1999 г.).

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.

Одной из главных экологических проблем России является проблема йоддефицита. Эндемический зоб – самое распространённое заболевание на планете, так как четвертая часть населения Земли живёт в условиях йоддефицита. Более 40 млн. людей имеют интеллектуальную недостаточность, являющуюся следствием нехватки йода (Касаткина Э.П., Дедов И.И. и др. 1997 г.). Большинство регионов России, в том числе Уральский, относятся к йоддефицитным. Распространённость диффузного нетоксического зоба среди населения колеблется от 5 до 70% и более по разным территориям (Касаткина Э. П. и соавт.).

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

Хорошо изучено негативное влияние гипотиреоза на темпы физического развития и интеллект, но взаимосвязь ранней тиреоидной гипопункции с процессами роста и развития освещены мало. Продолжает оставаться актуальным вопрос о том, как отно-

ситься к умеренной гипертиреотропинемии при нормальном уровне тиреоидных гормонов, а правильный подход в оценке объема щитовидной железы определяет дальнейшую тактику ведения ребёнка.

Цель работы.

Оценить состояние здоровья и морфо-функциональные особенности щитовидной железы у детей с задержкой физического развития. Оработать 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.

Получены новые данные по особенностям функционального состояния 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 диагностическом алгоритме определения зоба найден наиболее достоверный способ оценки объема 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). Доказана их диагностическая ценность.

Выявлено, что уже начальные проявления дисфункции щитовидной железы сопровождаются замедлением 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.

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 «Йодида 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-пассажи́рский. 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.

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-тироксина у детей с различными вариантами дисфункции щитовидной железы.

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 40 таблиц, иллюстрирована 12 рисунками. Приведено 4 выписки из истории болезни. Диссертация состоит из введения, 6 глав, полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего в себя 134 отечественных и иностранных авторов.

Содержание работы.

Материалы и методы исследования.

Согласно цели и задачам работы обследовано 110 детей 7 – 12 лет с задержкой роста, проживающих в г. Екатеринбурге и области. В контрольную группу вошло 25 детей с нормальным уровнем физического развития, без увеличения щитовидной железы, с полным обследованием тиреоидного статуса.

При оценке показателей были получены данные клинического и эпидемиологического характера.

После профилактических осмотров в школах и первичного осмотра педиатра-эндокринолога, нуждающиеся дети проходили полное клиническое обследование в условиях эндокринологического отделения Детской клинической больницы станции Свердловск-пассажирский (главный врач к. м. н. Байков Ю.М.).

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 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 65,45% обследуемых (72 из 110), остальные 38 детей (34,54%) имели низкое физическое развитие. По региональным нормативам оценки уровня физического развития показатели развития всех обследуемых детей находились в первом центильном коридоре.

Таблица 1. Распределение детей по полу, возрасту и физическому развитию

Группа детей	Мальчики 7- 9 лет	%	Мальчики 10-12 лет	%	Девочки 7- 9 лет	%	Девочки 10–12 лет	%
с низким ф.р. (n=72)	9	8,2	18	16,4	3	2,7	8	7,3
с очень низким ф.р. (n=38)	17	15,4	29	26,4	13	11,8	13	11,8

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 – 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 (Воронцов И. М., 1986) и введенных в 2001 г. региональных нормативов оценки показателей физического развития (методические рекомендации, коллектив авторов УГМА). Гармоничность развития оценивалась по данным антропометрических измерений (длина, масса тела, окружность грудной клетки, окружность головы).

Параметрическим методом оценивался рост и скорость роста детей. Для удобства сравнения индивидуального показателя с возрастным нормативом определялся «коэффициент стандартного отклонения» или SDS роста (standard deviation score) у каждого пациента. SDS роста вычисляется по формуле: $SDS \text{ роста} = (x - X)/SD$, где x – рост ребёнка, X – средний рост для данного пола и хронологического возраста, SD – стандартное отклонение для данного пола, возраста (можно найти в справочной литературе).

Наиболее наглядный критерий оценки ростовой активности – скорость роста ребёнка, поэтому её величина изучалась у всех детей. Скорость роста можно рассчитать по формуле: $\text{скорость роста (см/год)} = (\text{рост}_2 - \text{рост}_1)/(\text{хронологический возраст}_2 - \text{хронологический возраст}_1)$.

Скорость роста пациента сравнивалась с нормативами скорости роста для данного хронологического возраста и пола, т.е. вычислялся SDS скорости роста. Последний определяется по формуле: $SDS \text{ скорости роста} = (y - Y)/SD \text{ скорости роста}$, где y – скорость роста за период между хронологическим возрастом₁ и хронологическим возрастом₂, Y – средняя скорость роста для данного пола и возраста, SD скорости роста для данного пола и возраста.

В условиях эндокринологического отделения дети проходили полное клиническое обследование.

Пальпаторное исследование щитовидной железы проводилось всем детям (n=110) с оценкой степени увеличения по классификации ВОЗ 1994.

Степень 0 – отсутствие зоба

Степень I – размеры долей больше дистальной фаланги большого пальца, зоб пальпируется, но не виден

Степень II – зоб пальпируется и виден на глаз.

Для точного определения тиреоидного объёма выполнялось 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. Объём долей щитовидной железы вычислялся по 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.

Кроме волюмометрии с помощью УЗИ-диагностики мы имели возможность судить о топографии, форме, однородности тканей щитовидной железы.

Оценка заключений эховолюмометрии у детей с задержкой роста проводилась зависимости от площади поверхности тела (нормативы ВОЗ в 1997 г. по F. Delange et al.), которая рассчитывалась по номограмме Графорта, Терри и Рурка по росту и весу.

Исследование тиреоидного статуса проводилось дифференцированно в зависимости от наличия зоба. Детям с нормальным объёмом ($n=55$) исследовались уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина (cT_4), у пациентов со струмой ($n=45$) определение вышеперечисленных показателей тиреоидного статуса было дополнено исследованием уровня свободного трийодтиронина (cT_3).

Кроме того, у детей с зобом ($n=45$) оценка показателей тиреоидного статуса дополнена определением референтных величин последнего (интегральный тиреоидный индекс (ИТИ), индекс периферической конверсии тиреоидных гормонов (ИПК). ИТИ отражает отношение самих гормонов щитовидной железы к их гипофизарному регулятору. Формула его расчёта следующая: $ИТИ = (cT_3 + cT_4) / ТТГ$.

Кроме ИТИ также определялся ИПК, это показатель тканевого превращения тироксина в его более активный метаболит трийодтиронин. ИПК вычисляется по формуле: $ИПК = cT_4 / cT_3$

Для определения уровней ТТГ, cT_3 , cT_4 , антитиреоидных антител (Ат-ТГ, Ат-МФ) был использован метод усиленной люминесценции неизотопной технологии (система «Амерлайт» британской фирмы «Амершам»). Полученные результаты сравнивались с региональными нормативами в соответствующей возрастной группе, разработанными на базе центра лабораторной диагностики г. Екатеринбурга (главный врач д.м.н. Бейкин Я. Б.), (Князев Ю. А. с соавт. 1998).

С целью верификации правильного диагноза в отношении природы нарушений щитовидной железы детям ($n=45$) 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 маркером аутоиммунного процесса в щитовидной железе.

Детям, имеющим структурные нарушения по результатам УЗИ ($n=17$), проводилась также тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия щитовидной железы, благодаря которой были получены материалы для цитологического исследования, которое проводилось врачом-цитологом.

Для оценки полового развития как у мальчиков, так и у девочек использовался метод Таннера.

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.

Изучение физиологической зрелости детей с задержкой физического развития проводилось путём сопоставления паспортного возраста с биологическим. За биологический возраст брался «костный» возраст, определяемый рентгенологически ($n=110$).

Всем детям с грубым дефицитом роста, а также с задержкой «костного» возраста ($n=59$) определялся гормон роста (соматотропный гормон - СТГ) в сыворотке крови методом ИФА с помощью стандартных тест-наборов американской фирмы «DSL». Таким пациентам проводился забор крови на СТГ в ночные часы (после засыпания). Ис-

следование базального уровня гормона роста утром натощак не имеет информативности. С целью исключения гипопизарного нанизма проводилась проба с клофелином ($n=7$).

У девочек ($n=37$) также исследовался половой хроматин для исключения синдрома Шерешевского – Тернера.

Пациентам с грубым нарушением роста и подозрением на микроаденому гипофиза производилась магниторезонансная томография головного мозга ($n=7$) или компьютерная томография гипофиза ($n=10$). Эти исследования проводились после рентгенографии черепа в боковой проекции с прицелом на «турецкое седло», которая выполнялась всем детям ($n=110$).

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

Обсуждение полученных результатов.

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

Установлено, что в жалобах почти у 100% детей превалировал астенический синдром, вторым по частоте был абдоминальный синдром (у 33,6% детей).

Опираясь на результаты анамнестических данных установлено, что 77,3% обследованных детей задерживали темпы физического развития начиная с трёхлетнего возраста и ранее. Кроме того, 13 из 110 обследованных имели условия жизни с факторами социальной депривации.

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 проводилась йодная профилактика (не более 10% обследованных).

Необходимо отметить, что большинство детей (68%) имели неблагоприятные факторы в антенатальном, натальном и постнатальном периодах.

Анализ характера вскармливания на первом году жизни показал, 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%.

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 $-1,4 \pm 0,01$).

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.

Большинство обследованных детей (63,4%) имели высокое число малых аномалий развития (>5), позволяющим сделать вывод о неблагоприятных условиях внутриутробного развития пациентов.

По результатам работы выявлено низкое качество соматического здоровья детей с задержкой роста. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. 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

Частота пальпаторной струмы среди детей в препубертатном возрасте с задержкой физического развития составила 40,1% (45 из 110 обследованных), это выше, чем среди школьников Свердловской области (25 – 30% по данным проводимых нами профилактических осмотров) и соседних регионов (Башкортостан – 38,1%, Пермская область – 29,1%).

Плотность при пальпации щитовидной железы отмечена у 5 детей с зобом, и при углублённом обследовании этих детей подтвердился АИТ.

Таблица 3. 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
7 – 9 лет	5	3	1	2
10 – 12 лет	12	8	9	5

Соотношение по полу у детей: мальчиков с зобом было 27 из 73 обследованных (37%), девочек с зобом – 18 из 37 (48,65%). Выявлена характерная возрастная динамика зоба у детей с задержкой роста: среди пациентов 7 – 9 лет доля имеющих струму составила 11 из 42 обследованных (26,2%), а среди детей 10 – 12 лет – 34 из 68 (50%). Кроме того, распределение пациентов с зобом в зависимости от показателей физического развития дало нам следующие результаты: среди детей с низким ростом доля имеющих зоб составила 17 из 38 (44,7%), а среди контингента с очень низким ростом 28 из 72 обследованных (38,9%).

По результатам оценки заключений эхоловометрии доля детей имеющих зоб составила 36, 4% (40 из 110 обследованных). При сопоставлении результатов заключений УЗИ щитовидной железы с данными её пальпации выявлено, что расхождение в результатах этих двух методов диагностики имело место в 11,1% случаев от числа детей с пальпаторной струмой.

Таблица 4. Колебания объёмов щитовидной железы у детей с пальпаторным зобом в сравнении с нормативами ВОЗ 1997 г. (F. Delange).

Площадь поверхности тела, м ²	Объём щитовидной железы у детей с зобом, мл					
	Средний объём у мальчиков (мл)	n	Верхняя граница на площадь	Средний объём у девочек (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

Интересно отметить, что среди детей с задержкой роста наличие узлового зоба диагностировано у одного пациента. Узел выявлен не только пальпаторно, но и при ультразвуковом исследовании.

Оценивая результаты УЗИ щитовидной железы 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.

По результатам оценки «биологической» зрелости обследованных, которая исследовалась по «костному» возрасту пациентов установлено, что 75,45% детей имели отставание «биологического» возраста.

Таблица 5. 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

Функциональное состояние щитовидной железы исследовалось дифференцированно в зависимости от наличия зоба. Уровень ТТГ выше 3,5 мМЕ/л расценивался как признак гипофункции. По результатам исследования первичный гипотиреоз у детей с нарушением роста выявлен в 9,1% случаев (10 из 110 обследованных). Среди пациентов с гипертиреотропинемией доля имеющих зоб составила 60% (6 из 10).

У остальных детей функциональное состояние щитовидной железы расценивалось как эутиреоидное. У детей с зобом в эутиреозе отмечена тенденция в повышении уровня ТТГ по сравнению с детьми с нормальным объёмом и контрольной группой. Последнее потребовало поиска дополнительных критериев в оценке тиреоидного статуса, в виде определения референтных величин (ИТИ и ИПК). Выявлено, что значения тиреоидных индексов у детей с зобом и задержкой физического развития имели отличия от таковых у детей контрольной группы. Данные по уровням тиреоидных гормонов и индексов представлены в таблице 6.

Таблица 6. Средние уровни тиреоидных гормонов и индексов у детей с задержкой роста и детей контрольной группы.

Группа	Дети с зобом и задержкой физического развития в эутиреозе (n=39) (1)	Дети без зоба с задержкой физического развития в эутиреозе (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
сТ ₃ (пмоль/л)	5,46 ± 0,74		5,9 ± 1,65	5,7 ± 1,75	<0,05
сТ ₄ (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

По результатам комплексной диагностики (УЗИ щитовидной железы, лабораторных тестов, заключения цитологических исследований) установлено, что распространённость аутоиммунного тиреоидита (АИТ) среди детей с задержкой физического развития составила 5,45% (6 из 110 обследованных). Доля АИТ в структуре нетоксического зоба у детей задержкой роста составила 11,1%, т.е. 5 из 45. Такая частота АИТ (11,1%) обусловлена препубертатным возрастом и половым соотношением обследованных детей (73 мальчика и 37 девочек), в то время как, известно, что в пубертате АИТ чаще манифестирует у девочек.

У детей с задержкой роста АИТ характеризовался наличием серопозитивного варианта в 66,6% (4 из 6) и гипотиреоза в 50% случаев (3 из 6). Значения титров антител к тиреоидной пероксидазе у последних превышали нормативы в 3 – 6 раз.

Выявленные морфо-функциональные нарушения щитовидной железы в 45,45% случаев (n=50), отмечены как наиболее частая патология у детей с нарушением роста. В данное число входят 45 детей с диффузным нетоксическим зобом, один случай узлового зоба, трое детей без струмы, но с гипотиреозом, и один пациент с гипертиреотропинемией на фоне АИТ и нормального объёма щитовидной железы.

Найденные изменения в уровнях тиреоидных индексов у детей с дефицитом роста позволили судить о негативном влиянии начальных нарушений тиреоидного гомеостаза на процессы роста.

Интересно 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%), преимущественно в возрасте 10 – 12 лет.

Определён высокий процент частоты зоба у детей с сочетанной задержкой физического и полового развития. Струма диагностирована у 55,2% мальчиков и 70,5% девочек с сочетанной задержкой. Уровни референтных величин у последних указывали на относительное снижение тиреоидной функции. Данные по уровням референтных величин детей сочетанной задержкой роста и физического развития представлены в таблице 7.

Таблица 7. 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 ± 0,5	2,9 ± 0,1	13,6 ± 0,6	2,75 ± 0,3	<0,01 —
Девочки с зобом, задержкой физического и полового развития 10 – 12 лет (n = 10)	9,2 ± 0,4	3,02 ± 0,5	13,6 ± 0,6	2,75 ± 0,3	<0,02 —
Мальчики с зобом и сочетанной задержкой физического и полового развития (n = 14)	10,2 ± 0,8	2,97 ± 0,3	13,6 ± 0,6	2,75 ± 0,3	<0,01 —

Оценка уровней репродуктивных гормонов у таких детей позволила выявить существенное снижение уровня ЛГ у девочек в обеих возрастных группах (7 – 9 лет и 10 – 12 лет). Средний уровень ЛГ у 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), что, опираясь на научные исследования, даёт возможность доказать инфантильность гипофизарно-репродуктивной сферы у данного контингента детей. У мальчиков 10 – 12 лет с сочетанной задержкой физического и полового развития также выявлена тенденция в снижении уровня ЛГ ($0,85 \pm 0,7$ мМЕ/л), тогда как возрастная норма колеблется в пределах 1,0 – 2,8 мМЕ/л.

Отмечено отличие частоты зоба и среднего уровня ТТГ у детей в зависимости от степени задержки роста. Пальпаторная струма диагностирована у 38,8% пациентов с очень низким ростом ($n=72$) и у 44,8% с низким ростом ($n=38$). У этих детей средний уровень ТТГ был выше, чем в группе с очень низким ростом ($2,67 \pm 0,53$ и $2,09 \pm 0,1$ мМЕ/л соответственно).

Кроме того, найдена зависимость в распространённости зоба от степени задержки «костного» возраста у детей с выраженным дефицитом роста ($n=72$). Они разделены на группы в зависимости от степени отставания «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. 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).

Уровень гормона роста исследовался у детей с выраженным дефицитом роста и задержкой «биологической» зрелости ($n=59$).

Таблица 8. Средние уровни гормона роста у детей с очень низким ростом

Группа детей	Дети с задержкой «биологической» зрелости более двух лет ($n=38$)	Дети с задержкой «биологической» зрелости менее двух лет ($n=21$)	Р
Уровень СТГ после засыпания (нг/мл)	$5,4 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,8$	$<0,01$

Задержка темпов роста с раннего возраста отмечалась в 73,7% случаев у тех, кто имел отставание «костного» возраста более двух лет ($n=38$). Среди детей, чей дефицит биологической зрелости не превышал двух лет ($n=21$), «раннее» замедление темпов роста отмечено в 33% (7 из 21). У большинства детей этой группы сроки замедления темпов роста колебались в течении последних 4 – 5 лет.

Анализируя вышеизложенные результаты, следует предположить, что у детей с низким физическим развитием наибольшее негативное влияние на темпы роста оказывает зоб, 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 установлена структура эндокринной патологии. На первом месте по частоте отмечены морфофункциональные 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 детей задержка роста связана с социальной депривацией.

Учитывая высокую частоту и различную степень изменений тиреоидного гомеостаза у обследованных, его коррекцию проводили дифференцированно. Детям со струмой в эутиреоидном состоянии ($n=39$) назначался «Калия Йодид 200» немецкой фирмы Berlin – Chemie в дозировке 100 – 200 мкг/сутки в зависимости от возраста ребёнка. При контрольном обследовании детей в динамике ($n=28$) получены данные, свидетельствующие 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 возросла до $5,4 \pm 0,5$ см/год ($p<0,02$). У большинства детей (23 из 28) снизился объём щитовидной железы, а у 5 детей его величина осталась на прежнем уровне. При улучшении показателей физического развития в динамике стабильный тиреоидный объём следует рассматривать, как позитивный эффект от проводимого лечения (при использовании нормативов ВОЗ 1997 г. на площадь поверхности тела).

Таблица 9. Значения тиреоидных объёмов у детей с диффузным зобом и задержкой роста в динамике на фоне применения «Калия Йодида - 200».

Пол	Девочки				Мальчики			
Площадь поверхности тела (м ²)	0,8	0,9	1,0	1,1	0,8	0,9	1,0	1,1
Величина верхнего значения нормы объёма щитовидной железы 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) (1)	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) (2)	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 (1:2)		<0,05	<0,02	<0,02		<0,05	<0,02	<0,05

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 ($n=6$).

Таблица 10. 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)	$2,2 \pm 0,12$	$1,72 \pm 0,2$	$1,63 \pm 0,62$	<0,05
cT ₃ (пмоль/л)	$5,46 \pm 0,74$	$5,48 \pm 0,5$	$5,9 \pm 1,65$	
cT ₄ (пмоль/л)	$15,72 \pm 2,4$	$16,4 \pm 1,4$	$16,25 \pm 3,75$	
ИТИ	$9,58 \pm 1,4$	$12,72 \pm 0,18$	$13,6 \pm 0,6$	<0,02
ИПК	$2,88 \pm 0,8$	$2,99 \pm 0,35$	$2,75 \pm 0,3$	

Детям с гипопункцией щитовидной железы и аутоиммунным тиреоидитом ($n=14$) нами назначался «L-тироксин 100» в суточной дозе 100 мкг/м² площади поверхности тела. В динамике обследовано 11 пациентов. Возрастной состав детей: 7 – 9 лет – 5

пациентов, 10 – 12 лет – 6 пациентов. Скорость роста на фоне заместительной терапии увеличилась до $8,2 \pm 1,0$ см/год, когда исходно (до начала лечения) последняя равнялась $3,2 \pm 0,6$ см/год. Динамика уровней тиреоидных гормонов имела отчётливую положительную тенденцию уже через 3 – 4 месяца от начала лечения у половины повторно обследованных детей. Через 6 месяцев тиреоидная функция была компенсирована у всех детей. Интересно отметить, что у большинства детей в возрасте 10 – 12 лет ($n=6$) выявлены признаки вступления индивида в пубертат и соответствующие уровни гонадотропных гормонов.

Проведена оценка динамики роста у пациентов без нарушения тиреоидного гомеостаза и других эндокринопатий, но с неблагоприятным соматическим фоном. Таким детям ($n=20$) с профилактической целью назначался «*Калия Иодид 200*» и поливитаминные препараты. Через 6 и 12 месяцев получены данные, свидетельствующие о улучшении темпов роста у большинства детей. У 14 из 20 обследованных средняя величина скорости роста увеличилась с $3,5 \pm 0,5$ до $5,2 \pm 0,3$ см/год ($p<0,01$), а у половины были отмечены признаки начала пубертата.

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 ко-

торой синдром Шерешевского-Тернера, синдрома Ларона, гипопизарный 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 мальчиков 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 гипопиза при отставании в физическом развитии у детей 7 –15 лет. – Сборник научных трудов. – Екатеринбург, 1999 – с. 33 - 34./ соавт. Санникова Н.Е., Королёва Н.П.
2. Роль нарушений функции щитовидной железы при оценке здоровья детей. – Материалы Конгресса педиатров России «Здоровый ребёнок» – М. 1999
3. Место препаратов «Калия Йодид 200», «L-тироксин 100» в комплексной реабилитации детей с задержкой роста. // Вестник Уральской государственной медицинской академии. Вып. 12.- Екатеринбург 2001./ соавт. Санникова Н.Е., Мажура Н.В.
4. Особенности здоровья и развития детей в йоддефицитном регионе. Актуальные проблемы перинатологии. Вып. 12. – М. 2001./ Соавт. Санникова Н.Е., Шаламова И.М., Вахлова И.В., Бородулина Т.В. и др.

Список сокращений.

ТТГ – тиреотропный гормон
сТ₃ – свободный трийодтиронин
сТ₄ – 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
SDS роста или скорости роста – (standard deviation score) коэффициент стандартного отклонения роста или скорости роста