

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник,
М.В. Матвеева, О.П. Лейман**

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

учебное пособие

Томск
Издательство СибГМУ
2019

УДК 616.44-053.2/.6(075.8)

ББК 57.334.151я73

3 125

Заболевания щитовидной железы у детей и подростков: учебное пособие / Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник, М.В. Матвеева, О.П. Лейман. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2019. – 97 с.

В учебном пособии представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинике, семиотике, диагностике, дифференциальной диагностике, специальных методах исследования, лечении и профилактике заболеваний щитовидной железы в детском и подростковом возрасте.

Пособие предназначено для студентов, ординаторов, преподавателей, врачей – педиатров, эндокринологов.

Издание подготовлено в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования для студентов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программам специалитета по специальностям: 06.01.03 (040200) – Педиатрия; 06.01.01 (040100) – Лечебное дело.

УДК 616.44-053.2/.6(075.8)

ББК 57.334.151я73

Рецензенты:

Агеева Т.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Желев В.А. – доктор медицинских наук, профессор, декан педиатрического факультета, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Утверждено и рекомендовано к печати Учебно-методической комиссией лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ (протокол № 3 от 26 июня 2018г.).

© Издательство СибГМУ, 2019

© Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник,

М.В. Матвеева, О.П. Лейман, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ЙОДДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ).....	6
<i>Эпидемиология йоддефицитных заболеваний</i>	<i>6</i>
<i>Роль йода в организме</i>	<i>7</i>
<i>Синтез тиреоидных гормонов.....</i>	<i>8</i>
<i>Проявления йодного дефицита.....</i>	<i>12</i>
<i>Оценка степени тяжести йодного дефицита.....</i>	<i>14</i>
<i>Эндемический зоб</i>	<i>16</i>
<i>Вопросы для самоконтроля</i>	<i>24</i>
<i>Ситуационные задачи</i>	<i>25</i>
ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ	26
<i>Этиология и распространенность</i>	<i>26</i>
<i>Патогенез</i>	<i>29</i>
<i>Клиника.....</i>	<i>30</i>
<i>Диагностика</i>	<i>35</i>
<i>Дифференциальная диагностика</i>	<i>42</i>
<i>Лечение и диспансеризация.....</i>	<i>44</i>
<i>Вопросы для самоконтроля.....</i>	<i>46</i>
<i>Ситуационные задачи</i>	<i>47</i>
ДИФFUЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ.....	49
<i>Этиология. Патогенез.....</i>	<i>49</i>
<i>Классификация</i>	<i>53</i>
<i>Клинические особенности течения.....</i>	<i>54</i>
<i>Диагностические и патогенетические аспекты</i>	<i>58</i>
<i>Дифференциальная диагностика</i>	<i>60</i>
<i>Лечение</i>	<i>62</i>
<i>Вопросы для самоконтроля</i>	<i>71</i>
<i>Ситуационные задачи</i>	<i>71</i>

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ	73
<i>Этиопатогенетические аспекты</i>	73
<i>Клиническая картина, диагностика и характеристика</i>	74
<i>Терапевтические возможности ведения пациентов</i>	76
<i>Вопросы для самоконтроля</i>	77
<i>Ситуационные задачи</i>	77
АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ	79
<i>Этиология и патогенез развития</i>	79
<i>Клиническая характеристика течения</i>	81
<i>Лечение</i>	84
<i>Диспансеризация</i>	85
<i>Вопросы для самоконтроля</i>	86
<i>Ситуационные задачи</i>	86
ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	94
ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА	95
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	96

ВВЕДЕНИЕ

В учебном пособии представлена актуальная информация о патологии щитовидной железы, ее распространенности, патогенезе, этиологии и клинических особенностях в детском и подростковом возрастах. Широко освещена клиническая картина, диагностические методы, принципы дифференциальной диагностики и принципы лечения каждой отдельно взятой нозологии.

В издании приводятся рисунки, схемы, таблицы, что облегчает восприятие информации и делает ее более понятной. Пособие содержит ситуационные клинические задачи для более полного усвоения полученных знаний.

В связи с быстрым развитием молекулярной химии, биологии, детской эндокринологии и педиатрии, появилась необходимость освящения тем, актуальных для врачей этих специальностей. Пособие решает эту проблему и дает возможность освежения и углубления знаний в области тиреологии.

ЙОДДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ)

Эпидемиология йоддефицитных заболеваний

Заболевания щитовидной железы в настоящее время по распространенности занимают первое место в эндокринной патологии и выявляются примерно у 10–12% населения планеты.

В 1846 г. впервые была выдвинута гипотеза о появлении зоба вследствие недостатка йода, однако в научных кругах ей не придали должного значения. В 1896 г. немецкий биохимик Ойген Бауман установил присутствие микроэлемента йода в ткани щитовидной железы. Кроме того, он успешно использовал экстракты щитовидных желез различных животных для лечения зоба и кретинизма у человека. Таким образом, гипотеза о взаимосвязи между недостаточным содержанием йода в щитовидной железе и появлением зоба и соответственно между появлением зоба и умственными способностями человека была подкреплена экспериментально.

В 1915 г. швейцарский врач Ханцигер предложил йодированную соль как метод профилактики зоба. В 1916–1920 гг. Марин и Кимбалл проводили йодную профилактику в штате Огайо (США). С начала 1934 г. по инициативе нашего соотечественника О.В. Николаева йодная профилактика была активно внедрена в Кабардино-Балкарской республике, что позволило ликвидировать зобную эпидемию в регионе.

Термин «йоддефицитные заболевания» (ЙДЗ) в настоящее время используется для обозначения всех неблагоприятных влияний дефицита йода на рост и развитие организма, которые можно предотвратить путем йодной профилактики (ВОЗ, 2001 г.). Практически треть населения мира проживает в регионах йодного дефицита. В тех из них, где потребление йода меньше 50 мкг в сутки, зоб, как правило, имеет эндемическое распространение, а если оно оказывается меньше 25 мкг – могут встречаться случаи йоддефицитного гипотиреоза. В регионах тяжелого йодного дефицита распространенность зоба может превышать 80%.

Исследования, проведенные в последнее десятилетие XX века, показали, что в Российской Федерации практически не существует территорий без дефицита йода. Это в первую очередь связано с прекращением в 70-е годы существовавшей системы профилактики ЙДЗ, основанной на массовом использовании йодированной соли, а также с дефицитом йода в питании. Природно-обусловленный дефицит йода в биосфере формирует одну из главных экологических проблем в России, угрозой которой заключается в снижении интеллектуальных способностей населения, замедлении физиологического течения многих метаболических процессов, нормального роста и развития, нарушении репродуктивных функций.

По расчетам Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) на 2016 год ЙДС в России страдают более 20 млн. человек. В октябре 2016 года стартовала Всероссийская акция по профилактике ЙДЗ «СОЛЬ + ЙОД: IQ СБЕРЕЖЕТ», организованная ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Всероссийским общественным движением «Волонтеры-медики», Российской ассоциацией эндокринологов. Данная акция была призвана привлечь внимание жителей страны к ЙДС, повысить уровень информированности населения о росте заболеваемости, последствиях указанной патологии и мерах профилактики, сформировать у граждан осознанную необходимость в сбалансированном употреблении йодированной соли и продуктов, богатых йодом, информирование населения об отсутствии закона об обязательном йодировании соли на производствах России.

Роль йода в организме

Значение йода для человека определяется тем, что этот микроэлемент является основным структурным компонентом гормонов щитовидной железы (ЩЖ) – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3).

Для нормального роста и развития нервной системы в младенческом и детском возрасте необходим адекватный уровень тиреоидных гормонов в организме, который зависит от уровня йода. В организме человека он находится в небольшом количестве (15–20 мг), а потребность в нем составляет всего 100–150 мкг. Йод относится к галогенам и эссенциальным микроэлементам и рассеян по всем объектам биосферы, лито- и атмосферы. В организме человека йод накапливается от 20 до 50 мг, в том числе в мышцах около 10–25 мг,

в щитовидной железе 6–15 мг. В природе йод находится в различных соединениях – органических и неорганических. Пул неорганического йода всасывается и находится в соединении с тиреоидными гормонами. ЩЖ усваивает только неорганический йод. Значительная часть йода представлена йодидами и йодатами. Основными химическими свойствами йода являются высокая химическая активность, летучесть и способность к перемене валентности. Выделяется йод из организма через почки (до 80%), молочные, слюнные и потовые железы, частично с желчью и калом. В организме здорового человека содержится около 15–20 мг йода, из которых 70–80% находятся в ЩЖ. Потребление йода на протяжении жизни обычно не превышает 5 г. В течение суток ЩЖ поглощает около 60 мкг йодида для поддержания адекватной продукции тиреоидных гормонов. За сутки щитовидная железа секретирует 90–110 мкг Т4 и 5–10 мкг Т3.

В пубертатный период, несмотря на повышенную потребность подростков в тиреоидных гормонах и усиленное поглощение йода ЩЖ, выделение йода с мочой также повышается, что приводит к относительному дефициту этого микроэлемента, даже в условиях его нормального поступления извне. У девочек экскреция йода достоверно превышает таковую у мальчиков в среднем на 10%. Предположительные объяснения сводятся к специфическому действию эстрогенов на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему или более частым у лиц женского пола врожденным дефектам тиреоидного гормоногенеза, ведущим к снижению поглощения и (или) органификации йода. Относительный недостаток йода в организме может быть следствием нарушения его всасывания при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (например, при хронической диарее). Определенные пищевые ограничения также могут нарушить баланс йода в организме. Показано, что экскреция йода на обычной диете составляет 104,7 мкг/л, на разгрузочной диете у лиц с ожирением 63,2 мкг/л, на высококалорийной – 145 мкг/л, на фоне гепатопротекторной диеты – 96,8 мкг/л, на фоне противоязвенной диеты – 76,4 мкг/л.

Синтез тиреоидных гормонов

Адекватное поступление йода в организм является необходимым этапом физиологического синтеза и секреции тиреоидных

гормонов (табл. 1). Йод поступает в организм в основном с пищевыми продуктами растительного и животного происхождения, и лишь в небольшом количестве с водой и воздухом. В щитовидную железу йод транспортируется только в неорганической форме при участии йодид-натриевого симпортера и аденозинтрифосфата. Поступление ионов йода требует определенных энергозатрат, так как концентрация йода в ЩЖ в 30–40 раз выше, чем в крови. Активный транспорт йода в щитовидную железу регулируется потребностью организма в йоде.

Таблица 1

Фазы синтеза гормонов щитовидной железы

-
1. Фаза йодирования – поступление йода в клетки фолликула.
 2. Фаза органификации – окисление элементарного йода, связывание тирозина, образование 3-монойодтирозина (ЗМИТ) и 3,5 дийодтирозина (3,5 ДИТ).
 3. Фаза конденсации – связывание молекул ДИТ и МИТ с образованием биологически активных Т4 и Т3.
 4. Фаза резорбции – расщепление тиреоглобулина в фаголизосомах.
 5. Фаза высвобождения – секреция гормонов в кровь.
-

Всосавшийся из кишечника йод в виде йодидов достигает посредством кровеносного русла ЩЖ и активно проникает через базальную мембрану в фолликулярные клетки. После окисления йодидов в элементарный йод происходит органическое связывание молекулярного йода с тиреоглобулином, и в свободной форме остается всего 1–2% йода. Процесс органификации йода происходит с апикальной части тиреоцитов. Именно там осуществляется органическое связывание йода с последовательным образованием монойодтирозина и дийодтирозина. В результате окислительной конденсации двух молекул монойодтирозина и дийодтирозина, потери одной аланиновой цепи образуется трийодтиронин. Образовавшиеся гормоны накапливаются внутри фолликула в виде коллоида. Секреция тиреоидных гормонов начинается с резорбции коллоида под влиянием протеолитических ферментов. В результате протеолиза освобождаются монойодтирозин и дийодтирозин, а также Т4, Т3. Монойодтирозин и дийодтирозин подвергаются обратному депонированию, и высвобождающийся в результате этого йод вновь используется в синтезе тиреоидных гормонов. Таким образом, особое

биологическое значение йода заключается в том, что он является стержнем синтеза и составной частью молекул гормонов ЩЖ – Т3 и Т4 (рис. 1).

Потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния организма. В период полового созревания, во время беременности и лактации потребность в йоде повышается.

Развитие гипоталамо-гипофизарного контроля функции ЩЖ у человека происходит в период между 20-й и 30-й неделями антенатальной жизни. В основе регуляции секреции тиреотропного гормона (ТТГ) лежит механизм отрицательной и положительной обратной связи: высокие концентрации свободных Т4 и Т3 – ингибируют, а низкие – стимулируют выброс ТТГ. Необходимо помнить, что в аденогипофизе дейодирование Т4 с образованием Т3 идет значительно более интенсивно, чем в периферических тканях. Поэтому уровень ТТГ, определяемый в крови, не претерпевает мгновенных изменений при назначении того или иного лекарственного препарата. На поверхности мембран тиреоцитов присутствуют специфические для ТТГ рецепторы. Под действием ТТГ образуется циклический моноаминофосфат, запускающий каскад формирования ряда белковых субстратов, что приводит к реализации биологического эффекта ТТГ – синтезу гормонов ЩЖ.

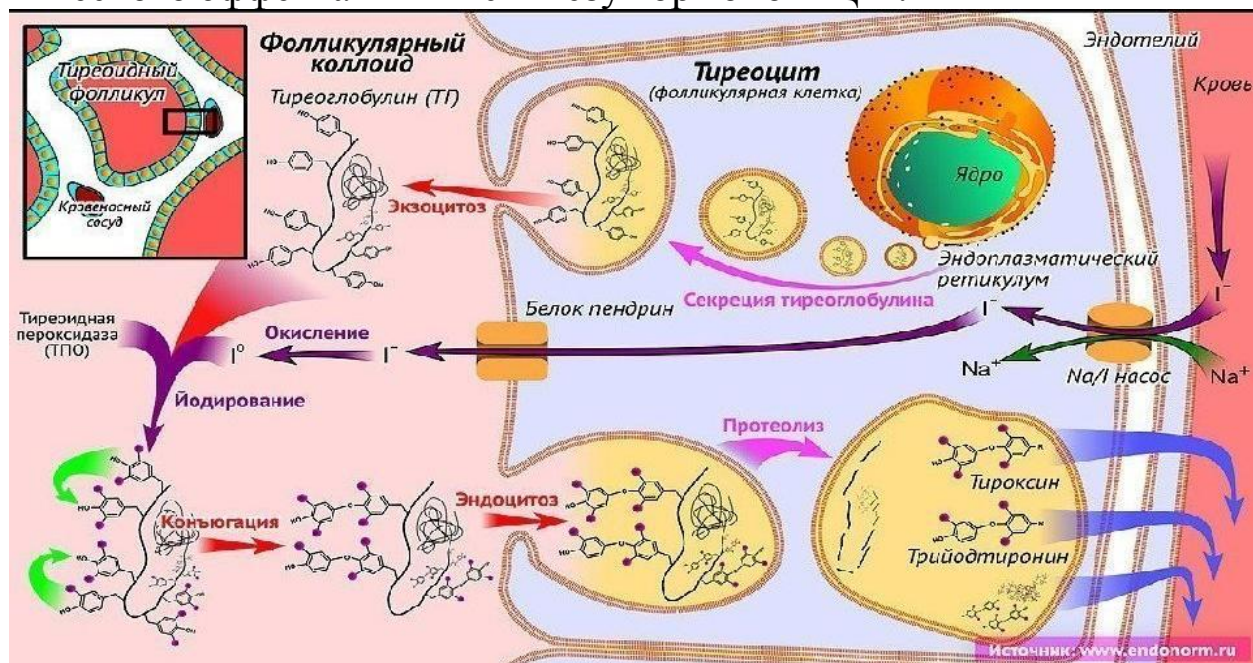


Рис. 1. Биосинтез тиреоидных гормонов

Принцип обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе лежит в основе исследования функционального состояния ЩЖ для коррекции терапии (рис. 2).

Йодная недостаточность приводит к гиперсекреции ТТГ. Помимо центральных, гипоталамо-гипофизарных механизмов регуляции функции щитовидной железы, существует периферическая регуляторная система, влияющая на секрецию тиреоидных гормонов. Основная роль в этой системе принадлежит тиреостимулирующим иммуноглобулинам. Действие иммуноглобулинов заключается в увеличении поглощения йода ЩЖ, ускорении высвобождения тиреоидных гормонов и индукции гистологических изменений в ткани ЩЖ, неотличимых от действия ТТГ. Концентрация Т4 и Т3 в крови являются критериями гормонопродуцирующей функции щитовидной железы. Радиоиммунологический метод позволяет определять общий Т4 и общий Т3, но практически, – это неактивная доля тиреоидных гормонов.

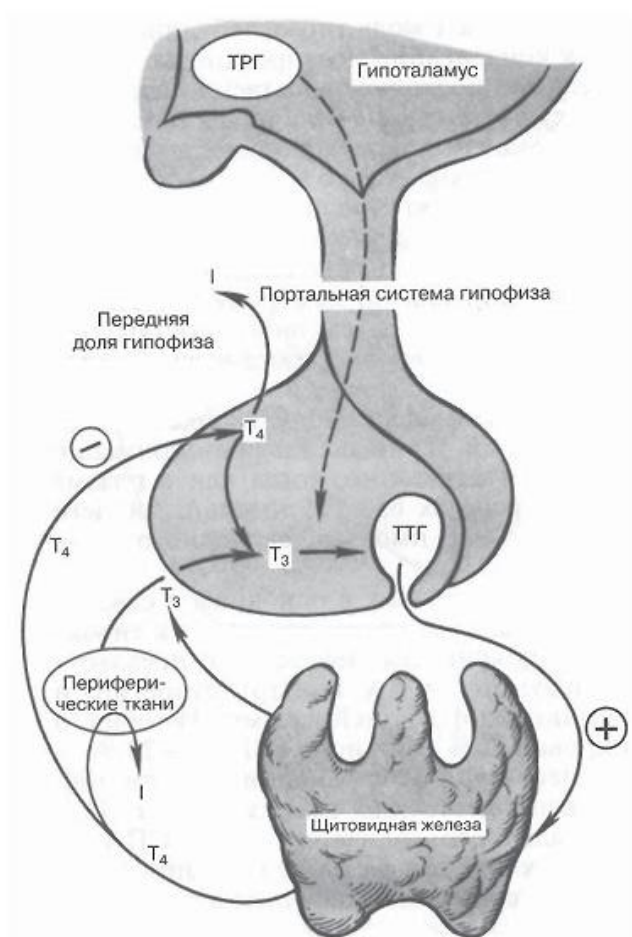


Рис. 2. Регуляция тиреоидных гормонов

В настоящее время определение свободных фракций тиреоидных гормонов является основным в алгоритме оценки функции ЩЖ. Хотя на долю свободного Т4 приходится всего 0,03%, а на до-

лю свободного Т3 – 0,3%, именно эти фракции обеспечивают весь спектр их метаболической и биологической активности (рис. 3).

Свободный Т4 более достоверно характеризует тиреоидную гормон-продуцирующую функцию, чем Т3, так как Т4 продуцируется только ЩЖ, а основная доля Т3 (80%) образуется на периферии в результате дейодирования Т4 и лишь 20% продуцируется самой железой. При нормально функционирующей ЩЖ механизмы, осуществляющие регуляцию ее функции, взаимодействуют таким образом, что содержание Т4 не зависит от концентрации связывающих белков и составляет 11–25 пг/мл. Именно это позволяет использовать определение Т4 в качестве наиболее адекватного и прямого маркера в оценке гормональной функции ЩЖ.

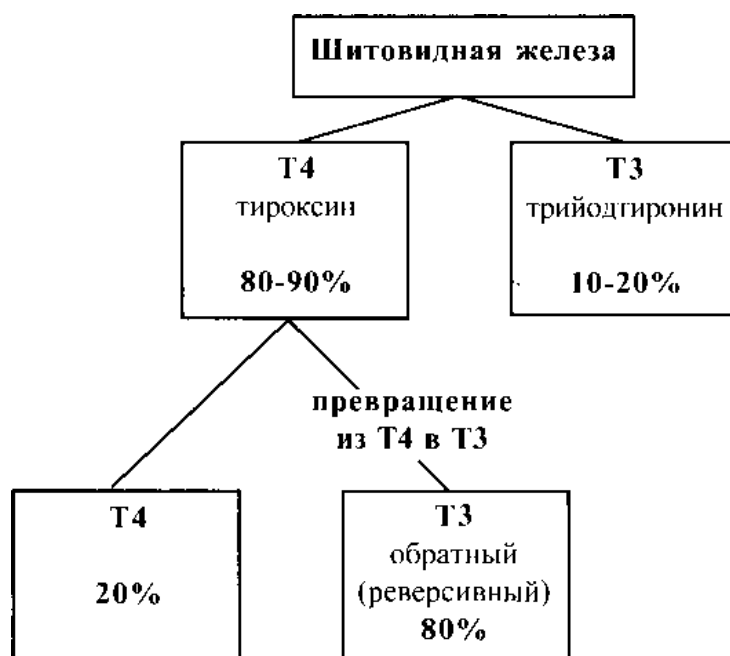


Рис. 3. Процентное распределение гормонов щитовидной железы

Проявления йодного дефицита

Чаще всего дефицит йода встречается как стабильный природный феномен, наиболее характерный для высокогорья и равнинных территорий. Зоб является первым клиническим синдромом йодного дефицита, но далеко не единственным. Особенностью ЙДЗ является то, что данной патологией чаще страдают дети, подростки, беременные женщины, что определяет особую медико-социальную значимость этой патологии. Дети значительно более чувствительны к недостатку йода, чем взрослые, поэтому общепринятые критерии оценки йоддефицита основаны на данных обследования детей

школьного возраста и новорожденных. Доказано существование обратной связи между объемом ЩЖ у детей и экскрецией йода; развитие зоба наблюдается, когда содержание йода в моче оказывается ниже критического уровня – 100 мкг/л. Чем младше ребенок, тем тяжелее последствия йоддефицита.

Спектр проявлений йодного дефицита в различные возрастные периоды представлен в таблице 2.

Таблица 2

Проявления йодного дефицита в различные периоды жизни

Внутриутробный период	<ul style="list-style-type: none"> ● Аборты ● Мертворождение ● Врожденные аномалии ● Повышение перинатальной смертности ● Повышение детской смертности ● Неврологический кретинизм: <ul style="list-style-type: none"> ○ умственная отсталость ○ глухонемота ○ косоглазие ● Микседематозный кретинизм (гипотиреоз, карликовость): <ul style="list-style-type: none"> ○ умственная отсталость ○ низкорослость ○ гипотиреоз ● Психомоторные нарушения
Неонатальный (новорожденные)	<ul style="list-style-type: none"> ● Врожденный гипотиреоз ● Врожденный зоб
Детский и подростковый возраст	<ul style="list-style-type: none"> ● Зоб ● Задержка умственного и физического развития ● Гипотиреоз
Взрослые	<ul style="list-style-type: none"> ● Зоб и его осложнения ● Гипотиреоз ● Умственные нарушения ● Репродуктивные нарушения ● Риск развития ребенка с эндемическим кретинизмом ● Индуцированный тиреотоксикоз ● Анемия беременных
Все возрасты	<ul style="list-style-type: none"> ● Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах ● Нарушения когнитивной функции ● Вторичная иммунологическая недостаточность ● Повышена частота хронической соматической патологии

Как видно из таблицы 2 спектр йододефицитных состояний широк и зависит от периода жизни, в котором недостаток йода воздействует на организм. Наличие недостаточности йода во время беременности, а значит и в период эмбрионального развития, способствует высокой перинатальной и младенческой смертности, частоте спонтанных аборт, врожденным порокам развития, врожденному гипотиреозу.

В детском и подростковом возрасте дефицит йода способствует увеличению ЩЖ с нарушением, чаще всего задержкой физического, умственного и полового развития. Во взрослом периоде недостаток йода также вызывает увеличение ЩЖ разной степени, снижение умственной и физической работоспособности, симптоматику субклинического или врожденного гипотиреоза, нарушение репродуктивной функции (невынашивание, преждевременные роды, бесплодие). В регионах с выраженным дефицитом йода значительно повышена перинатальная смертность, мертворождения, частота врожденных пороков развития.

Оценка степени тяжести йодного дефицита

Степень выраженности йодного дефицита определяется частотой увеличения ЩЖ у школьников, уровнем экскреции йода с мочой и встречаемости повышенного уровня ТТГ при неонатальном скрининге (табл. 3).

Таблица 3

Эпидемиологические критерии оценки степени тяжести йодного дефицита

Критерии степени тяжести ЙДЗ	Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота зоба (пальпация), (%)	5,0–19,9	20,0–29,9	>30
Средняя концентрация йода в моче (мкг/л)	60–120	25–60	<25
ТТГ новорожденных более 5 мЕд/л, (%)	3,0–19,9	20,0–39,9	>40

Пальпация щитовидной железы является наиболее доступным методом оценки размеров данной железы, но не специфичным, так как основывается на субъективных данных. С 1994 г. в мире по рекомендации ВОЗ используется следующая классификация размеров зоба (табл. 4).

Классификация размеров зоба по ВОЗ

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца кисти обследуемого)
1	Зоб не виден (железа пальпируется, размеры каждой доли больше дистальной фаланги большого пальца кисти обследуемого)
2	Зоб четко виден при нормальном положении шеи и пальпируется

Для более точного определения размеров ЩЖ показано проведение ультразвукового исследования. Объем каждой доли рассчитывается путем умножения ширины (ш), длины (д) и толщины (т) на коэффициент поправки на эллипсоидность – 0,479.

Объем ЩЖ мл (см³) = (ШП х ДП х ТП) х 0,479 + (ШЛ х ДЛ х ТЛ) х 0,479

У детей расчет проводится относительно площади поверхности тела (ППТ) (табл. 5).

Площадь поверхности тела определяется по формуле:

ППТ (м²) = В^{0,425} х Р^{0,725} х 71,84 х 10⁻⁴, где В – масса тела в кг, Р – рост в см

Таблица 5

Нормативы площади поверхности тела у девочек и мальчиков

Площадь поверхности тела (кв. м)	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Мальчики	4,7	5,3	6,0	7,0	8,0	9,3	10,7	12,2	14,0	15,8
Девочки	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6

При начальной степени (1-я степень по ВОЗ) увеличения ЩЖ, зоб констатируется только тогда, когда объем превышает 97 перцентиль для данного возраста (табл. 6).

Содержание йода в моче является количественным прямым показателем йодной обеспеченности, однако из-за высоких индивидуальных колебаний уровня йода в моче, этот метод нельзя использовать для оценки величины потребления йода у отдельного человека.

Для оценки степени выраженности йодного дефицита используют среднюю величину концентрации йода в моче – медиану, относительно которой ряд распределения делится на две половины: в обе стороны от медианы располагается одинаковое число значений вариационного ряда.

Таблица 6

*Верхний предел нормативных значений (97 перцентиль)
объема (мл) щитовидной железы у детей*

Возраст (лет)	Мальчики	Девочки
6	5,4	4,9
7	5,7	6,3
8	6,1	6,7
9	6,8	8,0
10	7,8	9,3
11	9,0	9,8
12	10,4	11,7
13	12,0	13,8
14	13,9	14,9
15	16,0	15,6

При определении степени выраженности йодного дефицита необходимо учитывать не только показатели медианы, но и частотное распределение концентрации йода в моче, которое оценивает процентное соотношение проб, имеющих концентрацию йода в следующем диапазоне: до 20 мкг/л (тяжелая степень), от 20 до 49 мкг/л (средняя степень), от 50 до 99 мкг/л (легкая степень) и выше 100 мкг/л (йодный дефицит отсутствует). Это позволяет выявить особенности обеспечения йодом в отдельных регионах.

ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ

Этиология

Самым распространенным проявлением йодной недостаточности является зоб. Наиболее частыми причинами формирования зоба являются:

- недостаточное поступление йода в организм вследствие его низкого содержания в продуктах питания (воде);
- нарушение всасывания йода в желудочно-кишечном тракте и усвоения йода ЩЖ;
- генетические дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов;
- дефицит в окружающей среде и продуктах питания цинка, брома, меди, кобальта, молибдена, селена и избыток кальция, фтора, хрома, марганца;
- наличие в окружающей среде «зобогенных» факторов, способных воздействовать на морфологию щитовидной железы.

Эндемический зоб – это диффузное увеличение ЩЖ, встречающееся в популяции более чем у 5% детей младшего и среднего школьного возраста. Обусловлен дефицитом поступления в организм йода или другими зобогенными факторами.

Дефицит йода может определенное время не иметь внешне выраженного характера, поэтому и получил название «скрытый голод». Актуальность проблемы обусловлена с одной стороны значительной распространенностью эндемического зоба, с другой – неблагоприятным влиянием зоба на состояние здоровья. Эндемический зоб является предрасполагающим фактором для развития многих заболеваний щитовидной железы, в том числе узловых форм, а также увеличивает частоту врожденного гипотиреоза. На фоне зоба повышается уровень большинства социально-значимых болезней. Вероятность формирования хронических заболеваний при зобе 1 степени повышается на 24%, при 2 степени – на 45%. Исследования последних лет доказали, что хроническая йодная недостаточность воздействует на Т-систему иммунитета и может способствовать появлению антител к различным фрагментам собственной щитовидной железы. Диффузный эндемический зоб – наиболее часто встречающаяся форма тиреоидной патологии у детей, и особенно у подростков. Наибольшая частота эндемического зоба у подростков, по сравнению с другими возрастными группами, связана с повышенными требованиями к уровню тиреоидного гормоногенеза в этом возрасте, что обусловлено следующими причинами:

1. Повышенной потребностью организма в тиреоидных гормонах в период интенсивного роста и полового созревания.
2. Особенности йодного обмена в этом возрасте: усилением поглощения йода щитовидной железой, повышением выделения йода с мочой, снижением концентрации йода в плазме в силу перечисленных причин, что приводит к относительной йодной недостаточности даже при нормальном поступлении йода извне.

Патогенез

Хронический дефицит йода обуславливает затруднения образования тиреоидных гормонов. В процессе адаптации организма к недостаточному поступлению йода происходит увеличение массы ЩЖ (компенсаторная гиперплазия). Недостаточная выработка тироксина стимулирует секрецию ТТГ, который является мощным

стимулирующим фактором и приводит к росту объема и массы щитовидной железы. Вначале эта реакция носит компенсаторный характер и не сопровождается развитием зоба. Переключение синтеза гормонов щитовидной железы с Т4 на более активный Т3 позволяет организму поддерживать клинически эутиреоидное состояние. Однако последствия йодного дефицита не ограничивают развитие зоба, чаще всего с годами происходит формирование более или менее выраженного снижения функции – гипотиреоза. Нужно отметить, что в детском и подростковом возрасте клинически выраженные формы заболевания встречаются редко. Однако при гормональном обследовании выявляются признаки субклинического гипотиреоза: наблюдается тенденция к снижению уровня Т4 и некоторому повышению ТТГ и Т3.

Таким образом, хронический дефицит йода вызывает: хроническую гиперстимуляцию щитовидной железы; относительную гипотироксинемия (Т4 – в норме или незначительно снижен); развитие явного или субклинического гипотиреоза.

Клиника

При клиническом объективном обследовании дети с эндемическим зобом имеют более низкие показатели физического и полового развития, чаще характеризуются низкой успеваемостью в школе. Отмечается сухость кожи, слизистых, выпадение волос, запаздывает смена зубов, дети могут предъявлять жалобы на ухудшение памяти. Данная категория детей имеет более высокий процент хронических заболеваний, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Увеличение ЩЖ, как правило, умеренное, диффузное, чаще встречается у девочек, особенно в период пубертата. Функция ЩЖ долгое время не страдает, но в условиях тяжелого йоддефицита явления субклинического и клинического гипотиреоза проявляются быстрее. Чаще всего ухудшение экологической обстановки усиливает эффект дефицита йода, сочетанное влияние струмогенных факторов снижает компенсаторные возможности железы несмотря на ее даже выраженное увеличение. Развитие субклинического гипотиреоза способствует раннему развитию атеросклеротических проявлений и кардиоваскулярных нарушений.

Актуальность проблемы эндемического зоба обусловлена его значительной распространенностью и конечно неблагоприятным влиянием на состояние здоровья. Клиническая картина эндемиче-

ского зоба во многом определяется фоновым состоянием здоровья и функциональными особенностями щитовидной железы.

Диагностика

Верификация эндемического зоба основывается на подробно собранном анамнезе (проживание в эндемической местности, наличие зоба у родственников), объективных методах исследования.

При проведении пальпации ЩЖ чаще всего увеличена, мягко-эластичная, подвижная, безболезненная.

При лабораторном исследовании чаще регистрируется тенденция к снижению уровня Т4, нормальное или несколько повышенное значение Т3 и повышение уровня ТТГ.

Для уточнения размеров ЩЖ необходимо проведение ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, которое позволяет с большей точностью определить ее структуру.

Дифференциальная диагностика

Эндемический зоб следует дифференцировать, прежде всего, с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Общим для этих заболеваний будет эутиреоз на начальных этапах заболевания, диффузное увеличение ЩЖ. В связи с небольшими сроками заболевания у детей и подростков при АИТ не успевают развиваться классические признаки заболевания, характерные для АИТ у взрослых: гипотиреоз, типичная эхографическая картина и высокий уровень специфических антител в крови. Однако отсутствие этих характерных признаков не исключает диагноз АИТ и требует проведения тонкоигольной пункционной биопсии ЩЖ с цитоморфологическим исследованием пунктата (в препарате скопление лимфоцитов разной степени зрелости, плазматические клетки). При АИТ нередко имеют место другие аутоиммунные заболевания (вителиго, пернициозная анемия, сахарный диабет 1 типа).

Узловые формы эндемического зоба необходимо дифференцировать с раком ЩЖ. Распространенность узловой патологии у детей и подростков составляет от 8,9 до 44,9% в зависимости от региона. В дифференциальной диагностике важна пальпация ЩЖ и лимфатических узлов шеи. При раке «узел» может быть болезненным при пальпации, плотным, спаянным с окружающими тканями. Часто лимфатические узлы увеличены и болезненны. При раке экзогенность новообразования может быть снижена, определяются не-

четкие контуры «узла», наличие кальцинатов. Немаловажное значение имеет пункционная биопсия, консультация онколога.

Роль тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в оценке эутиреоидных узловых образований ЩЖ значительна. Правильная тактика приводит к уменьшению количества неоправданных хирургических вмешательств у пациентов с доброкачественными процессами и выявлению больных со злокачественными поражениями для своевременного лечения. Важно, чтобы цитологическая интерпретация исследований была предоставлена лечащему врачу в однозначных и клинически значимых терминах. Для решения этих задач была сформулирована система Бетесда (BSRIS), которая рекомендует описание каждой ТАБ начинать с основных диагностических категорий. Каждая категория имеет определенный риск злокачественности, колеблющийся в диапазоне от 0–3% в категории «доброкачественные изменения», фактически до 100% в категории «злокачественные поражения». В зависимости от степени риска, каждая категория связана с дальнейшей клинически обоснованной тактикой (табл. 7).

Профилактика йоддефицитных заболеваний

Программа йодной профилактики должна носить массовый характер и обеспечивать каждого жителя страны необходимым количеством йода. Наиболее целесообразной стратегией ликвидации йодного дефицита в России является всеобщее йодирование соли, которое рекомендовано ВОЗ в качестве универсального и высокоэкономичного метода ликвидации ЙДЗ в глобальном масштабе. Применение йодированной поваренной соли является базовым способом ликвидировать йодный дефицит. Преимущества использования йодированной соли для массовой профилактики ЙДЗ заключаются в следующем:

1. Соль используется практически всеми людьми примерно в одинаковом количестве круглогодично.
2. Соль – продукт дешевый, доступен всем слоям населения.
3. Йодированную соль невозможно передозировать.

Как показала мировая практика, альтернативы йодированию соли для национальной программы йодной профилактики нет. В 1998 году Минздрав России принял стандарт йодирования поваренной соли, который оставляет 40 ± 15 мг йода на 1 кг соли в виде йодата калия.

Особое внимание должно уделяться контролю за детским питанием. Новорожденным особенно важно потреблять достаточное количество йода в силу его значимости для развития нервной системы, поскольку обмен йода в ЩЖ в раннем возрасте протекает особенно быстро. Младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, в плане употребления йода зависят от своих матерей. Содержание йода в детских смесях подлежит контролю; допустимый уровень зависит от конкретной страны, но в целом он колеблется от 5 до 75 мкг йода на 100 ккал.

Таблица 7

*Система Bethesda
по оценке цитологии щитовидной железы (2010)*

Диагностическая категория	Риск злокачественности, %	Тактика врача***
I. Недиагностический или неудовлетворительный пунктат <ul style="list-style-type: none"> • Только кистозная жидкость • Практически бесклеточный образец (менее 10 клеток) • Другое (затемнен кровью, свернувшийся артефакт и т. д.) 	1–4	Повторить ТАБ под ультразвуковым контролем
II. Доброкачественный <ul style="list-style-type: none"> • Соответствует доброкачественному фолликулярному узлу (аденоматозный узел, коллоидный узел и т. д.) • Соответствует лимфоцитарному тиреоидиту (Хашимото) в соответствующем клиническом контексте • Соответствует гранулематозному тиреоидиту (подострому) • Другое 	0–3	Клиническое наблюдение
III. Атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения	~ 5–15	Повторить ТАБ
IV. Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию	15–30	Гемитиреоидэктомия (лобэктомия)

V. Подозрение на рак <ul style="list-style-type: none"> • Подозрение на злокачественность • Подозрение на папиллярный рак • Подозрение на медуллярный рак • Подозрение на метастазы в щитовидную железу • Подозрение на лимфому • Другое 	60–75	Субтотальная тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия (лоб-эктомия)*
VI. Рак <ul style="list-style-type: none"> • Папиллярный рак • Плохо дифференцированный рак • Медуллярный рак • Недифференцированный рак (анapластический) • Плоскоклеточный рак • Смешанный рак (указываются классы) • Метастазы в щитовидную железу • Неходжкинская лимфома • Другое 	97–99	Субтотальная тиреоидэктомия**

Примечание:

**Необходимо оценить гистологию интраоперационного материала.*

***При метастазах в щитовидную железу операция не показана.*

**** Тактика врача, помимо результатов цитологии, полученных методом ТАБ, может зависеть от других факторов (например, клиническая картина, данные ультразвуковых исследований).*

Для удовлетворения потребности организма в йоде рекомендуются следующие нормы его ежедневного потребления (ВОЗ, 1996 г.):

Дети грудного возраста – 50 мкг

Дети от 2 до 6 лет – 90 мкг

Дети от 7 до 12 лет – 120 мкг

Подростки от 12 лет и старше – 150 мкг

Беременные и кормящие женщины – 200 мкг.

Зарубежные специалисты (Э. Пирс и соавт., 2016) рекомендуют для поддержания секреции тиреоидных гормонов на нормальном уровне более высокие дозы употребления йода, связывая это с определенными физиологическими процессами, которые протекают на этапах развития:

Младенцы от 0 до 6 мес. – 110 мкг

Младенцы от 6 до 12 мес. – 130 мкг

Дети от 1 до 3 лет – 90 мкг

Дети от 4 до 8 лет – 120 мкг

Дети от 9 до 13 лет – 150 мкг

Беременные женщины – 220 мкг

Кормящие грудью женщины – 290 мкг.

Фактическое среднее потребление йода жителем России по-прежнему составляет всего 40–80 мкг в день, что в 3 раза меньше установленной нормы (150–250 мкг). Учитывая эпидемиологические данные, большинство регионов России имеют легкий или умеренный дефицит йода. В связи с этим каждый житель йоддефицитного региона ежедневно должен получать дополнительное количество йода:

Дети допубертатного периода – 100 мкг

Подростки – 200 мкг

Взрослые – 150 мкг

Беременные и кормящие – 250 мкг.

Кроме фактической профилактики существует групповая и индивидуальная. Групповая йодная профилактика – в масштабе отдельных групп повышенного риска по развитию йоддефицитных заболеваний:

- 1) дети и подростки;
- 2) беременные и кормящие женщины;
- 3) лица детородного возраста.

Групповая йодная профилактика осуществляется путем регулярного длительного приема медикаментозных препаратов, содержащих фиксированную физиологическую дозу йода.

Индивидуальная йодная профилактика – профилактика у отдельных лиц путем длительного приема препаратов, содержащих физиологическую дозу йода. В группах повышенного риска по развитию йоддефицитных заболеваний предпочтительнее использовать препараты, содержащие стандартизированную дозу йода.

Лечение эндемического зоба

Цель лечения – предупредить развитие заболеваний, ассоциированных с зобом, предупредить дальнейшее увеличение щитовидной железы и узлообразование.

При наличии эндемического зоба 1-й или 2-й степени назначается прием препаратов йода курсом по 6 месяцев. В случае если через 6 месяцев отмечается значительное уменьшение или нормализация размеров ЩЖ, рекомендуется продолжить прием препаратов йода в профилактической дозе, с целью предотвращения рецидива зоба.

Если не произошло нормализации размеров ЩЖ на фоне приема препаратов йода, то показано применение тиреоидных гормонов (эутирокс, L-тироксин) в дозах 2,6–3 мкг/кг массы тела в сутки или их комбинации с 100–150 мкг йода в день. Адекватная доза тироксина подбирается в соответствии с уровнем ТТГ (достижение уровня ТТГ в пределах 0,5–2 мЕд/мл). После нормализации размеров ЩЖ, по данным УЗИ, проводимого каждые 6 месяцев, рекомендуется переход на длительный прием профилактических доз йода.

Важно активное выявление и своевременное лечение зоба в группах риска по формированию ментальных нарушений. Для этого необходимо обязательное участие эндокринологов в диспансеризации подростков, при планировании беременности у женщин фертильного возраста, у беременных (не позднее 12 недели гестации).

В каждом регионе необходимо определять наличие и тяжесть йодной недостаточности и грамотно проводить все виды йодной профилактики.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Роль йода в организме человека.
2. Фазы синтеза гормонов железы.
3. Каковы проявления йодного дефицита.
4. Как проводится оценка степени тяжести йодного дефицита.
5. Определение и классификация эндемического зоба.
6. Дифференциальная диагностика эндемического зоба.
7. Нормы ежедневного потребления йода, виды профилактики.
8. Методы лечения эндемического зоба.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Маша К., 14 лет, направлена на УЗИ ЩЖ участковым педиатром. При осмотре и пальпации сделано заключение: увеличение ЩЖ 1-й степени. Направлена на прием к детскому эндокринологу.

Объективно: соматический статус без особенностей. При пальпации ЩЖ не изменена, не увеличена, узлов не пальпируется. Половое развитие соответствует возрасту.

УЗИ ЩЖ: объем – 12 мл, структура диффузно-неоднородная.

Гормональное обследование:

ТТГ – 1,7 мМЕ/л (норма 0,47–3,41)

Св.Т4 – 12 пг/мл (норма 11–25)

Св.Т3 – 4,2 пг/мл (норма 2,5–5,8)

Антитела к тиреопероксидазе – 2,0 Ед/мл (норма до 30).

- 1. Поставьте предварительный диагноз.*
- 2. Составьте план лечения и наблюдения.*

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Этиология и распространенность

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний ЩЖ у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем. В регионах с выраженным дефицитом йода, при отсутствии йодной профилактики, увеличивается количество детей с врожденным гипотиреозом. Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1:3000–1:4000 новорожденных в Европе и Северной Америке до 1:6000–1:7000 новорожденных в Японии. У лиц негроидной расы заболевание встречается достаточно редко (примерно 1:30000 новорожденных), а у латиноамериканцев, напротив, более часто (1:2000 новорожденных). У девочек заболевание встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков. У 90% больных имеет место первичный ВГ, который возникает в результате поражения зачатка ЩЖ на 4–9-й неделе беременности. В 1/3 случаев имеется аплазия ЩЖ, в остальных – гипоплазия, нередко с эктопией в корень языка, трахею, на переднюю поверхность шеи.

Виды эмбриопатий ЩЖ: срединные кисты и свищи шеи, обусловленные сохранением или неполной облитерацией щитовидно-язычного протока; дистопия ЩЖ, обусловленная нарушением миграции срединного зачатка ЩЖ (чаще встречается дистопия в корень языка и срединная дистопия).

В генезе ВГ имеет особое значение радиоактивное или рентгеновское облучение, прием радиоактивного йода, в том числе при проведении диагностических или терапевтических процедур. Причиной в 10% случаев ВГ является дефект генов синтеза тиреоидных гормонов, или тканевых рецепторов к ним (аутосомно-рецессивное заболевание). Этиология и распространенность основных форм врожденного гипотиреоза представлена в таблице 8.

Дисгенезия ЩЖ является наиболее частой причиной ВГ во всем мире. Причина развития дисгенезии ЩЖ в общем и целом на сегодняшний день остается неизвестной.

*Этиология и распространенность основных форм
врожденного гипотиреоза*

Форма гипотиреоза	Частота встречаемости
I. Первичный гипотиреоз 1. Дисгенезия щитовидной железы: а) агенезия (атиреоз), б) гипогенезия (гипоплазия), в) дистопия. 2. Дисгормоногенез: а) дефицит (дефект) рецепторов к ТТГ, б) дефект транспорта йодидов, в) дефект пероксидазной системы, г) дефект синтеза тиреоглобулина.	1:4000 (85–90%) 1:30000–50000 (5–10%)
II. Вторичный (третичный гипотиреоз) 1. Пангипопитуитаризм. 2. Изолированный дефицит синтеза ТТГ. 3. Аномалии гипоталамо-гипофизарной области.	1:100000 (3–4%)
III. Периферическая резистентность к гормонам щитовидной железы	Частота неизвестна
IV. Транзиторный гипотиреоз 1. Медикаментозный гипотиреоз. 2. Гипотиреоз, индуцированный матерински- ми тиреоблокирующими антителами. 3. Идиопатический гипотиреоз.	Частота неизвестна

С открытием ряда факторов транскрипции, которые имеют принципиальное значение в эмбриогенезе щитовидной железы, появились исследования, изучающие значение в патогенезе ВГ мутации в кодирующих эти факторы генах. Недавно был открыт ряд генов, кодирующих тиреоидные факторы транскрипции 1 и 2 (ТТФ-1 и ТТФ-2), а также гены ТТГ и его рецептора (рТТГ), которые могут иметь большое значение. Мутации этих генов могут привести к дисгенезии ЩЖ с развитием ВГ. Еще одним белком, которому придается большое значение в процессах миграции закладки щитовидной железы, является PAX-8, ген которого у человека располагается на хромосоме 2q12-q14.

Натрий-йодидный симпортер обеспечивает активный транспорт внутрь тироцита. Его ген у человека локализуется на хромосоме 19p13,2-p12. Неспособность щитовидной железы к захвату йода в качестве одной из причин ВГ была известна

достаточно давно, тем не менее мутация гена NIS, которая приводит к развитию ВГ была впервые описана только в 1997 году.

Пендред в 1896 г. описал синдром, который теперь носит его имя, представляющий собой сочетание врожденного зоба с врожденной нейросенсорной глухотой. Считается, что на синдром Пендредда приходится 5–7,5% всех нарушений слуха.

При ферментном дефекте синтеза гормонов ЩЖ выявляется увеличение последней в ответ на избыточную продукцию ТТГ гипофизом (врожденный зоб с гипотиреозом).

К первично приобретенному гипотиреозу может привести недостаточное поступление йода в организм (эндемический спорадический гипотиреоз), травма ЩЖ, аутоиммунный или воспалительный процесс в железе, радиационный тиреоидит, лечение тиреостатическими препаратами, струмэктомия, опухоли ЩЖ.

Вторичный врожденный гипотиреоз встречается гораздо реже, чем первичный (5–10% случаев) в результате дефицита синтеза ТТГ – это может быть как результат родовой травмы центральной нервной системы (ЦНС), врожденных дефектов гипоталамо-гипофизарной области, пангипопитуитаризма.

В основе третичного гипотиреоза лежат нарушения выработки гипоталамусом тиролиберина. Поражения гипоталамуса вызывают те же причины, что и гипофиза. Патогенез большинства этих расстройств остается неизвестным, однако к настоящему времени выявлен ряд генетических дефектов, приводящих к развитию вторичного ВГ, который, как правило, сочетается с дефицитом других гормонов гипофиза и рядом тяжелых аномалий.

В последние годы появилось описание редкого заболевания – синдрома резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ). Это заболевание аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного наследования. Различают генерализованную (периферическую) и гипофизарную (центральную) формы СРТГ. С генетической точки СРТГ гетерогенное состояние, обусловленное многочисленными мутациями рецептора к тиреоидным гормонам (РТГ- β гена).

Транзиторный гипотиреоз – состояние временной гипотироксинемии, сопровождающееся повышением уровня ТТГ в крови. Оно значительно увеличивает степень риска для новорожденных, что в дальнейшем (на поликлиническом этапе) требует пристального наблюдения для подтверждения или снятия диагноза.

Транзиторное повышение уровня ТТГ в большинстве случаев связано с функциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы в постнатальном периоде. Данное состояние чаще всего встречается в следующих случаях:

- дефицит или избыток йода у матери (риск развития транзиторного гипотиреоза выше у недоношенных новорожденных детей и маловесных новорожденных);
- дети, рожденные от матерей с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (возможная трансплацентарная передача антител, блокирующих рецептор к ТТГ);
- дети, матери которых получали во время беременности большие дозы анти тиреоидных средств по поводу болезни Грейвса, у таких детей, как правило, при рождении имеется зоб, который имеет тенденцию к уменьшению по мере выведения лекарственных препаратов из крови ребенка;
- дети с внутриутробной (и постнатальной) гипотрофией, с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями.

Распространенность транзиторного снижения функции ЩЖ у новорожденных, обнаруженного по результатам гормональных исследований, колеблется в различных регионах с частотой от 0,3% до 21%. На этапе первичного скрининга практически невозможно различить врожденный и транзиторный гипотиреоз, хотя необходимо иметь в виду, что транзиторный гипотиреоз сопровождается относительно менее высокими уровнями ТТГ (от 9,0 до 40,0 мкЕд/мл), чем врожденный (уровень ТТГ в большинстве случаев больше 40,0 мкЕд/мл).

Патогенез

При любой форме ВГ имеет место полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, сопровождающаяся снижением потребности в кислороде, скорости окислительно-восстановительных процессов. При дефиците гормонов ЩЖ замедляются ферментативные процессы в клетках. Гипотироксинемия способствует развитию дисметаболизма, в связи с этим нарушается биосинтез и распад белка, увеличивается уровень сывороточного белка, в организме задерживаются азотистые шлаки, повышается синтез жира и углеводов, уменьшается распад жира в депо. В печени и мышцах снижается

распад гликогена, а это обуславливает низкий уровень глюкозы в крови. В результате снижения окислительно-восстановительных процессов и основного обмена отмечается отставание в психомоторном развитии. Происходит задержка воды в экстрацеллюлярном пространстве. Снижение энергетических запасов в клетке ведет к извращению теплообмена. Нарушение обмена мукополисахаридов способствует накоплению в коже, подкожно-жировой клетчатке, соединительной ткани, мышцах, нервных стволах, во внутренних органах большого количества гиалуроновой, хондроитинсерной кислот, вызывая слизистый отек. Дефицит тиреоидных гормонов значительно нарушает процессы роста, дифференцировки ЦНС, костной системы организма.

Из всех вариантов гипотиреоза наиболее тяжело протекает гипотиреоз в результате нарушения органогенеза (гипоплазия и аплазия щитовидной железы). Когда в основе лежит дефицит ферментативных систем, чаще всего увеличивается ЩЖ, т.е. имеет место зоб с гипотиреозом. В силу дефицита определенных ферментных систем на одном из уровней, нарушается синтез тиреоидных гормонов, в ответ на это повышается уровень ТТГ, который способствует увеличению щитовидной железы.

Поздние формы гипотиреоза – часто это вариант эктопии или дистопии ЩЖ. В подавляющем большинстве случаев эти состояния проявляются в возрасте 2–6 лет. Педиатрам особенно важна ранняя диагностика гипотиреоза, так как поздняя диагностика приводит к неблагоприятному прогнозу, особенно в отношении умственного развития. С помощью анамнеза, клинического обследования и лабораторных данных диагноз должен быть поставлен не позднее возраста 1-го месяца.

Клиника

Выраженность клинических проявлений врожденного гипотиреоза зависит от многих факторов: степени функциональной недостаточности щитовидной железы, характера вскармливания ребенка (естественное и искусственное).

В таблице 9 представлена классификация ВГ.

Мысль о ВГ при рождении ребенка должна возникнуть в случаях переносимой беременности (более 40 недель), низкой двигательной активности плода, при рождении крупного ребенка (3800 г

и более), отеках, вялом сосании, нарушении отхождения мекония, низком тембре голоса. В периоде новорожденности следует обращать внимание на позднее отпадение пуповины, плохую регенерацию пупочной ранки, длительно сохраняющуюся желтуху (до 5–6 мес.), резкую гипотонию, вялое сосание груди, адинамию, нарушенное глотание, вздутие живота, упорные запоры, пупочную грыжу, расхождение прямых мышц живота. Дыхание через нос часто затруднено, может отмечаться шумное стридорозное дыхание, цианоз носогубного треугольника.

Таблица 9

Классификация врожденного гипотиреоза по срокам манифестации клинических проявлений

Формы	Тяжесть состояния	Фаза
<p>1. Ранние формы:</p> <p>1.1. Перманентный врожденный гипотиреоз.</p> <p>1.2. Транзиторный врожденный гипотиреоз.</p> <p>2. Поздние формы:</p> <p>1.3. Классический вариант.</p> <p>1.4. Атипичные формы (моносимптомные):</p> <p>1.4.1. Пропорциональная задержка роста.</p> <p>1.4.2. Псевдоанемическая.</p> <p>1.4.3. Псевдогиршпрунг.</p> <p>1.4.4. Кардиопатическая.</p>	<p>1. Легкой степени тяжести</p> <p>2. Средней степени тяжести</p> <p>3. Тяжелой степени тяжести</p>	<p>1. Компенсации</p> <p>2. Субкомпенсации</p> <p>3. Декомпенсации</p>

Одним из ведущих клинических симптомов является органическое поражение мозга, формирующееся в связи с недостаточностью тиреоидных гормонов в тироксинзависимой фазе роста и дифференцировке ЦНС плода и ребенка – в последние месяцы внутриутробного и первые 3 месяца постнатального развития. У новорожденных и грудных детей отмечаются вялость, слабая реакция на внешние раздражители, горизонтальный нистагм, косоглазие, сонливость, периодически сменяющаяся общим беспокойством и кратковременными и судорожными подергиваниями. Значительно отстает психомоторное развитие. Поражение мозга часто носит необратимый характер.

Классическая клиническая картина гипотиреоза проявляется при переводе ребенка на искусственное вскармливание. Быстро формируются типичные признаки микседемы, для которой характерны изменения внешнего облика, кожи, внутренних органов и грубая задержка психомоторного развития. У таких больных грубые черты лица, широкое переносье, далеко расставленные глаза, глазные щели узкие, язык большой, часто не умещается во рту, рот полуоткрыт. Отмечается отек надключичных, яремной ямок, тыльных поверхностей кистей и стоп. Кожа холодная, бледная, сухая, с мраморным рисунком, ксантохромное прокрашивание ладоней и стоп, волосы ломкие, тусклые, редкие, себорея на голове. Зубы появляются поздно, дефекты эмали зубов. Больные склонны к респираторным инфекциям.

При осмотре детей с гипотиреозом обращает на себя внимание большой выпуклый живот, расхождение прямых мышц живота, общая мышечная гипотония (рис. 4).



Рис. 4. Внешний вид ребенка с врожденным гипотиреозом

У недоношенных детей транзиторный гипотиреоз диагностируется до 2-х месяцев у 62% при сроках гестации 28–32 недели и у 23% при сроках гестации 33–36 недель. В формировании гипотиреоза большое значение имеет тяжелая перинатальная гипоксия, то есть эти дети являются группами риска по развитию транзиторного гипотиреоза.

Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у младенцев с транзиторным гипотиреозом составляет $7,33 \pm 0,13$ балла, что достоверно ниже, чем у здоровых новорожденных $8,08 \pm 0,14$ балла. Масса тела у доношенных новорожденных с транзиторным гипотиреозом не отличается от их здоровых сверстников, но длина у новорожденных с транзиторной гипертиреотропиемией статистически ниже ($p < 0,05$). Кроме того, регистрируется конъюгационная гипербилирубинемия продолжительностью до 14 суток в 3,5 раза чаще у новорожденных с транзиторным гипотиреозом, а в 50% желтуха затягивается более 14 суток. У 34,15% детей с транзиторным гипотиреозом в раннем неонатальном периоде диагностируется перинатальная патология ЦНС, в основном, гипоксического генеза. Клиническая симптоматика, которую можно расценивать как проявления гиподисфункции щитовидной железы также чаще встречается у обследованных с уровнем ТТГ в пределах от 33,44 до 38,04 мЕД/л, что более чем в 25 раз превышает изучаемый показатель в контроле.

Вторичный ВГ может быть в результате отсутствия стимуляции щитовидной железы ТТГ, это может быть следствием родовой травмы, инфекций. Клиника будет зависеть от размеров поражения диэнцефальной области (если будет поражена только тиреотропная функция гипофиза – клиника бедна симптомами, так как сама щитовидная железа в какой-то степени будет выделять тиреоидные гормоны). При широком поражении гипоталамо-гипофизарной области развивается пангипопитуитаризм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе характерно: увеличение границ сердца, приглушение тонов, систолический шум, тенденция к брадикардии (у детей первого полугодия жизни может быть нормальная частота сердечных сокращений), снижение артериального и пульсового давления.

Практически всегда имеют место симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, печени: помимо упорного запора и вздутия живота можно пропальпировать увеличенную печень. После полугодия нарастают симптомы отставания физического и психического развития. Дети плохо растут, поздно начинают держать головку, сидеть, ходить. С этого времени формируются хондродистрофические пропорции тела, отстает развитие лицевого скелета (седловидный нос, запавшая переносица), поздно закрываются роднички.

Особенно ранимо при поздно диагностированном гипотиреозе умственное развитие. Ребенок спокоен и сонлив. Редко кричит. Не интересуется окружающими и игрушками. Поздно и с трудом узнает мать, с большим опозданием развивается речь. У некоторых детей можно обнаружить тугоухость. При отсутствии своевременного лечения поражение мозга носит необратимый характер вплоть до развития олигофрении.

Моносимптомные формы гипотиреоза:

1. Пропорциональная задержка роста (в подавляющем большинстве случаев развивается у детей дошкольного, младшего школьного возраста) Практически отсутствуют признаки врожденного гипотиреоза. Имеет место задержка физического развития, а именно отставание в росте.
2. Кардиопатическая – характерны симптомы только со стороны сердца (увеличение границ сердца, глухость сердечных тонов, брадикардия, снижение АД). На электрокардиограмме – снижен вольтаж зубцов, нарушение проводимости, синусовая брадикардия, наличие жидкости в перикарде, что говорит о декомпенсации гипотиреоза (30–80% больных).
3. Анемическая форма (плохо поддающаяся терапии анемия).
4. Псевдогиршпрунг (вздутие живота, расхождение прямых мышц живота, запоры).

Церебральный гипотиреоз встречается у 5–10% детей, может быть в результате врожденной патологии, деструкции или гипотрофии гипофиза.

Легкая форма ВГ чаще диагностируется в дошкольном и школьном возрасте. Для нее характерны отставание в физическом развитии (задержка роста, поздняя смена молочных зубов на постоянные, анемический синдром). Грубых нарушений развития интеллекта нет. В случае рождения ребенка в йоддефицитной местности от матери с гипотиреозом развивается так называемый эндемический кретинизм, который может протекать в двух вариантах:

- а) неврологический;
- б) микседематозный.

При неврологическом варианте на первый план выступает яркая неврологическая симптоматика, при втором варианте – классическая клиника гипотиреоза. Деление это условное. Дети страдают снижением интеллекта, глухонемой, спастической диплегией, нарушением походки на фоне клиники гипофункции ЩЖ. В даль-

нейшем эти пациенты пополняют группу детей с нарушениями речи, слуха, отстающих в психическом развитии и имеющих трудности обучения в школе.

Приобретенный гипотиреоз развивается через 2–3 месяца после воздействия причины заболевания. Дефицит гормонов ЩЖ вызывает те же симптомы, что и при врожденном гипотиреозе. Если это ребенок школьного возраста, то он становится замкнутым, сонливым, ухудшается память, лицо становится одутловатым; появляются жалобы на запоры, зябкость, отсутствие интереса к учебе. Но в отличие от ВГ интеллект не страдает.

Диагностика

При типичной форме заболевания диагноз гипотиреоза не вызывает трудностей. Наиболее типичными признаками заболевания в ранний постнатальный период являются:

- перенесенная беременность (более 40 недель);
- большая масса тела при рождении (более 3800 г);
- отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностей кистей, стоп;
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
- низкий грубый голос при плаче, крике;
- позднее отхождение мекония (более 20 часов);
- плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянувшаяся желтуха.

В дальнейшем (на 3–4 месяце жизни), если не начато лечение, появляются другие клинические симптомы заболевания:

- сниженный аппетит, затруднения при глотании;
- плохая прибавка в массе тела;
- метеоризм, запоры;
- сухость, бледность, шелушение кожных покровов;
- гипотермия (холодные кисти, стопы);
- ломкие, сухие, тусклые волосы;
- мышечная гипотония;
- спокойное поведение ребенка, отсутствие интереса к игрушкам, окружающим.

В более поздние сроки, после 5–6-го месяца жизни на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического развития ребенка.

Пропорции тела у детей с гипотиреозом без лечения приближаются к хондродистрофическим, отстает развитие лицевого скелета (широкая запавшая переносица, гипертелоризм, позднее закрытие родничков). Запоздывает прорезывание зубов и смена зубов.

Обращает на себя внимание кардиомегалия, глухость сердечных тонов, снижение артериального давления, уменьшение пульсового давления, брадикардия (у детей первых месяцев частота пульса может быть нормальной). У детей с ВГ низкий, грубый голос, часто встречается цианоз носогубного треугольника, стридорозное дыхание.

В качестве дополнительных методов диагностики (у детей более старшего возраста) могут быть использованы:

- рентгенологическое исследование кистей рук с лучезапястными суставами (отмечается задержка появления ядер окостенения, их асимметрия, нарушение последовательности появления, патогномичным признаком гипотиреоза является эпифизарный дисгенез);
- общий анализ крови (анемия, иногда ускоренная СОЭ);
- биохимический анализ крови (гиперхолестеринемия);
- ЭКГ (снижение вольтажа, замедление проводимости, удлинение систолы, синусовая брадикардия).

Суммируя вышеперечисленные клинические признаки врожденного гипотиреоза, приводим шкалу Апгар, помогающую в раннем клиническом скрининге ВГ (табл. 10).

При сумме более 5 баллов случай подозрителен на ВГ.

В диагностике легких и субклинических форм гипотиреоза помогает исследование тиреоидных гормонов в крови. Радиоиммунным методом определяют количество Т4св, Т3св и ТТГ. При первичном гипотиреозе снижены Т3 и Т4 и повышен уровень ТТГ. При вторичном гипотиреозе базальный уровень ТТГ сниженный или нормальный.

В настоящее время у новорожденных проводится скрининг – тест для выявления врожденного гипотиреоза. Скрининг позволяет поставить диагноз в первые дни жизни ребенка, до появления развернутой клинической картины заболевания и избежать, таким об-

разом, тяжелых последствий болезни, основными из которых являются задержка умственного, физического развития ребенка.

Таблица 10

*Шкала Ангар для клинического скрининга
врожденного гипотиреоза у новорожденных*

Клинический признак	Количество баллов
• Пупочная грыжа	2
• Отечное лицо	2
• Запоры	2
• Женский пол	2
• Бледность, гипотермия кожи	1
• Макроглоссия	1
• Мышечная гипотония	1
• Желтуха более 3-х недель	1
• Шелушение и сухость кожи	1
• Открытый задний родничок	1
• Беременность более 40 недель	1
• Масса тела при рождении более 3500 г	1

Основная цель скрининга на ВГ – как можно раньше выявить всех новорожденных детей с повышенным уровнем ТТГ в крови.

Обследование и дальнейшее наблюдение детей осуществляется в несколько этапов.

I этап – родильный дом. У всех новорожденных на 4–5-й день жизни (у недоношенных детей на 7–14-й день жизни) берется кровь (чаще из пятки) и в виде капель (6–8 капель) наносится на специальную пористую, фильтровальную бумагу. Все полученные и высушенные образцы крови отсылаются в специализированную лабораторию, где проводится определение ТТГ.

II этап – медико-генетическая лаборатория. В зависимости от полученных анализов результаты ТТГ (определенные в крови, взятой на 4–5-й день жизни) следует трактовать следующим образом:

Уровень ТТГ от 9 до 40 мкЕд/мл – это вариант нормы.

В лаборатории проводится повторное определение из того же образца крови в дубликate с 6 стандартами. Дальнейшие действия:

- При повторном выявлении аналогично высокого уровня ТТГ поликлинику по месту жительства ребенка срочно уведомляют

о необходимости взять кровь из вены для определения уровня ТТГ и свободного Т4 в сыворотке.

- Если уровень ТТГ в сыворотке **выше 20 мкЕд/мл**, а уровень свободного Т4 ниже порогового значения для данной лаборатории, показано немедленное назначение заместительной терапии тиреоидными препаратами.
- Если уровень ТТГ в сыворотке выше 20,0 мкЕд/мл (до 40,0 мкЕд/мл), но уровень свободного Т4 в норме, лечение не назначается, за ребенком ведется наблюдение (если имеет место ранее обращение и отсутствие клинических проявлений ВГ).

В случае позднего обращения ребенка к врачу, при наличии минимальной клинической картины ВГ и сомнительных гормональных показателей, принимается решение в пользу назначения левотироксина.

Повторные осмотры с определением уровня ТТГ, Т4св проводятся через 1 неделю, далее через 3–4 недели; если уровень ТТГ нарастает, следует назначать заместительную терапию тиреоидными препаратами с дальнейшим пристальным наблюдением за ребенком.

Уровень ТТГ от 40 до 100 мкЕд/мл

- Повторное определение уровня ТТГ из того же образца крови (присланной из роддома) в дубликate с 6 стандартами. При повторном выявлении аналогично высокого уровня ТТГ проводится уведомление поликлиники по месту жительства ребенка о необходимости взятия крови из вены для определения концентрации ТТГ и Т4 св в сыворотке крови.
- При получении уровней ТТГ (в сыворотке) свыше 10–20 мкЕд/мл (в зависимости от возраста), а уровней общего Т4 ниже 120,0 нмоль/л показано немедленное назначение заместительной терапии тиреоидными препаратами.
- При получении уровней ТТГ свыше 20 мкЕд/мл (20–50 мкЕд/мл), и уровней общего Т4 выше 120 нмоль/л проводится дальнейшее наблюдение за ребенком, лечение не назначается. Повторные осмотры с определением уровней ТТГ, Т4 проводятся через неделю, месяц, если уровень ТТГ нарастает, назначается заместительная терапия.

Уровень ТТГ от 50 до 100 мкЕд/мл

Если концентрация ТТГ превышает 50 мкЕд/мл (50,0–100,0 мкЕд/мл), то с большой долей вероятности можно заподозрить ВГ.

- В этих случаях проводится повторное определение уровней ТТГ, Т4 в первоначальных образцах крови и в сыворотке крови (взятой у ребенка в поликлинике по месту жительства, по вышеуказанной схеме).
- Сразу же после взятия крови из вены, не дожидаясь результата, ребенку назначается заместительная терапия L-тироксином с повторным осмотром врача через 7–10 дней. Если взятые до назначения лечения результаты ТТГ и Т4 оказываются в пределах нормы – лечение следует прекратить, если ТТГ превышает нормальные показатели – лечение следует продолжать под регулярным наблюдением детского эндокринолога.

В случаях если концентрация ТТГ превышает 100 мкЕд/мл, вероятность врожденного гипотиреоза очень велика, и следует, не дожидаясь результатов повторных анализов сразу же начинать лечение.

Уровень ТТГ более 100 мкЕд/мл

- Срочно проводится уведомление поликлиники по месту жительства ребенка.
- Сразу же после взятия крови из вены, не дожидаясь результата, начинается заместительная терапия L-тироксином.
- Результаты подвергаются перепроверке, как и в предыдущем случае, то есть если взятые до назначения лечения результаты ТТГ и Т4 оказываются в пределах нормы – лечение следует прекратить, если ТТГ превышает нормальные показатели – лечение следует продолжать под регулярным наблюдением педиатра-эндокринолога.

III этап – детская поликлиника (педиатрический участок).

На этом этапе проводится динамическое диспансерное наблюдение за детьми с врожденным гипотиреозом, выявленным по результатам неонатального скрининга, проводятся контрольные исследования концентрации гормонов (ТТГ, Т3, Т4) в сыворотке крови в следующие сроки:

- Контрольные заборы крови проводятся через 2 недели и 1,5 месяца после начала заместительной терапии. Дозировка

L-тироксина подбирается индивидуально, с учетом клинических и лабораторных данных.

У детей первого года жизни необходимо преимущественно ориентироваться на уровень Т4, так как у детей с ВГ (особенно в первые месяцы жизни) возможно нарушение регуляции секреции ТТГ по принципу обратной связи. Оценка только уровня ТТГ может привести к назначению излишне больших доз L-тироксина. В случаях относительно высоких уровней ТТГ и нормальных уровнях общего Т4 (130,0–150,0 нмоль/л) или свободного Т4 (25,0–28,0 пмоль/л) доза L-тироксина может считаться адекватной.

- Дальнейшие контрольные определения концентрации уровней ТТГ, Т3, Т4 следует проводить на первом году жизни каждые 3 месяца (в 3, 6, 9 и 12 месяцев жизни).

Затем в возрасте 1 года проводится уточнение диагноза.

Ребенку в возрасте 1 года на 2 недели лечение L-тироксином отменяют и на «чистом фоне» проводят забор крови для определения уровней ТТГ и Т4. При получении нормальных показателей ТТГ, Т3 и Т4 лечение не возобновляется, а контрольные осмотры с определением уровня гормонов в сыворотке крови проводятся через 2 недели, 1 и 6 месяцев после прекращения лечения L-тироксином.

При подтверждении диагноза «Врожденный гипотиреоз» – лечение L-тироксином продолжают с постоянным контролем за адекватностью получаемой ребенком дозы препарата.

- Контрольные клинические осмотры с забором крови для определения уровней ТТГ, Т3 и Т4 проводятся каждые 6 месяцев в возрасте 18 месяцев, в 2 года, 2,5 и 3 года. Кроме того, в возрасте 6 месяцев, в 2 и 3 года проводится рентгенография кистей для определения степени дифференцировки скелета.

По показаниям (за рубежом всем детям с ВГ), проводят УЗИ ЩЖ или радиоизотопное сканирование (с пертехнетатом технеция). Многочисленные зарубежные данные свидетельствуют о том, что в 22–42% случаев ВГ обусловлен агенезией ЩЖ, в 35–42% случаев эктопией ЩЖ, в 24–36% случаев причиной является дисгормоногенез.

В диагностических целях высокоинформативным методом является определение тиреоглобулина в сыворотке крови, как маркера наличия ткани ЩЖ.

При отсутствии визуализации ЩЖ при проведении радиоизотопного сканирования диагноз «врожденного гипотиреоза» не вызывает сомнений. Этот метод (в отличие от ультразвуковой эхографии) позволяет выявить дистопически расположенную ткань ЩЖ. Установлено, что рудиментарная ткань ЩЖ при ее дистопии способна достаточно длительно продуцировать тиреоидные гормоны, ее функциональная активность значительно снижается после десятилетнего возраста.

В литературе описаны различные варианты дистопии ЩЖ в корне языка или по ходу тиреоглоссального протока, при этом может наблюдаться различная степень тяжести ВГ, от легких до очень тяжелых случаев заболевания.

Критерии адекватности лечения ВГ на первом году жизни:

- Уровень Т4 (нормализуется через 1–2 недели после начала лечения)
- Уровень ТТГ (нормализуется через 3–4 недели после начала лечения)
- Нормальная прибавка роста и массы тела
- Отсутствие запоров
- Нормальное психическое развитие

Критерии адекватности лечения ВГ после года:

- Снижение до нормальных показателей ТТГ
- Нормальный уровень Т4
- Физиологичная динамика роста
- Показатели дифференцировки скелета
- Отсутствие запоров
- Нормализация частоты пульса
- Нормальное психическое развитие

Для диагностики гипотиреоза используются и другие лабораторные данные. Для этого заболевания характерна гиперхолестеринемия, увеличение триглицеридов, β -липопротеидов. Однако у детей грудного возраста содержание холестерина обычно бывает нормальным. В крови отмечается железодефицитная анемия, которая резистентна к лечению стимуляторами красного ростка кроветворения и препаратами железа. Реакция оседания эритроцитов ускорена, щелочная фосфатаза снижена. При выраженной недостаточности тиреоидных гормонов уже у новорожденных имеет место задержка появления ядер окостенения,

их асимметрия, нарушается последовательность их появления, эпифизарные линии долго остаются открытыми. Характерным признаком гипотиреоза является эпифизарный дисгенез – оссификация начинается из многочисленных фокусов. На ЭКГ отмечается снижение вольтажа зубцов, замедление внутрисердечной проводимости, удлинение электрической систолы, синусовая брадикардия. У всех детей проводится ультразвуковое исследование ЩЖ. Сканирование у детей раннего возраста с Т99 проводится только для исключения эктопированной ЩЖ.

Оценивая состояние здоровья детей первого года, перенесших транзиторный гипотиреоз в периоде новорожденности, нами выявлены особенности в физическом развитии в виде преобладания гипосомии. Каждый четвертый ребенок, перенесший транзиторный гипотиреоз в раннем неонатальном периоде часто (более 4 раз) болеет на первом году острыми вирусными заболеваниями. В структуре перинатального поражения ЦНС на фоне транзиторного гипотиреоза превалировал синдром двухсторонней пирамидной недостаточности.

Диагностический алгоритм представлен на рисунке 5.

Дифференциальная диагностика

ВГ в грудном возрасте приходится дифференцировать с затянувшейся желтухой, болезнью Дауна, рахитом, врожденными пороками сердца, анемией, соматотропной недостаточностью, хондродистрофией.

Для рахита характерна богатая вегетативная симптоматика: влажные кожные покровы, беспокойство, чуткий сон, вздрагивания во время сна, в отличие от вялости, брадикардии, сухой кожи при гипотиреозе. Для рахита характерно непостоянство стула, со склонностью к запорам. Из-за замедленного роста и развития при врожденном гипотиреозе, как правило, классические симптомы со стороны костной системы, характерные для рахита, не выражены (рахитические четки, браслеты, башенный череп, краниотабес). Исследование щелочной фосфатазы: при рахите – резко повышена, при гипотиреозе снижена. Холестерин высокий при гипотиреозе, при рахите нормальный. При рахите, как правило, не страдает костный возраст.

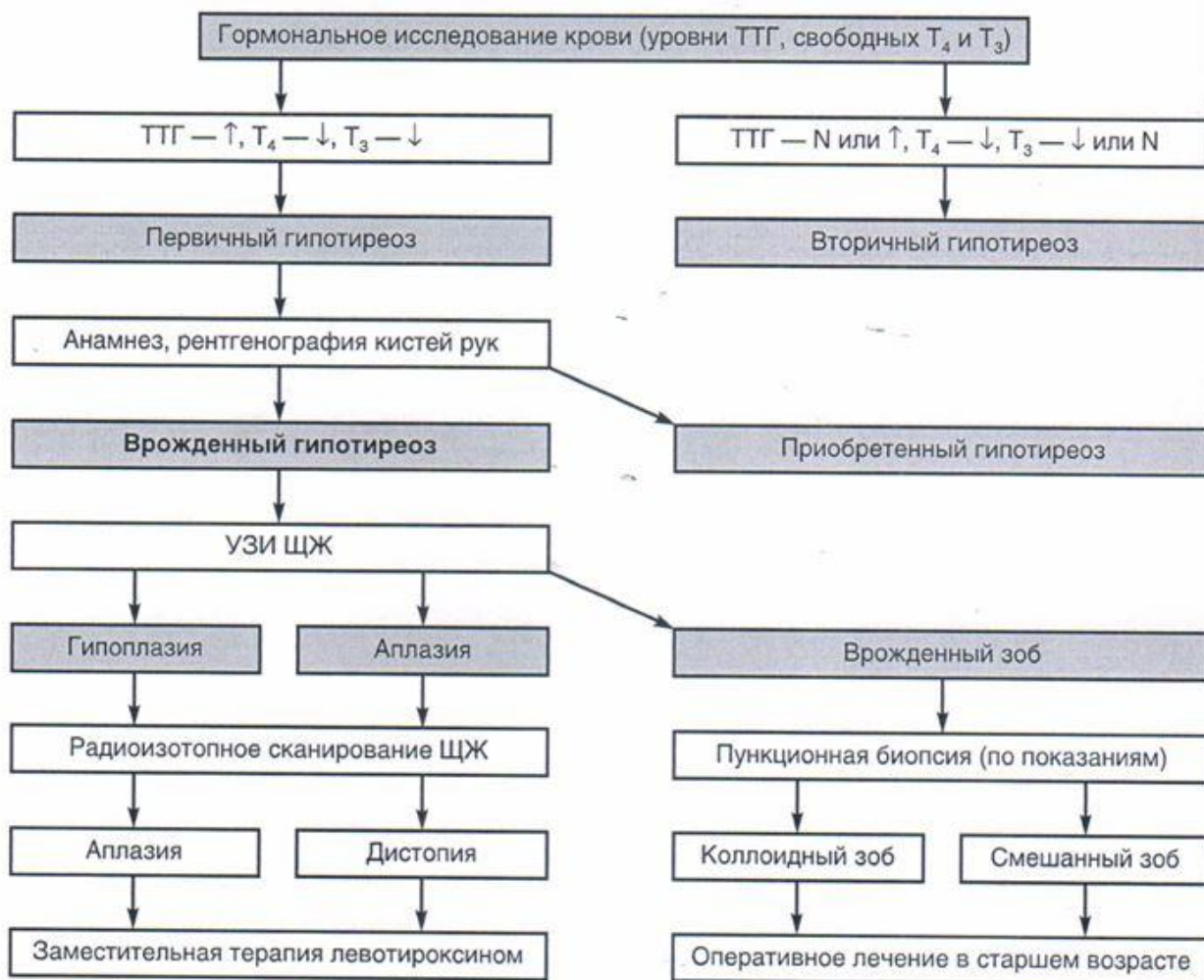


Рис. 5. Алгоритм диагностики врожденного гипотиреоза

Болезнь Дауна – рост и пропорции тела чаще всего в норме. Характерна задержка психического и физического развития, общее беспокойство, суетливость. Костный возраст в норме. Характерен внешний вид, эпикантус, кожа мягкая, микседематозного отека не бывает. Имеет значение возраст матери, чаще это первородящие женщины в возрасте старше 35 лет.

Соматотропная недостаточность. Как правило, дети с соматотропной недостаточностью нормально развиваются до 2–3-х лет. Может быть травма в анамнезе, отставание в росте значительное, стандартное отклонение менее -2, пропорциональное развитие – детские особенности скелета. Не нарушается умственное развитие, как при гипотиреозе.

Хондродистрофия – врожденное заболевание, нарушается рост трубчатых костей в длину. Для хондродистрофии характерны три основных признака: карликовый рост, хондродистрофические

пропорции – большая голова с выраженными лобными буграми, нормальное туловище и короткие конечности (как предплечье, так и плечо, и кисть). Психическое и половое развитие обычно в норме. Тиреостат в пределах нормы, костный возраст соответствует паспортному.

Функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей при гипотиреозе нередко имитируют заболевания сердца – врожденные пороки. Особенно последние необходимо дифференцировать с моносимптомной кардиоваскулярной формой гипотиреоза. Других ключевых симптомов гипотиреоза нет, помогают дополнительные лабораторные исследования (ЭКГ, РКГ, УЗИ сердца), гормональные исследования.

При наличии выраженных микседематозных изменений кожи и подкожно-жировой клетчатки необходимо исключить заболевания почек. Значительные изменения в моче, повышение артериального давления, исследование глазного дна помогают в диагностике почечных заболеваний.

Приобретенный гипотиреоз приходится дифференцировать с функциональными шумами сердца, ревматизмом, заболеванием почек. Нередко такие больные длительно наблюдаются у дерматолога по поводу сухости кожи и выпадения волос.

Лечение и диспансеризация

Базовым лечением гипотиреоза является заместительная терапия тиреоидными гормонами. Лечение новорожденных и детей грудного возраста с ВГ целесообразно проводить L-тироксинем. Основным действующим веществом L-тироксина является левотироксин натрия, который аналогичен естественному гормону человека тироксину. Всю суточную дозу необходимо давать утром за 30 мин до завтрака.

Расчет дозы левотироксина:

- у доношенных новорожденных 10,0–15,0 мкг/кг/сут или 150–200 мкг/м²;
- у недоношенных новорожденных 8,0–10,0 мкг/кг/сут;
- у детей старше 1 года 100–150 мкг/м².

Ориентировочные дозы представлены в таблице 11.

Эффективность лечения проявляется в исчезновении отека, бледности и сухости кожи, запоров, в увеличении частоты сердечных сокращений и ускорении психомоторного развития.

Лечение тиреоидными препаратами должно сопровождаться контролем за общим состоянием ребенка, взвешиванием его, измерением пульса, учетом частоты стула.

Таблица 11

Рекомендуемые дозы L-тироксина для лечения детей с врожденным гипотиреозом

Возраст	Мкг/сутки	Мкг/кг/сутки
0–3 мес.	15–50	10–15 недоношенные 8–10
3–6 мес.	25–50	8–10
6–12 мес.	50–75	6–8
1–3 года	75–100	4–6
3–10 лет	100–150	3–4
10–15 лет	100–150	2–4
Старше 15 лет	100–200	2–3

При передозировке тиреоидных препаратов могут появиться симптомы тиреотоксикоза (беспокойство, потливость, учащение стула, сердцебиение, нарушение сна). В этом случае следует либо уменьшить дозу препарата, либо сделать перерыв в лечении на 2–3 дня. При врожденном гипотиреозе гормональная терапия проводится в течение всей жизни.

С целью контроля адекватности гормональной терапии в настоящее время рекомендуется проводить 1–2 раза в год исследование гормонального статуса (ТТГ и Т4), а также раз в год – исследование костного возраста и ЭКГ.

В комплексе с заместительной терапией тиреоидными препаратами больным назначают массаж, гимнастику, витаминотерапию. Для улучшения обмена в нервных клетках дают глютаминовую кислоту, аминалон, глицин.

Гипотиреоз, протекающий с зобом больших размеров, наличием узлов в нем или с симптомами сдавления рядом находящихся органов, требует помимо заместительной терапии тиреоидными гормонами хирургической коррекции.

При правильном, комплексном лечении дети с гипотиреозом развиваются соответственно возрасту. Поздно начатое лечение у

детей грудного возраста (после второго полугодия жизни) приводит к задержке психического развития.

Для снижения частоты ВГ и его транзиторной формы, необходимо строгое соблюдение приема профилактических доз препаратов йода во время беременности, родов и лактации.

Дети с транзиторным гипотиреозом должны, так же как и дети с классическим ВГ находиться под наблюдением эндокринолога, с обязательным контролем гормонального фона не реже 1 раза в квартал. Вопрос о назначении заместительной терапии при транзиторном гипотиреозе должен решаться индивидуально. Необходимо в обязательную программу «Школы матерей» в женских консультациях включать тему «Роль щитовидной железы в развитии плода и новорожденного». Дети с гипотиреозом подлежат обязательному диспансерному наблюдению не только у педиатра-эндокринолога, но и у психоневролога.

Дети с ВГ требуют постоянного комплексного углубленного наблюдения у специалистов разного профиля (эндокринолога, невропатолога, сурдолога, логопеда, нейропсихолога и др.). Прогноз в отношении нейропсихического развития ВГ зависит от множества факторов. Исследователи во всех странах сходятся во мнении, что определяющим фактором оптимального прогноза, безусловно, являются сроки начала заместительной терапии ВГ, хотя ряд авторов указывают, что даже при раннем начале лечения у небольшой части детей те или иные нарушения интеллекта все же сохраняются. Очень важным фактором является адекватность лечения на первом году жизни. У детей, получавших недостаточное лечение в первый год жизни, результаты были хуже вне зависимости от тяжести исходного гипотиреоза. Таким образом, за некоторым исключением, все дети с врожденным гипотиреозом при раннем и адекватном лечении имеют возможность достичь оптимального интеллектуального уровня.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите наиболее частую причину развития врожденного гипотиреоза.
2. Что такое вторичный врожденный гипотиреоз?
3. Назовите причины транзиторного повышения уровня ТТГ.

4. Назовите сроки забора крови для скрининга врожденного гипотиреоза у недоношенных детей.
5. Перечислите симптомы характерные для врожденного гипотиреоза в периоде новорожденности.
6. Назовите моносимптомные формы врожденного гипотиреоза.
7. Опишите дальнейшую диагностическую тактику при выявлении на скрининге концентрации ТТГ 55 мкЕд/мл.
8. Перечислите критерии адекватности лечения врожденного гипотиреоза на первом году жизни.
9. Какова рекомендуемая дозировка L-тироксина для ребенка 7 месяцев, из расчета на килограмм веса?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Маша К., 2 г. 5 мес., девочка от 1-й беременности, срочных родов. Беременность протекала физиологично. При рождении масса 3800 г., рост 52 см. У матери диффузный зоб I степени, эутиреоз. Во время беременности получала йодную профилактику. В период новорожденности у ребенка отмечалась длительная желтуха, медленная эпителизация пупочной ранки. На первом году жизни плохая прибавка в массе тела, снижение двигательной активности. Голову держит с 6 месяцев, сидит с 10 месяцев, не ходит. При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, сухие, тургор снижен, мышечная гипотония. Волосы редкие, сухие, ногти ломкие. Большой родничок открыт. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены. Живот увеличен в размерах («лягушачий» в положении на спине), расхождение прямых мышц живота. Печень и селезенка не увеличены. Диурез не нарушен. Выражена склонность к запорам.

ОАК: Нб – 91г/л, эр – 3,8 Е/л, Ц.П.– 0,85 L – 9,0 г/л, п/я – 3%, с/я – 30%, э – 1%, л – 57%, м – 8%, СОЭ – 7 мм/ч.

ОАМ: цвет желтый, прозрачный, уд. вес – 1015, рН – 5,0, белок – отр., сахар – отр., ацетон – отр., лейкоц. – 1–2 в п/зр.

Биохимический анализ крови: общий белок – 60,2 г/л, общ. билирубин – 7,5 мкмоль/л, прямой – 0 мкмоль/л, холестерин – 8,4 ммоль/л, К – 5 ммоль/л, Na – 132,0 ммоль/л.

1. *Поставьте предварительный диагноз.*
2. *Составьте план обследования.*
3. *Укажите основные принципы лечения.*

Задача № 2

Ира Д., 9 лет, обратилась с жалобами на отставание в росте от сверстников. Девочка от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, в срок 40 недель. При рождении масса 2800 г, рост 46 см. До 5 лет девочка росла и развивалась соответственно возрасту. С 2 лет родители стали отмечать, что девочка отстает в росте от сверстников. Родители среднего роста. Низкорослых в семье нет.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Физическое развитие ниже среднего. Рост 109 см, вес 23,6 кг. SDS-1,9. Телосложение астеническое, пропорциональное. Черты лица мелкие. Подкожно-жировой слой выражен несколько избыточно, распределен равномерно. Отмечается мышечная гипотония. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. Половое развитие соответствует полу и возрасту.

ОАК: НЬ – 121г/л, эр – 4,8 Е/л, Ц.П.– 0,9, L – 6,0 г/л, п/я – 5%, с/я – 30%, э – 2%, л – 55%, м – 8%, СОЭ – 7 мм/ч.

ОАМ: цвет желтый, прозрачный, уд. вес – 1015, рН – 5,0, белок – отр., сахар – отр., ацетон – отр., лейкоц. – 1–2 в п/зр.

Биохимический анализ крови: общий белок – 60,2 г/л, общ. билирубин – 7,5 мкмоль/л, прямой – 0 мкмоль/л, холестерин – 4,4 ммоль/л, К – 5 ммоль/л, Na – 132,0 ммоль/л. ТТГ – 6,4 мМЕ/мл.

1. *Поставьте предварительный диагноз.*
2. *Составьте план обследования.*
3. *Укажите основные принципы лечения.*

ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Этиология. Патогенез

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) или (болезнь Грейвса, Базедова болезнь, болезнь Пери) – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), клинически проявляется поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (офтальмопатией, поражением сердечно-сосудистой системы, сопровождающейся тахикардией и т. д). ДТЗ многофакторное заболевание, при котором генетически обусловленная иммунная реакция опосредуется факторами окружающей среды. ДТЗ в структуре тиреопатий занимает одно из ведущих мест, хотя в детском возрасте встречается реже, чем у взрослых, и составляет 1–4 случая на 100 тыс. детского населения. Примерно 95% заболевших составляют девочки пре- и пубертатного возраста. У родственников больных, страдающих заболеваниями ЩЖ, при обследовании находят повышение титра антител к различным компонентам ЩЖ. Генетические исследования показали, что если один из монозиготных близнецов болен ДТЗ, то для другого риск заболевания составляет 60%. Нарушение аутоиммунных процессов может возникнуть в результате генетически детерминированного дефекта антиген-специфических супрессорных Т-лимфоцитов и неуправляемой продукции тиреостимулирующих антител, реагирующих с рецепторами тиреоцитов и стимулирующих функцию ЩЖ.

Наиболее изученными тиреостимулирующими антителами являются длительно действующие стимуляторы – LATS-факторы, под влиянием которых ЩЖ начинает активно функционировать, а выработка ТТГ по принципу отрицательной обратной связи угнетается. Было установлено, что LATS-фактор является иммуноглобулином. Изучение его уровня в сыворотке крови больных ДТЗ показало, что повышение регистрируется лишь у 45–50%, а при сочетании ДТЗ с офтальмопатией и претибиальной микседемой у 80–90%.

Оказалось, что уровень LATS-фактора далеко не всегда коррелирует с тяжестью тиреотоксикоза и выраженностью офтальмопатии, что позволяет усомниться в том, что только LATS-фактор отвечает за развитие ДТЗ. Кроме того, обнаружены ростстимулирующие аутоантитела, которые увеличивают размеры ЩЖ, но не влияют на ее функцию.

Наследственный характер данной патологии подтверждается связью с определенными генами HLA – системы. Генетическими маркерами ДТЗ являются антигены системы гистосовместимости, такие как В8, DW3, DR3, CW3. Заболевания у лиц, имеющих в своем генотипе данные антигены, встречается от 2,6 до 5,9 раз чаще. По наследству передается дефект Т-супрессорной системы – врожденная недостаточность антиген-специфических Т-супрессоров, которая создает нарушение равновесия между субпопуляциями Т-лимфоцитов и условиями, при которых происходит нерегулируемый синтез тиреоидстимулирующих антител. Этому способствует нарушенная реакция угнетения миграции макрофагов и лимфоцитов, наблюдаемая у больных ДТЗ.

К провоцирующим факторам данного заболевания можно отнести инфекционные заболевания, стрессовые ситуации, декомпенсацию хронического тонзиллита, гиперинсоляцию. Не исключается роль вирусов, которые способны создавать иммунный комплекс с тиреоцитами. Стресс повышает секрецию гормонов мозгового слоя надпочечников, которые увеличивают скорость синтеза и секрецию тиреоидных гормонов, кроме того активирует гипоталамо-гипофизарную систему, что может служить пусковым моментом в механизме развития ДТЗ. По мнению многих исследователей, психосоматические проблемы участвуют в развитии ДТЗ путем влияния на иммунную систему организма.

Синдром тиреотоксикоза может быть обусловлен:

- повышенной продукцией гормонов ЩЖ (ДТЗ, многоузловой токсический зоб, токсическая аденома, йодиндуцированный тиреотоксикоз, ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза, гипертиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита)
- продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ (опухоль яичника, продуцирующая гормоны ЩЖ, метастазы рака, продуцирующие тиреоидные гормоны).

- гиперпродукцией гормонов ЩЖ (медикаментозное, вследствие повышенной чувствительности тканей к тиреоидным гормонам).

Патогенетической основой тиреотоксикоза является ускорение биосинтеза тиреоидных гормонов и повышение их концентрации в крови (рис. 6).

Врожденный тиреотоксикоз формируется у новорожденных и грудных детей, матери которых больны ДТЗ. В патогенезе фетального тиреотоксикоза играют роль генные мутации, переход через плаценту избыточного количества свободных материнских гормонов, трансплацентарная передача от матери к плоду долгодействующего тиреостимулятора – LATS-фактора. Риск формирования врожденного тиреотоксикоза составляет 1:10 среди детей, рожденных от матерей, страдающих тиреотоксикозом. При фетальной форме отмечено частое развитие заболевания у мальчиков.

Врожденный тиреотоксикоз характеризуется ранней и усиленной спонтанной двигательной активностью и ускоренным внутриутробным созреванием плода. В клинической картине доминируют: общее беспокойство, тремор, судорожный синдром, повышенный аппетит при недостаточной прибавке массы тела, гипергидроз, экзофтальм, симптом Грефе. ЩЖ, как правило, увеличена до I–II степени имеет мягко эластичную консистенцию. Всегда имеют место изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (одышка, тахикардия, расширение границ сердца, цианоз, в тяжелых случаях острая сердечная недостаточность). Дети обычно рождаются в срок, имеют сниженную массу тела 1550–2700. Для врожденного тиреотоксикоза характерным является ускорение дифференцировки костной ткани в виде раннего (на 1–2 месяца) появления точек окостенения в области лучезапястных суставов. Возникающий внутриутробно дефицит минералокортикоидов ведет к формированию острой надпочечниковой недостаточности.

Возможные механизмы патогенеза диффузного токсического зоба

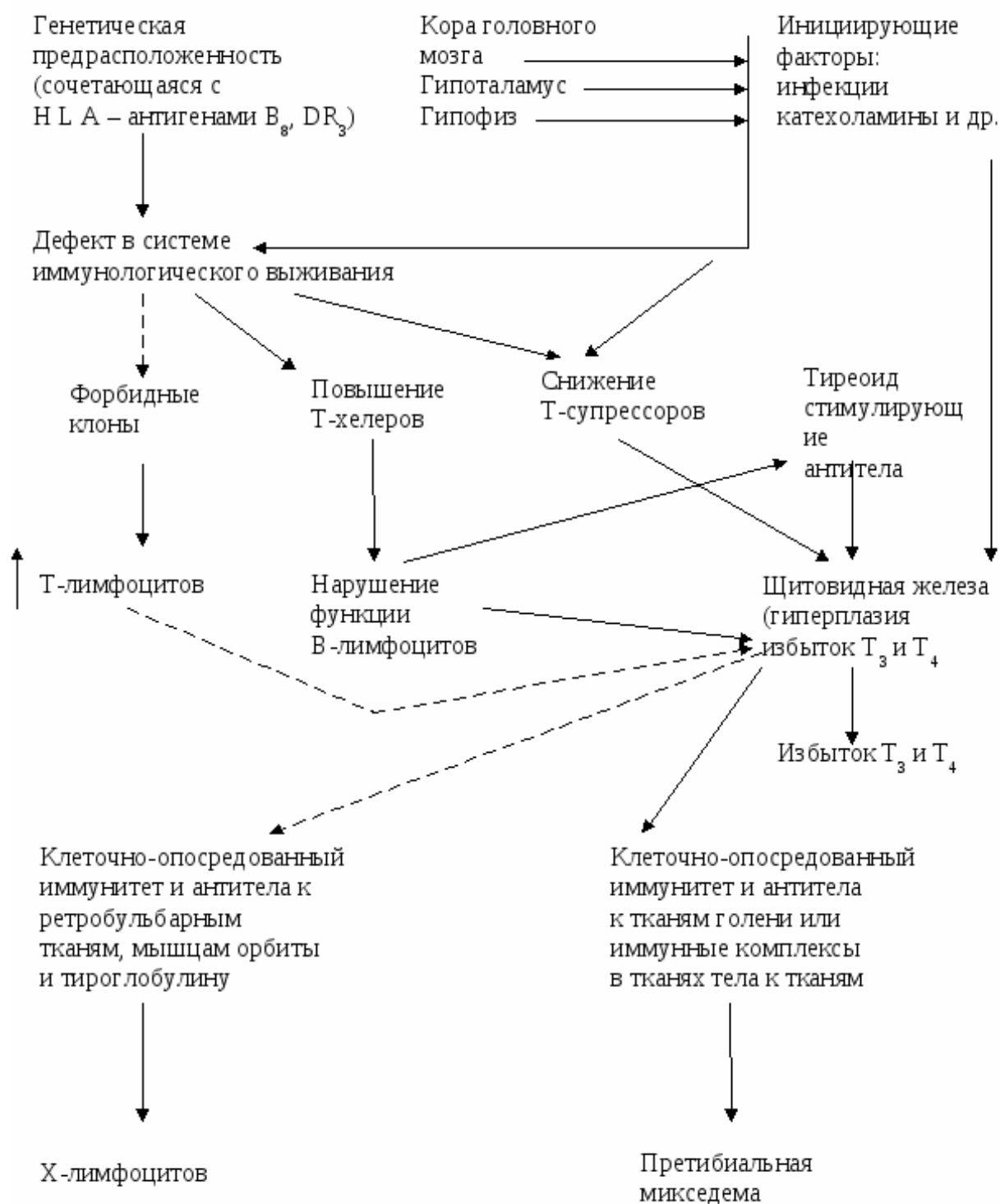


Рис. 6. Возможные механизмы патогенеза диффузно-токсического зоба

Классификация

1. По степени увеличения ЩЖ (по классификации ВОЗ).
2. По тяжести выраженности тиреотоксикоза:
 - а) легкая степень – снижение массы тела не более чем на 15%, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80–100 ударов в мин, нарушения ритма нет, основной обмен не превышает +30%, нарушений других эндокринных желез нет;
 - б) средняя степень – снижение массы тела от 15 до 30% от исходной. ЧСС в пределах 100–120 ударов в минуту, могут быть нарушения ритма, увеличение основного обмена составляет от 30 до 60%, могут быть нарушения углеводного обмена, желудочно-кишечные расстройства, симптомы относительной надпочечниковой недостаточности;
 - в) тяжелая степень – ЧСС более 120 ударов в минуту, прогрессирующая потеря массы тела более 30% от исходной, основной обмен более +60%, мерцательная аритмия.
3. По стадиям:
 - I – невротическая (клиника невроза с сердцебиением, при незначительном увеличении щитовидной железы);
 - II – нейрогормональная (классическая картина тиреотоксикоза);
 - III – висцеропатическая (поражение внутренних органов с нарушением их функции);
 - IV – кахексическая (необратимые дистрофические изменения внутренних органов, дистрофия, склонность к коматозным состояниям, тиреотоксическим кризам, мерцательной аритмией).
4. По фазе заболевания:
 - а) декомпенсация;
 - б) субкомпенсация;
 - в) компенсация;
 - г) ремиссия.
5. По наличию осложнений:
 - а) без осложнений;
 - б) с осложнениями:
 - тиреотоксическая энцефалопатия;
 - кардиопатия;
 - офтальмопатия;
 - тиреотоксический криз;
 - нарушение функции гонад.

Клинические особенности течения

Клиническая картина заболевания зависит от степени тяжести тиреотоксикоза и характера ответа организма на патологический процесс. Клиническая картина у детей дошкольного и школьного возраста полиморфна и характеризуется теми же основными симптомами, что и у взрослых. Начало заболевания чаще постепенное. Основные жалобы: общая слабость, быстрая утомляемость, плаксивость, раздражительность, сердцебиение, потливость, дрожание рук, а иногда и всего тела. Начало заболевания может характеризоваться излишним похуданием (часто на фоне повышенного аппетита), отмечается выраженная мышечная слабость (возможно изменение походки).

Клиническая картина складывается из следующих синдромов (рис. 7):

- 1) синдрома тиреотоксикоза;
- 2) синдрома зоба;
- 3) синдрома аутоиммунных нарушений.

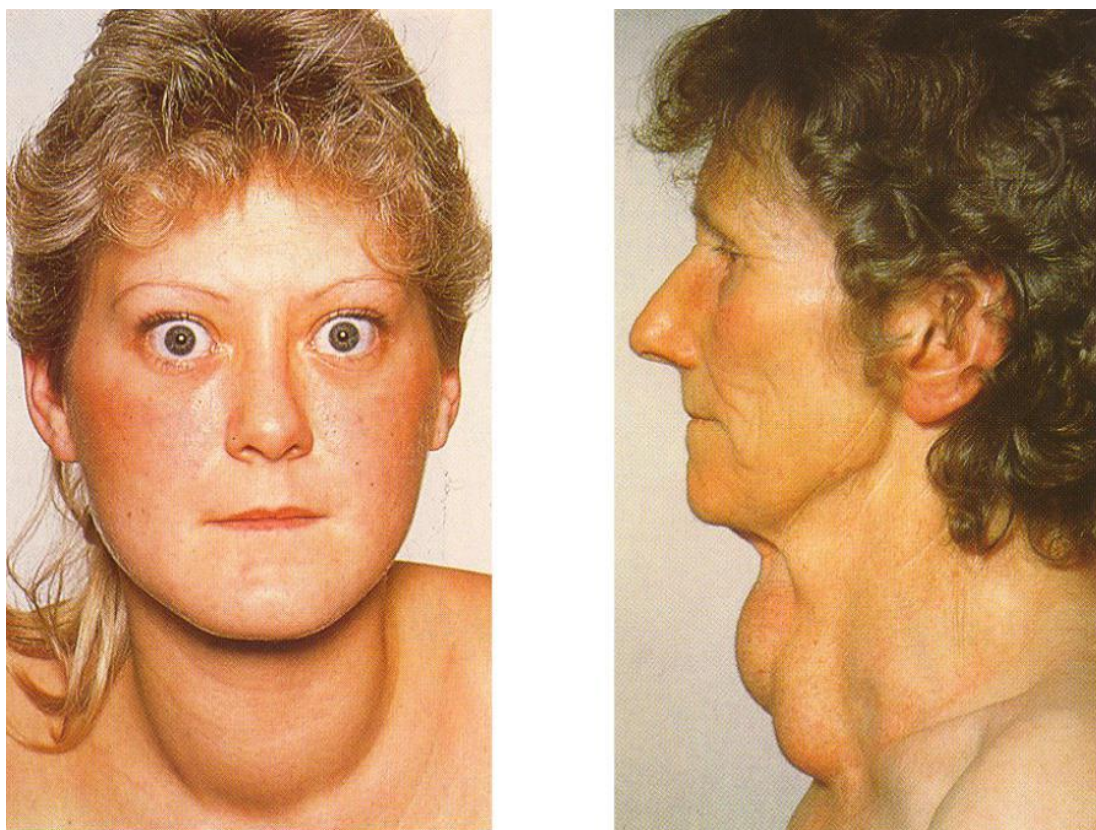


Рис. 7. Пациентка с ДТЗ

Синдром тиреотоксикоза – характеризуется поражением всех органов и систем. Прежде всего, поражается нервная система. Дети

становятся неуравновешенными, капризными, плаксивыми, отмечается повышенная возбудимость, характерно нарушение сна, ослабление памяти, ухудшается успеваемость в школе. Среди неврологических симптомов на первом месте нарушения в двигательной сфере: мелкоамплитудный тремор пальцев рук, хореоформные подергивания, высокие сухожильные рефлексy, в тяжелых случаях гипертонус мускулатуры тела, симптом Мари – телеграфного столба. Симптомы поражения вегетативной нервной системы: тонкая теплая, влажная кожа, стойкий красный дермографизм. Выражена повышенная потливость, в тяжелых случаях повышение температуры тела.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается постоянная, вне зависимости от положения тела тахикардия, сохраняющаяся в покое. Тахикардия часто самый ранний симптом ДТЗ. Частота пульса от 80 до 150 уд./мин, нейроциркуляторная дистония, повышение систолического давления и понижение диастолического, то есть увеличение пульсового давления. При тяжелом тиреотоксикозе диастолическое давление может быть равно нулю. При легком течении ДТЗ цифры АД могут соответствовать возрастным нормам, при этом регистрируется лабильность пульса, усиление сердечных тонов, появление неорганических шумов, которые выслушиваются часто на верхушке сердца, в т. Боткина, на легочной артерии, шум меняется в зависимости от положения тела. Боли в области сердца острого или сжимающего характера регистрируются редко. В ряде случаев отмечается увеличение границ сердца влево. На ЭКГ фиксируется нарушение ритма (синусовая тахикардия, экстрасистолия), высокий вольтаж зубцов, уменьшение интервалов. На ЭКГ – усиление 1 тона, раздвоение 2 тона, может появляться патологический желудочковый 3 тон. Регистрируется систолический шум. Недостаточность кровообращения развивается редко даже при тяжелом токсикозе. Практически у всех больных имеют место симптомы субклинического гипокортицизма (слабость, утомляемость, адинамия, пигментация, лейкоцитоз), которые могут быть проявлением первичного иммунодефицита. Дефицит массы тела встречается не всегда, может быть даже избыточная прибавка массы тела «тучный базедов». Больные, у которых развивается ожирение на фоне ДТЗ, имеют сочетанную патологию рецепторов инсулина. Избыток гормонов ЩЖ влияет на рост ребенка, это особенность детского ДТЗ. Развивается высокорослость (ускорение костного возраста).

Очень часто отмечаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: неустойчивый стул, склонность к поносам, боли в животе, рвота. В тяжелых случаях поражается печень, она увеличивается в размерах, может быть болезненной, отмечается желтушное окрашивание склер.

Симптом зоба – увеличение ЩЖ I, II степени. Обычно отмечается диффузное, равномерное увеличение обеих долей ЩЖ, но в ряде случаев правая доля имеет большие размеры, чем левая. Полного параллелизма между степенью увеличения и тяжестью заболевания нет. ЩЖ может быть мягко-эластичной, плотной, неравномерной, узловой. Кровоснабжение железы повышено, что часто проявляется пульсацией на шее, а при надавливании фонендоскопом прослушивается систолический шум. Из глазных симптомов наиболее часто встречается экзофтальм. В литературе описано 34 глазных симптома. Наиболее частыми из них является симптом Дальримпля – широкие глазные щели. Симптом Грефе – запаздывание верхнего века при медленном опускании взора вниз, в результате чего между верхним веком и радужной оболочкой появляется белая полоска склеры. Симптом Мебиуса характеризует расстройство конвергенции. Симптом Эллинека – усиленная пигментация век, как признак функциональной недостаточности коры надпочечников. Симптом Жоффруа – отсутствие морщин на лбу при взоре вверх. Симптом Штелльвага – редкое мигание.

Симптомы аутоиммунных нарушений – претибиальная микседема, аутоиммунная артропатия, витилиго, аутоиммунная офтальмопатия. Последняя может выступать как самостоятельное заболевание, представляющее собой комплексное поражение тканей орбиты и сопровождающееся инфильтрацией, отеком и пролиферацией ретробульбарных мышц, клетчатки, соединительной ткани. Описаны многочисленные сочетания аутоиммунной офтальмопатии с аутоиммунным тиреоидитом, протекающие с нормальной или сниженной функцией ЩЖ. Сочетание ДТЗ и аутоиммунной офтальмопатии составляет от 20 до 40%. До настоящего времени в ретробульбарных тканях не идентифицирован антиген, к которому образуются аутоантитела, и все последующие изменения, характерные для офтальмопатии. Предполагают, что в орбитальных тканях может локализоваться экстраклеточная часть рецептора к ТТГ, которая проявляет свойства нефункционального аутоантигена. Аутоиммунные механизмы развития офтальмопатии подтверждены

многочисленными исследованиями. Аутоиммунная офтальмопатия чаще встречается у мужчин, причем у лиц белой расы в 4–6 раз чаще, чем у азиатских индейцев. Для аутоиммунной офтальмопатии характерно наличие экзофтальма, часто хемоза и периорбитального отека. Жалобы на чувство «давления» в глазных яблоках, «песка в глазах», слезотечение, светобоязнь, двоение в глазах. Диплопия в начале только с утра, с прогрессированием в течение всего дня (появление новых сосудов неблагоприятный прогностический признак). Экзофтальм, как правило, асимметричен, может быть односторонним. Отсутствует параллелизм в течении ДТЗ и офтальмопатии. Повышенное ретробульбарное давление в результате лимфоидной инфильтрации, накопление жидкости и отека ретроорбитальных и ретробульбарных тканей выталкивает глазное яблоко и сдавливает зрительный нерв с потерей зрения. Классификация представлена на рисунке 7.

Класс	Степень	Клинические проявления
0 (N)		Отсутствие патологических изменений со стороны глаз
1 (O)		Единичные симптомы
2 (S)		Изменения мягких тканей орбиты (отек, инъекция конъюнктивы)
	0	отсутствуют
	a	незначительно выражены
	b	умеренно выражены
	c	резко выражены
3 (P)		Экзофтальм
	0	отсутствует (менее 23 мм)
	a	незначительно выражен (23–24 мм)
	b	умеренно выражен (25–27 мм)
	c	резко выражен (28 мм и более)
4 (E)		Поражение мышц орбиты
	0	отсутствует
	a	ограничение взора
	b	ограничение движения глазных яблок
	c	фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5 (C)		Поражение роговицы
	0	отсутствует
	a	сухость
	b	изъязвление
	c	помутнение, некроз, перфорация
6 (S)		Потеря зрения (поражение зрительного нерва)
	0	острота зрения более 0,67
	a	острота зрения 0,67–0,33
	b	острота зрения 0,33–0,1
	c	острота зрения менее 0,1

Рис. 7. Классификация эндокринной офтальмопатии NOSPECS (S.Werner), 2015

Для определения тактики лечения необходимо знать степень активности процесса (рис. 8)

Боль	Спонтанная	1
	При попытке посмотреть вверх, в стороны или вниз	1
Покраснение	Век	1
	Конъюнктивы	1
Отечность	Век	1
	Хемоз	1
	Карункулы	1

Рис. 8. Степень активности процесса (CAS) по М. Mourtis, 1997

Претибиальная микседема является также самостоятельным аутоиммунным заболеванием и встречается при ДТЗ значительно реже, локальная микседема встречается при тяжелых формах диффузного нетоксического зоба. Кожа становится отечной, утолщенной с выступающими волосяными фолликулами (передняя поверхность голени) пурпурно-красного цвета и напоминает кожу апельсина, может быть эритема и зуд. У детей встречается крайне редко.

Акропатия – отечность мягких и подлежащих костных тканей в области кистей (фаланги пальцев, кости запястья и стоп) почти всегда сочетается с офтальмопатией и локальной микседемой. Ногтевые пластинки на фоне отечных фаланг имеют вид часовых стекол, пораженные участки кожи гиперпигментированы с выраженным гиперкератозом. На рентгенограммах выявляются субпериостальные образования костной ткани, которые напоминают пузыри мыльной пены. Для подтверждения диагноза акропатии необходимо сканирование пораженной области. Вовлеченные в процесс мягкие и костные ткани почти избирательно поглощают, как и участок поражения претибиальной микседемы, указанный изотоп (^{99}Tc – пирофосфат).

Диагностические и патогенетические аспекты

Повышение всех обменных процессов при тиреотоксикозе ведет к усиленному потреблению кислорода даже в состоянии покоя, т. е. к повышению основного обмена.

Большую диагностическую роль играет проведение рентгенограмм кистей рук с лучезапястными суставами. На них можно увидеть ускорение дифференцировки костного скелета.

Необходимо проведение общего анализа крови. Количество эритроцитов и гемоглобина колеблется в пределах нормы, иногда незначительно снижено. Чаще отмечаются лейкопения, лимфоцитоз, ускоренная СОЭ.

При биохимическом исследовании крови выявляется сниженный уровень холестерина, может появиться гипергликемия, при проведении нагрузочного теста с глюкозой – нарушение толерантности к углеводам.

В диагностике важно проведение УЗИ ЩЖ, которое позволяет с высокой точностью определить объем ЩЖ, ее эхогенность, наличие узлов и особенности кровотока.

При болезни Грейвса примерно в 80% случаев выявляют:

- диффузное увеличение ЩЖ;
- снижение ее эхогенности;
- усиление кровотока.

На фоне терапии, критерием адекватности является не только уменьшение размеров, но и выраженной гипоехогенности железы, что имеет большую диагностическую значимость при оценивании прогноза течения заболевания. Если этого критерия нет, есть риск рецидива. Оценка скорости кровотока: скорость повышается при ДТЗ в 2 и более раз (в норме 30 м/сек). На фоне терапии снижается скорость кровотока. Характер васкуляризации при цветовом доплеркартировании резко увеличивается количество мелких сосудов – сливные поля цветовых сигналов («тиреоидный ад»). В здоровой железе – единичные цветовые сигналы по контуру железы.

Подтверждение наличия тиреотоксикоза проводится клинически и обязательно доказывается лабораторно (определяют Т3св, Т4св, ТТГ, антитела к тиреопероксидазе). У всех детей, больных ДТЗ подавляется выработка ТТГ (низкие или нулевые значения), повышен уровень Т3. Реже повышен уровень Т4. Необходимо определение не только общих Т3 и Т4, но и их свободных фракций.

Сцинтиграфию ЩЖ проводят для дифференциальной диагностики, например, при пограничном уровне АТ-рТТГ. В качестве радиофармпрепарата используют технеций. При болезни Грейвса наблюдается усиленный диффузный захват радиоизотопа всей ЩЖ, что позволяет отличить истинный гипертиреоз от:

- деструктивного (подострого) тиреоидита, когда в результате разрушения фолликулов избыток Т4 выходит в кровяное русло (низкий захват изотопа щитовидной железой);

- автономного узла в ЩЖ (локальное накопление изотопа)

Однако, с учетом достаточно высокой стоимости облучения ребенка и наличия других диагностических методов сцинтиграфия ЩЖ для диагностики болезни Грейвса у детей используется достаточно редко, только в целях дифференциальной диагностики.

Дифференциальная диагностика

При выраженной клинической картине заболевания постановка диагноза не вызывает затруднений. В ранних стадиях развития патологического процесса при стертых формах необходимо дифференцировать с такими заболеваниями, как нейроциркуляторная дистония, тиреотоксическая фаза АИТ, синдром резистентности к тиреоидным гормонам, ревмокардит.

Дифференциальный диагноз диффузного токсического зоба с нейроциркуляторной дистонией. При ДТЗ кисти рук теплые и влажные, при дистонии – руки холодные и влажные. Снижение веса будет встречаться при обоих заболеваниях, при дистонии понижен аппетит, не так сильно выражено снижение веса. При ДТЗ повышен аппетит и похудание значительное. Тахикардия исчезает в покое при нейроциркуляторной дистонии. При ДТЗ отмечается тахикардия постоянная. При дистонии пульсовое давление в норме, при ДТЗ – увеличено. Повышение основного обмена при сниженных цифрах холестерина при ДТЗ, при НЦД основной обмен и уровень холестерина в норме.

Необходимо проведение дифференциальной диагностики диффузного токсического зоба и тиреотоксической фазы аутоиммунного тиреоидита, особенно в случаях тиреотоксикоза легкой и средней степени тяжести. При АИТ железа чаще плотная, при ДТЗ более эластичная. Тиреотоксикоз при АИТе чаще легкий, редко средней степени тяжести. При АИТе более длительный анамнез. При ДТЗ – развернутая клиническая картина проявляется в течение короткого периода. Иммунологический анализ чаще не помогает. Однако, повышение антител к тиреопероксидазе более выражено при аутоиммунном тиреоидите. Ультразвуковые параметры (при АИТ степень уплотнения железы 15–20 децибельных единиц), характер васкуляризации (АИТ – единичные цветовые сигналы) – носят важное диагностическое значение.

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам сочетается с глухонемой, зобом и высоким содержанием в сыворотке крови белка, связанного с йодом. Заболевание связано с рефрактерностью тканей и органов к тиреоидным гормонам. Встречаются 1:50 тыс. новорожденных, наследуется аутосомно-доминантным путем. Исследования последних лет показали, что причиной заболевания является мутация гена β -рецептора тиреоидных гормонов, локализованного на третьей хромосоме. Этот синдром может проявляться как генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам, гипофизарная резистентность и изолированная периферическая резистентность. Больные чаще с генерализованной формой имеют зоб, повышенный уровень Т3, Т4 при нормальном содержании ТТГ, хотя находятся в эутиреоидном состоянии. Гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам клинически протекает с признаками гипертиреозидизма – увеличенной ЩЖ, синдромом тиреотоксикоза.

Дифференциальная диагностика между ДТЗ и ревмокардитом. При той и другой патологии отмечается тахикардия, потливость, эмоциональная неуравновешенность, утомляемость. При аускультации сердца может появляться систолический шум. Помогает тщательно собранный анамнез, динамика клинической картины. Тахикардия при ДТЗ носит более упорный характер, сохраняется даже во сне, тоны сердца громкие; для ревмокардита характерно приглушение сердечных тонов. Высокое пульсовое давление при ДТЗ, при ревмокардите АД обычное с тенденцией к понижению.

Многоузловой токсический зоб является второй по величине и частоте причин синдрома тиреотоксикоза. На его долю приходится от 5 до 25% всех больных. Наибольшее количество больных регистрируются в йоддефицитных областях. Чаще у женщин в возрасте после 50 лет. Клинике многоузлового токсического зоба предшествует длительный период наличия узлового зоба с нормальным содержанием Т3, Т4, а концентрация ТТГ незначительна. Может быть картина сердечной недостаточности, резистентная к обычной медикаментозной терапии, аритмия, постоянно встречается резкая мышечная слабость, часто депрессия. В дифференциальной диагностике МУЗ и ДТЗ помогает УЗИ и сцинтиграфия ЩЖ, на которых четко видны узлы, особенности их кровообращения и функционирования.

Лечение

В мировой практике существует 3 основных подхода к лечению ДТЗ:

- 1) длительная медикаментозная терапия;
- 2) оперативное лечение с предшествующей предоперационной подготовкой;
- 3) лечение радиоактивным йодом, но данный метод не используется в педиатрии.

Если при медикаментозной терапии стойкой ремиссии достичь не удастся, тогда должны быть рассмотрены другие методы лечения, а именно: операция или радиойодтерапия (табл. 12).

Таблица 12

Прогностические факторы ремиссии болезни Грейвса у детей

Неблагоприятные	Благоприятные
Биохимическая оценка тяжести	Наличие других аутоиммунных заболеваний
Младший возраст	Старший возраст
Большой зоб	Продолжительность медикаментозной терапии более 2-х лет
Некавказоидная раса	
Несоблюдение режима приема АТС	

В последнее десятилетие использование антитиреоидных препаратов у детей становится все более распространенным, а использование радиойода – менее распространённым, чем это было в 90-е годы прошлого столетия.

Медикаментозное лечение

Используются препараты, ингибирующие синтез, освобождение тиреоидных гормонов и периферическую конверсию Т4 в Т3, а также препараты, ингибирующие влияние тиреоидных гормонов на периферические ткани (табл. 13). Из препаратов первой группы в детской и подростковой практике используются производные тионамидов. Йодиды, йодированные контрастные соединения и перхлорат калия не применяются. Из производных тионамидов применяется мерказолил и все его аналоги (метимазол, тирозол (тиамазол), пропицил). Пропицил является препаратом выбора при непереносимости мерказолила, а также у беременных женщин, так как он почти не проникает через плаценту.

Варианты лечения гипертиреоза

Наименование	Механизм действия
1. Препараты, ингибирующие синтез, освобождение ТГ и периферическую конверсию Т₄ в Т₃	
Тионамиды (мерказолил, метимазол, пропилтиоурацил)	Торможение органификации йодида Торможение конденсации йодтирозинов Торможение конверсии Т ₄ в Т ₃
Йодиды (раствор Люголя, насыщенный раствор калий йод)	Торможение окисления и органификации йодида Торможение освобождения ТГ Уменьшение васкуляризации ЦЖ
Глюкокортикоиды	Торможение секреции ТГ (эффективность неизвестна) Торможение конверсии Т ₄ в Т ₃
2. Препараты, ингибирующие влияние ТГ на периферические ткани	
Бета-адреноблокаторы (анаприлин)	Торможение адренэргических эффектов тиреоидных гормонов Торможение конверсии Т ₄ в Т ₃
Антагонисты кальция (верапамил)	Антиаритмический эффект и устранение тахикардии

В таблице 14 представлена фармакологическая характеристика тионамидов.

Таблица 14

Фармакологическая характеристика тионамидов

Фармакодинамика	Метимазол	Пропилтиоурацил
Относительная терапевтическая активность	10–50	1
Пути введения	Оральный	Оральный
Всасывание	Почти полностью	Почти полностью
Связывание с сывороточными белками	Незначительное	75%
Период полужизни в сыворотке	4–6 часов	1–2 часа
Длительность действия	24 часа и более	12–24 часа
Перенос через плаценту	Низкий	Очень низкий
Содержание в грудном молоке	Низкое	Очень низкое

Применение пропилтиоурацила у детей ассоциируется с недопустимым риском гепатотоксичности, риском развития печеночной недостаточности, может вызывать фульминантный некроз печени,

вплоть до летального исхода. Пропилтиоурацил-индуцированные повреждения печени имеют быстрое начало и могут стремительно прогрессировать, при этом биохимический мониторинг функции печени и уровня трансаминаз не являются информативными в оценке риска гепатотоксичности. Краткий курс пропилтиоурацила (под тщательным наблюдением врача) может быть назначен только в двух случаях: когда срочная операция (или радиойодтерапия) – невозможны; имеются серьезные побочные эффекты на тиомазол.

В таблице 15 представлены побочные эффекты тионамидов.

Таблица 15

Побочные эффекты тионамидов

Частота осложнений	Вид осложнений
Тяжелые менее 1%	
Редкие	Агранулоцитоз
Очень редкие	Тяжелый васкулит либо липоидный синдром
	Холестатическая желтуха
	Токсический гепатит
	Апластическая анемия
	Тромбоцитопения
Легкие 1–5 %	
Частые	Кожные проявления (зуд, сыпь, крапивница)
	Транзиторная гранулоцитопения
Менее частые	Лихорадка
	Артралгия
Редкие	Желудочно-кишечные расстройства
	Потеря вкусовой чувствительности

К препаратам, ингибирующим влияние тиреоидных гормонов на периферии относятся β -блокаторы. Они являются обязательной частью в лечении ДТЗ. Блокада β -адренергических рецепторов быстро устраняет такие проявления токсикоза, как тремор, сердцебиение и тревогу, так как эти препараты не угнетают образования и выхода тиреоидных гормонов, то их нельзя использовать в качестве монотерапии.

Если пациент имеет не слишком тяжелый гипертиреоз, а операция является спланированным вмешательством, можно ограничиться только β -блокаторами и 1% раствором йодида калия – 3–7 капель (0,15–0,35 мл) внутрь, 3 раза в сутки в течение 10 дней перед операцией.

Немедикаментозное лечение

Существуют определенные показания к оперативному лечению ДТЗ:

- значительные размеры зоба,
- сдавление зобом трахеи и нарушение дыхания,
- сдавление зобом пищевода и крупных сосудов,
- наличие осложнений (мерцательной аритмии, сердечной недостаточности),
- при неэффективности медикаментозной терапии,
- аллергия к препаратам, применяемым для лечения тиреотоксикоза,
- стойкое снижение уровня лейкоцитов в крови.

Способы удаления ЩЖ	
Радиоактивный йод	Деструкция фолликулярных клеток ЩЖ
Операция	Удаление ткани ЩЖ, избыточно секретирующей ТГ

Общая схема лечения диффузного токсического зоба

I этап (1–2 месяца) – комбинированная терапия тиреостатиками и β -блокаторами. Начальная доза тиреостатических препаратов – 0,2–0,5 мг/кг сутки (20–40 мг в день). В конце второй, начале третьей недели лечения оценивается эффект тиреостатиков, делается попытка уменьшить дозу β -блокаторов. Если снова появляется тахикардия, то прием обзидана продолжается до одного месяца. Обзидан назначается в дозе 1–2 мг/кг/сут в 3 приема.

Средние суточные дозировки тиреостатических препаратов у детей в зависимости от возраста составляют:

- до 1 года – 1,25 мг/сут;
- от 1 до 5 лет – 2,5–5,0 мг/сут;
- от 5 до 10 лет – 5–10 мг/сут;
- от 10 до 18 лет – 10–20–30 мг/сут.

В случае тяжелого клинического и биохимического гипертиреоза дозы могут быть увеличены на 50–100%. После нормализации уровней гормонов ЩЖ есть два стратегических подхода к последующей терапии:

- 1) монотерапия – последовательное снижение дозы тиреостатика на 30–50% для поддержания эутиреоза (режим «блокируй» или «титрационный» режим).

2) дождавшись нормализации ТТГ, добавить небольшую дозу L-T4 (режим «блокируй-замещай»).

II этап длится (2–3 месяца). Монотерапия (режим «блокируй», или «титрационный») – последовательное (в течение 2–3 нед) снижение дозы тиамазола на 30–50% от исходной и в дальнейшем длительный прием «поддерживающей» дозы тиамазола. Снижение начальной дозировки обычно начинается не раньше, чем через 6 недель от начала приема препарата, после достижения стойкого эутиреоза. Дозу снижают на 5 мг 1 раз в неделю; после того как суточная доза достигает 10 мг – на 2,5 мг в неделю. Обычно поддерживающая доза составляет 2,5–5 мг/сут, и эта дозировка оставляется минимум на 1,5–2 года. Поскольку побочные эффекты антитиреоидных препаратов являются дозозависимыми, преимуществом монотерапии является использование невысоких доз тиамазола.

III этап – иммунологической ремиссии, нормализация размеров ЩЖ на фоне поддержания эутиреоза. В этот период проводится комбинированная терапия мерказолилом/тиамазолом и L-тироксином, который предотвращает развитие гипотиреоза и обладает иммуномодулирующим эффектом (через уменьшение размеров железы и числа рецепторов к ТТГ). L-тироксин добавляют в дозе 50 мкг в сутки до начала снижения лечебной дозы мерказолила. Поддерживающая доза мерказолила 2,5–15 мг в день. Если на дозе 50 мкг L-тироксина сохраняется эутиреоз, то через 10–14 дней начинают осторожно снижать мерказолил. При сохранении эутиреоза на этой дозе делается попытка увеличить L-тироксин до 75 мкг в сутки. При сохранении эутиреоза продолжается дальнейшее снижение дозы мерказолила, которое доводится до 7,5–5–2,5 мг в сутки однократно, с одновременным приемом 75–100 мкг L-тироксина. На этой дозе больной находится 3–4 года.

Преимуществом монотерапии мерказолилом является возможность контроля активности заболевания и использование небольших доз тионамидов. Тем более, что развитие побочных эффектов тиреостатической терапии является дозозависимым. По поводу второго подхода к «поддерживающей терапии», большинство метаанализов свидетельствуют о более высокой распространенности осложнений при использовании такой схемы, чем при титровании доз и существующей возможности осложнений, связанных с тиамазолом.

Если тиамазол выбран в качестве терапии «первой линии» при ДТЗ у детей, длительность его приема должна составлять от 1 до 2-х лет, после чего его прием прекращается или доза препарата значительно снижается, чтобы оценить, наступила ли ремиссия заболевания. Вопрос о том, как максимально долго могут применяться антитиреоидные средства у детей, прежде чем будет рассмотрена терапия радиоактивным йодом или операция, окончательно не решен. Проспективные исследования у взрослых показывают, что если ремиссия не возникает после 12–18 месяцев терапии, при продолжении терапии, шанс на ремиссию очень невелик. Однако у детей и подростков, особенно в препубертатном возрасте, заболевание характеризуется более стойким течением, чем у взрослых, и высоким риском рецидива после прекращения тиреостатической терапии. В одном из ретроспективных исследований было выявлено, что после 13–24 месяцев медикаментозной терапии уровень АТ-рТТГ нормализовался у менее чем 20% детей (у большинства взрослых нормализация АТ-рТТГ происходит к 6 месяцу лечения). Результаты многочисленных исследований у детей свидетельствуют о низком проценте ремиссии ДТЗ (25–30%) после двухгодичной терапии. Средняя продолжительность лечения для достижения стабильной ремиссии у детей и подростков составляет 3–4 года. При более продолжительной терапии отмечена более высокая частота ремиссии. Таким образом, рекомендации, разработанные для взрослой популяции, не могут быть в полной мере применимы для детей. Перед отменой тиреостатической терапии желательно определение уровня АТ-рТТГ, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем АТ-рТТГ. Это положение носит рекомендательный характер, так как независимо от уровня АТ-рТТГ пациенту после отмены тиреостатиков необходимо определять функцию ЩЖ в динамике.

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение у детей исходной развернутой гемограммы с подсчетом лейкоцитарной формулы, а также печеночного профиля, включая билирубин, трансаминазы и щелочную фосфатазу.

Хирургическое лечение

Показания к оперативному лечению:

- 1) зоб больших размеров (масса ЩЖ больше 80 г);

- 2) наличие серьезных побочных эффектов тиреостатических препаратов;
- 3) отсутствие эффекта от консервативной терапии (отсутствие стойкой ремиссии);
- 4) выраженная эндокринная офтальмопатия, при которой терапия радиоактивным йодом противопоказана;
- 5) отказ от терапии радиоактивным йодом при неэффективности медикаментозной терапии;
- 6) единственный метод лечения у маленьких детей (дети младше 5 лет) – при неэффективности медикаментозной терапии.

При подготовке к операции назначаются тиреостатики, цель которых – клиническая и лабораторная компенсация тиреотоксикоза. β -блокаторы назначаются для нормализации частоты сердечных сокращений (при тяжелом тиреотоксикозе от 4 до 5 мг, 4 раза в день). При подготовке к тиреоидэктомии терапия тиамазолом обычно проводится на протяжении не менее, чем 1–2 месяцев.

Йодид калия (раствор Люголя) традиционно назначается во многих странах непосредственно в предоперационном периоде (с целью уменьшения кровоснабжения ЩЖ – за 10 дней до операции по 3–7 капель (0,15–0,35 мл) 3 раза в сутки).

Операцией выбора в лечении ДТЗ у детей является тотальная или субтотальная тиреоидэктомия. Частота хирургических осложнений у детей при проведении тиреоидэктомии выше, чем у взрослых; у детей младшего возраста выше, чем у детей старшего возраста. Дети младшего возраста подвергаются большему риску возникновения транзиторного гипопаратиреоза, чем подростки или взрослые.

Наиболее частым осложнением хирургического лечения (10–20% случаев) является транзиторная гипокальциемия. В подавляющем большинстве случаев она остается бессимптомной и незамеченной, если не проводить скрининговое определение уровня ионизированного кальция. Вероятность развития стойкого гипопаратиреоза в учреждениях, специализирующихся на хирургическом лечении патологии ЩЖ, после тиреоидэктомии (в случае первой операции на ЩЖ) составляет менее 0,5%. К более редким осложнениям относится образование келоидного рубца (2,8%), паралич возвратного гортанного нерва (2%), гипопаратиреоз (2%), летальный исход (0,08%). При использовании современных методов ане-

стезии частота осложнений в руках опытного хирурга значительно меньше.

После оперативного лечения, у большинства пациентов развивается гипотиреоз, требующий пожизненной терапии левотироксином. При неполном удалении ЩЖ возможен рецидив тиреотоксикоза, поэтому необходимо долговременное наблюдение.

После тиреоидэктомии по поводу ДТЗ рекомендуется:

- отменить прием анти тиреоидных препаратов и β -адреноблокаторов;
- начать прием левотироксина в суточной дозе, соответствующей массе тела пациента (1,7 мкг/кг), и определить уровень ТТГ через 6–8 нед. после операции;
- определить уровень кальция (предпочтительно – ионизированного), паратгормона и, при необходимости, назначить препараты кальция и витамина Д.

Терапия радиоактивным йодом

В Российской Федерации этот метод лечения в силу разных причин у детей применяется крайне редко. Преимуществами этого вида терапии является простота использования, отсутствие необходимости в тщательном медицинском наблюдении, отсутствии отдаленных побочных эффектов. С осторожностью следует применять терапию радиоактивным йодом у пациентов с выраженной офтальмопатией и совсем не следует ее использовать при большом зобе в связи с низкой эффективностью в таких случаях. Более того, терапию радиойодом с осторожностью следует применять у детей младше 10 лет в связи отсутствием данных об отдаленной безопасности.

У детей с выраженным тиреотоксикозом, когда уровень общего Т4 > 20 мкг/дл (260 нмоль/л) или уровень свободного Т4 > 5 нг/дл (60 пмоль/л), перед проведением терапии радиоактивным йодом необходимо назначение тиамазола и β -адреноблокаторов с целью нормализации этих показателей. Частота краткосрочных ухудшений гипертиреоза после предварительного лечения анти тиреоидными средствами не известна, имеются редкие сообщения о появлении у детей с тяжелым гипертиреозом тиреотоксического криза после получения радиойодтерапии. Медикаментозное лечение тиреостатиками прекращается за 3–5 дней до получения I131. Прием бета-блокаторов продолжается до тех пор, пока уровни общего Т4

и/или свободного Т4 не нормализуются после проведения терапии радиоактивным йодом. Тиреостатики не отменяются у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом и/или при зобе большого размера для предотвращения тиреотоксического криза. Несмотря на то, что некоторые врачи возобновляют лечение антитиреоидными средствами после терапии радиоактивным йодом (через 7–10 дней после радиоабляции) в детской практике это встречается редко. Уровень гормонов ЩЖ у детей начинает снижаться в течение первой недели после начала терапии радиоактивным йодом. Антитиреоидные средства могут осложнить оценку состояния пациента, поскольку оно может быть результатом применения тиамазола, а не радиойод-терапии.

Если в качестве метода лечения ДТЗ у детей выбрана терапия I131, последний необходимо назначить однократно в дозе, достаточной для достижения стойкого гипотиреоза. Цель I131-терапии при БГ в том, чтобы вызвать гипотиреоз, а не эутиреоз, так как активность I131 ниже определенного уровня вызывает частичное облучение ткани ЩЖ, что повышает риск развития новообразований. Из-за того, что повышенный риск образования узлов и рака ЩЖ, а также низкие показатели ремиссии связаны с низким уровнем облучения ЩЖ у детей важно вводить I131 более 150 мКи на 1 грамм ткани ЩЖ. У больных с большими железами (50–80 г) может быть необходимо введение более высоких доз I131 (200–300 мКи на грамм). Методика расчета дозы различается: в некоторых центрах всем детям назначается фиксированная доза – 15 мКи I131, в других – рассчитывают активность исходя из оценки или прямого измерения размера железы и поглощения I131.

Радиоактивный йод выделяется из организма со слюной, мочой и калом. Значительная радиоактивность сохраняется в ЩЖ в течение нескольких дней. Поэтому важно, чтобы пациенты и их семьи были в курсе и придерживались рекомендаций по местной радиационной безопасности при терапии I131. После проведения I131 терапии, Т3, Т4 и/или свободный Т4 уровни должны измеряться ежемесячно. Уровень ТТГ может длительное время оставаться сниженным. Гипотиреоз обычно развивается через 2–3 месяца после лечения, после диагностики гипотиреоза немедленно назначается левотироксин.

Побочные эффекты терапии I131 у детей встречаются редко. Менее 10% детей жалуются на небольшую болезненность над ЩЖ

в течение первой недели после терапии; это можно эффективно лечить с помощью ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных препаратов. На 4–10 день после терапии радиоактивным йодом может повыситься уровень тиреоидных гормонов, вследствие высвобождения ранее синтезированных гормонов из разрушающейся щитовидной железы. На этот период возможно назначение β -адреноблокаторов. Если существует остаточная ткань ЩЖ у детей после терапии радиоактивным йодом, то существует теоретическая угроза развития рака в дальнейшем.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие факторы можно отнести к провоцирующим развитие ДТЗ?
2. Чем может быть обусловлен синдром тиреотоксикоза?
3. Этиология врожденного тиреотоксикоза.
4. Осложнения ДТЗ.
5. Симптом Мебиуса.
6. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику ДТЗ?
7. Основные подходы в лечении ДТЗ.
8. Механизм действия препаратов глюкокортикоидов при ДТЗ.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Нина К., 12 лет, ребенок от первой беременности, протекавшей с гестозом I-й половины. Роды срочные, в срок 39 недель. При рождении рост 53 см, масса 3800 г. У матери АИТ, диффузный зоб II степени, эутиреоз, по поводу которого получает заместительную гормонотерапию. Из анамнеза известно, что девочка часто болеет респираторными заболеваниями. Год назад ребенок перенес стрессовую ситуацию, после чего обратили внимание на сильную раздражительность, плаксивость ребенка, увеличение ЩЖ.

При поступлении в отделение девочка жалуется на слабость, сердцебиение, похудание при хорошем аппетите, увеличение щито-

видной железы, жажду, чувство жара. Общее состояние средней степени тяжести, масса 42 кг, рост 151 см. Кожные покровы чистые, повышенной влажности, бледные. Красный стойкий дермографизм. Тurgор тканей снижен, мышечная гипотония. Обращает внимание тремор рук, блеск глаз, экзофтальм, широкие глазные щели, симптом Мебиуса, симптом Эллинека, симптом «телеграфного столба». Аускультативно дыхание везикулярное. Тоны сердца громкие, тахикардия до 120 уд./мин., систолический шум в точке Боткина. АД 130/50 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. ЩЖ при глотании заметна на глаз, хорошо пальпируются обе доли, перешеек 0,7 см, правая доля 3,0*3,0 см, левая 3,0*3,5 см, умеренно плотноватая, неравномерная, узлов нет, безболезненная.

ОАК: Нb – 115г/л, эр – 3,4 Е/л, L – 9,3 г/л, п/я – 4%, с/я – 58%, эоз – 3%, л – 48%, м – 5%, СОЭ – 12 мм/ч.

ОАМ: цвет желтый, прозрачный, уд. вес – 1020, рН – 6,0, белок, сахар – отр., ацетон – отр.

Биохимический анализ крови: общий белок – 62,7 г/л, общ. билирубин – 7,0 мкмоль/л, прямой – 0 мкмоль/л, сахар – 6,6 ммоль/л, холестерин – 2,7 ммоль/л, К – 3,9 ммоль/л, Na – 140,0 ммоль/л.

ЭКГ: высокие заостренные зубцы Р и Т, экстрасистолия, синусовая тахикардия 115 уд./мин.

1. *Поставьте предварительный диагноз.*
2. *Составьте план обследования.*
3. *Укажите основные принципы лечения.*

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ

Тиреотоксический криз – ургентное и относительно редкое осложнение тиреотоксикоза, характеризующееся массивным поступлением в кровь гормонов щитовидной железы. Данное состояние развивается у детей с длительным течением болезни Грейвса и прогрессирующей полигландулярной недостаточностью.

Этиопатогенетические аспекты

Этиологическими факторами развития тиреотоксического криза являются:

- 1) отмена антитиреоидной терапии или неадекватное ее проведение;
- 2) выполнение резекции ЩЖ при некомпенсированном тиреотоксикозе;
- 3) отсутствие терапии глюкокортикоидами в пред- или послеоперационном периоде;
- 4) терапия радиоактивным йодом (в высоких дозах) тиреотоксикоза в стадии декомпенсации.

Провоцирующими факторами рассматриваемого состояния являются:

- 1) любые стрессовые воздействия на фоне тиреотоксикоза, которые истощают адаптационные возможности организма:
 - тяжелый эмоциональный стресс;
 - физические травмы, включая грубую пальпацию ЩЖ;
 - острые инфекционные и неинфекционные заболевания;
 - инсоляция;
 - гипогликемия;
- 2) применение лекарственных средств:
 - йодсодержащих, в частности рентгеноконтрастных;
 - гипогликемизирующих;
 - салицилатов;
 - адреномиметиков.

Патогенетической основой тиреотоксического криза является ускорение биосинтеза и увеличение количества циркулирующих тиреоидных гормонов: Т4 и трийодтиронина Т3 в сочетании с акти-

вацией симпатикоадреналовой системы и синдромом острой надпочечниковой недостаточности вследствие усиления метаболизма кортизола избытком тиреоидных гормонов.

Клиническая картина, диагностика и характеристика

Тиреотоксический криз возникает остро, утяжеляются все симптомы тиреотоксикоза в течение нескольких часов, реже дней. Отмечаются повышение температуры тела до 40–41 °С, бессонница, резкое двигательное и психическое возбуждение, хореоподобные движения, возможен тремор, судорожные подергивания конечностей, возникает профузный пот, резкая головная боль. При прогрессировании криза появляется бред, галлюцинации, спутанность сознания, в последующем общее беспокойство сменяется сонливостью. Как правило, отмечается снижение аппетита, диспепсические расстройства в виде тошноты, рвоты. Неукротимая рвота, боли в животе требуют дифференциальной диагностики с «острым животом». Появление желтухи на фоне клинических проявлений криза свидетельствует об острой печеночной недостаточности. Диурез, как правило, снижен.

Характерными признаками тиреотоксического криза являются:

- крайнее возбуждение, выражение страха на лице, яркая гиперемия лица и шеи;
- частое, глубокое дыхание, тахикардия до 200 ударов в минуту, пульс лабильный, синусовый ритм, который часто сменяется мерцательной аритмией, увеличение пульсового давления (систолическое АД 160–180 мм рт. ст., диастолическое – 60–50 мм рт. ст. и ниже);
- острая сердечная недостаточность в терминальных случаях, отек легких, недостаточность функции коры надпочечников, острая печеночная недостаточность;
- резкое возбуждение, сменяющееся прогрессирующей адинамией, развитием сопора, вплоть до комы;
- в клинической картине на первый план может выступать прогрессирующая адинамия: выраженная мышечная слабость, нарушение глотания, поперхивание, нарушение речи (она становится гнусавой) появляются вялые параличи;

- больные принимают характерную позу: голова опущена, ноги полусогнуты и разведены, руки разбросаны, выражение страха на лице.

Нередко возникает необходимость в дифференциальной диагностике тиреотоксического криза:

- с острым гипокортицизмом другого генеза;
- острой сердечно-сосудистой недостаточностью нетиреогенного происхождения;
- инфекциями и интоксикациями (сепсис, пищевая токсикоинфекция, двусторонняя пневмония, уремия, печеночная энцефалопатия);
- острым психозом;
- синдромом «острого живота»;
- бронхиальной астмой;
- неврологической патологией (энцефалит, инсульт, опухоль).

Тиреотоксический криз диагностируется в первую очередь клинически. Лабораторные исследования обычно выполняются параллельно с проводимой терапией. Из лабораторных показателей определяется уровень свободного Т₃, свободного Т₄, ТТГ (табл. 16).

Таблица 16

Лабораторные и инструментальные исследования

Показатель	Возможные изменения
Свободные формы тиреоидных гормонов	Снижение уровня ТТГ, повышение уровня свободного Т ₄ и свободного Т ₃
Препрандиальная гликемия	Гипергликемия, сменяющаяся в конечной стадии гипогликемией
Общий анализ крови, лейкоцитарная формула	Гипохромная анемия, повышение СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево с изменением общего количества лейкоцитов в периферической крови или без такового
Биохимический анализ крови	Гипохолестеринемия, гиперкальциемия, гипоальбуминемия, повышение уровней креатинина, остаточного азота, щелочной фосфатазы и аминотрансфераз, увеличение количества билирубина
Содержание кортизола	Повышение уровня (на начальных стадиях), что типично для тяжелых стрессовых состояний, затем резкое его снижение

Рентгенография органов грудной клетки	Признаки инфекционного процесса
Мониторинг ЭКГ	Аритмия
Бактериальный посев крови и мочи	Лейкоцитоз, бактериурия
Содержание газов и рН крови	Низкое содержание углекислоты в венозной крови и повышение содержания в ней кислорода

Терапевтические возможности ведения пациентов

Лечение тиреотоксического криза должно быть незамедлительным и проводится в отделении интенсивной терапии.

Специфическая терапия направлена на снижение уровня тиреоидных гормонов, нормализацию работы сердечно-сосудистой системы, борьбу с надпочечниковой недостаточностью, снижение температуры тела, регидратацию.

При выборе анти тиреоидных препаратов предпочтение отдается пропилтиоурацилу, так как он тормозит периферическое превращение Т4 в Т3. Тиреостатики вводятся per os через зонд: пропилцил – в дозе 6–8 мг/кг массы тела, мерказолил – в дозе 0,6–0,8 мг/кг массы тела каждые 4–6 ч.

Одновременно проводят инфузионную терапию растворами 0,9% натрия хлорида и 5–10% глюкозы из расчета 450 мл/м² в течение первого часа, затем по 2–3 л/м² в сутки.

После введения анти тиреоидных препаратов, не ранее, чем через 1 ч начинают введение йодидов с целью блокирования выхода тиреоидных гормонов из ЩЖ в кровь: 15–30 капель 1% раствора Люголя вводят каждые 6 ч (или 0,25 г натрия йодида внутривенно каждые 6 ч).

Обязательно использовать глюкокортикоиды: гидрокортизон вводится в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 6 ч.

С целью уменьшения адренергических эффектов тиреоидных гормонов используют β-адреноблокаторы: обзидан или анаприлин из расчета 0,5–2,0 мг/кг в сутки перорально или внутривенно (лабеталол или пропранолол).

По показаниям проводится седативная терапия.

Борьба с гипертермией осуществляется путем охлаждения с помощью влажных обертываний либо жаропонижающих средств.

Если криз сопровождается инфекцией, то применяют антибиотики.

Для борьбы с гипоксией необходима постоянная подача увлажненного кислорода. При симптомах начинающегося отека мозга с целью дегидратации вводят внутривенно 40% раствор глюкозы, диуретики, 25% раствор магнезии.

Если больной не отвечает на проводимую терапию, то возникает необходимость прямого удаления тиреоидных гормонов из циркуляции. В этом случае можно прибегнуть к плазмаферезу, перитонеальному диализу.

На фоне интенсивной комплексной терапии состояние больного обычно улучшается через 24–36 ч, однако лечение продолжается до полного устранения всех клинических и метаболических расстройств.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Каковы этиологические факторы и патогенетические механизмы в развитии тиреотоксического криза?
2. С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальный диагноз при тиреотоксическом кризе?
3. Какова тактика ведения (обследование, лечение) больных с тиреотоксическим кризом?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Больная, 16 лет, прооперирована по поводу ДТЗ. На 2-й день после операции состояние резко ухудшилось. Больная возбуждена, предъявляет жалобы на сердцебиение, потливость, эпизод рвоты. Пульс – 165 уд./мин, мерцательная аритмия, АД – 85/40 мм рт. ст. Тоны сердца громкие. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Температура тела – 39 °С.

1. *Поставьте диагноз.*
2. *Назначьте обследование.*
3. *Опишите терапевтическую тактику.*

Задача № 2

Больной, 15 лет, доставлен в приемное отделение. По словам матери, в течение года (за исключением последних двух месяцев) принимал тиамазол. Общее состояние очень тяжелое. Резкое психомоторное возбуждение. Кожа горячая, влажная, гиперемирована, температура тела – 39,4 °С, дыхание поверхностное. Пульс – 180 уд./мин, мерцательная аритмия, АД – 100/40 мм рт. ст., пре-прандиальная гликемия – 5,6 ммоль/л.

- 1. Поставьте диагноз.*
- 2. Назначьте обследование.*
- 3. Опишите диагностические и лечебные мероприятия.*

Задача № 3

В приемное отделение поступила больная 13 лет с диагнозом «Пароксизм мерцательной аритмии». При осмотре: телосложение астеническое, кожа влажная, диффузный зоб III степени, мерцательная аритмия, частота сердечных сокращений – до 200 в минуту, АД – 180/60 мм рт. ст. Из анамнеза известно, что болеет около года, постепенно появились вялость, потливость, тахикардия, стала отмечать снижение массы тела. После психического перенапряжения возник пароксизм мерцательной аритмии.

- 1. Поставьте диагноз.*
- 2. Назначьте обследование.*
- 3. Какую неотложную помощь необходимо оказать?*

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Этиология и патогенез

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является типичным органоспецифичным аутоиммунным заболеванием. Частота спорадических случаев АИТ среди детей по России составляет около 3–4%. Заболевание в 2 раза чаще встречается среди девочек, чем среди мальчиков. Пик дебюта заболеваемости АИТ приходится на пубертатный возраст. Отмечается семейная концентрация аутоиммунных тиреопатий. Частота АИТ среди детского населения от 1 до 31,2%.

Распространенность АИТ, особенно среди подростков зависит от региона проживания, генетической предрасположенности, имеются половые различия. На долю аутоиммунного тиреоидита в младшем и школьном возрасте приходится от 0,2 до 4%, значительно чаще АИТ диагностируется у девочек. Однако имеются эпидемиологические исследования, свидетельствующие об одинаковой частоте поражения АИТ как девочек, так и мальчиков. Значительные исследования в тиреоидологии в последние годы дали основания для пересмотра ранее существовавших приоритетов, по вопросам распространенности АИТ, сроков его дебюта, критериев диагностики. Доказано, что частота выявления антител прогрессивно нарастает с возрастом и степенью увеличения ЩЖ.

К факторам повышенного риска по развитию АИТ относятся:

- 1) девочки, девушки, имеющие отягощенный семейный анамнез по аутоиммунным тиреопатиям (ДТЗ, АИТ, аутоиммунная орбитопатия);
- 2) преморбидный анамнез ребенка, отягощенный по аутоиммунной соматической патологии (витилиго, алопеция, системная красная волчанка, гемолитическая анемия, ревматоидный артрит и т. д.) или по аутоиммунным эндокринопатиям (сахарный диабет 1 типа, первичный гипокортицизм);
- 3) отягощенный радиационный анамнез у ребенка с зобом – рентгеновское облучение области головы, шеи и верхней части грудной клетки;

- 4) отягощенный аллергологический анамнез у ребенка с зобом – сочетание трех и более аллергических проявлений, особенно в пубертатном возрасте при длительности процесса более 7 лет.

АИТ относится к заболеваниям с первичной патологией иммунитета, дефект в системе Т-супрессоров. Доказано наличие маркеров в HLA-системе (DR3, DR4, DR5, B13, B25), выявлены факторы, ответственные за АИТ. Иммуногенетика аутоиммунного тиреоидита очень сложна и до конца не изучена. Антигенная структура ЩЖ представлена широким набором различных антигенов, против которых возможно развитие аутоагрессии. К ним относятся микросомальная фракция, тиреоглобулин, натрий-йодный симпортер, рецептор ТТГ, дейодиназы, плазматическая мембрана. В настоящее время активно обсуждается роль цитокинов, фактора некроза опухоли, в реализации иммунного ответа аутоиммунного тиреоидита. Показана роль фактора некроза опухоли интерлейкина1 (IL-1) в индукции апоптоза лимфоцитов при АИТ. Кроме того, тиреоциты, также как и лимфоциты могут продуцировать интерлейкин1, имеющий различные эффекты воспаления, и интерлейкин 6 – стимулятор В-лимфоцитов. Оба цитокина участвуют в патогенезе аутоиммунного процесса. Фактором, подтверждающим иммунный характер воспаления, является высокая частота обнаружения специфических антитиреоидных антител в крови больного. Это антитела к тиреопероксидазе (микросомальной фракции) железы, к тиреоглобулину, об этом свидетельствует лимфоидно-макрофагальная инфильтрация ЩЖ. Патогенетическое значение различных антитиреоидных антител неодинаково. Антитела к тиреоглобулину имеют, по всей вероятности, наименьшее значение в нарушении структуры щитовидной железы и редко проявляют комплементфиксирующую цитотоксичность. Антитела к тиреоидной пероксидазе (раньше называли микросомальным антигеном) обладают способностью индуцировать комплементзависимую цитотоксичность и вызывать цитотоксические изменения в структурных элементах фолликулов щитовидной железы, играя важную роль в патогенезе данного заболевания. Постоянно фиксируют прямую корреляцию между титром этих антител и гистологическими изменениями в щитовидной железе, которые имеются при аутоиммунном тиреоидите. Было показано, что циркуляция антител к тиреопероксидазе свидетельствует о высоком риске развития гипотиреоза у больных с аутоиммун-

ным тиреоидитом. Наряду с образованием аутоантител происходит активное образование антител к рецептору ТТГ. Подтверждена также повреждающая роль лимфоцитов, непосредственно воздействующих на клетки мишени. Есть варианты АИТ с преобладанием нарушений в клеточном звене иммунитета и с преобладанием гуморальных факторов, есть иммунное воспаление, которое ведет к уменьшению объема функционирующей ткани, гиперплазии работающей ткани, формированию зоба, иногда атрофии железы, постепенному снижению функциональных возможностей с исходом в гипотиреоз, что в детском возрасте встречается значительно реже, чем у взрослых. У детей и подростков с АИТ в анамнезе высока частота аллергических диатезов, поллинозов, бронхиальной астмы, а среди родственников – аутоиммунный тиреоидит и другие эндокринопатии. В детском возрасте динамика заболевания более сложна из-за небольшой длительности заболевания и минимальных морфологических изменений.

По классификации аутоиммунный тиреоидит может быть атрофический, гипертрофический по величине ЩЖ (согласно классификации ВОЗ); по функции ЩЖ (эутиреоз, гипертиреоз – хаситоксикоз, гипотиреоз, тиреоидит с волнообразным течением); по состоянию компенсации: а) декомпенсированный; б) субкомпенсированный; в) медикаментозно-компенсированный.

Пример структуры диагноза: АИТ, гипертрофическая форма, зоб 2-й степени, фаза эутиреоза, стадия субкомпенсации.

Клиническая характеристика

Несмотря на то, что АИТ часто дебютирует в детском и подростковом возрасте, в связи с диагностическими трудностями диагноз ставится, как правило, несвоевременно. Пациентам с неverified диагнозом АИТ ставят диагноз «диффузный нетоксический зоб», в результате чего патогенетическая терапия назначается поздно и в неадекватных дозах.

АИТ в детском и подростковом возрасте отличается рядом особенностей клинической картины, обусловленной непродолжительностью течения заболевания и минимальными морфофункциональными изменениями ЩЖ на начальных стадиях иммунопатологического процесса. Клиническая характеристика АИТ очень полиморфна. Достаточно часто на первый план выступают жалобы

астено-невротического характера: слабость, быстрая утомляемость, головная боль, головокружения. Длительность заболевания до момента первого обращения в среднем составляет 6 месяцев – 1 год. Поводом для обращения к эндокринологу чаще всего служит появляющееся объемное образование на передней поверхности шеи. К педиатру обращаются с вышеперечисленными жалобами. Нередко заболевание выявляется при профосмотрах в школе.

ЩЖ при пальпации может быть ровная или наоборот бугристая. Эластичной консистенции, а может быть плотная. Клинические пальпаторные признаки – увеличение ЩЖ с неровностью, бугристостью поверхности долей, неоднородность консистенции в виде чередования очагов уплотнения с участками эластичной ткани можно считать косвенными, так как встречается в 7,2%. Иногда ЩЖ остается эластичной при пальпации.

Отдельные пациенты предъявляют жалобы на чувство дискомфорта в области шеи. Чувство «кома» при глотании, снижение памяти. Гипертрофическая форма тиреоидита может протекать с явлениями тиреотоксикоза (хаситоксикоз), который обычно имеет легкую или среднюю степень тяжести, дающий быструю положительную динамику в ходе лечения. Кроме того, функциональная активность щитовидной железы будет зависеть от сохранности структуры железы, которая с длительностью заболевания заменяется фиброзной и соединительной тканью.

На стадии выраженных структурных изменений при АИТ формируются классические эхографические признаки: диффузное снижение эхогенности ткани на фоне полиморфной неоднородности структуры железы в виде чередования гипер- и изоэхогенных фокусов разной формы и величины (участков фиброза и лимфоидной инфильтрации) до 5 мм. Цель ультразвукового исследования – в объективизации размеров зоба, уточнении визуальной пальпаторной оценки. Отсутствие типичных признаков на УЗИ не позволяет исключить недавно начавшийся аутоиммунный процесс, только на основании малоизмененной или «нормальной» эхограммы, так как в дебюте заболевания морфологические изменения не достигают стадии разрешающей способности метода. В диагностике АИТ помогает эходенситометрия ЩЖ – этим методом достигается объективизация ультразвукового симптома АИТ–диффузная гипоэхогенность ткани. Снижение параметра L – менее 25 децибельных единиц позволяет зарегистрировать гипоэхогенность тиреоидной тка-

ни. Используется ультразвуковая оценка кровотока в щитовидной железе – цель исследования – верифицировать компенсаторные усиления кровоснабжения в ЩЖ, пораженной аутоиммунным процессом. При АИТ в детском и подростковом возрасте диагностическую ценность имеет информация о скорости систолического кровотока (усиление более 37 см/сек) и об индексе резистентности (повышение более 0,77). Цветное доплерокартирование при АИТ у детей выявляет дополнительные пульсирующие васкулярные точки преимущественно по периферии железы.

Серодиагностика АИТ основана на выявлении гуморальных маркеров АИТ в сыворотке крови. Определяют титр антител к микросомальному антигену ЩЖ (к тиреоидной пероксидазе) и антител к тиреоглобулину методом иммуноферментного анализа или в реакции пассивной гемагглютинации. Высокий титр этих антител в 80–90% случаев является серологическим критерием диагноза, хотя низкие титры или их отсутствие не исключает возможности АИТ, особенно у детей. Международные эксперты по лабораторной диагностике заболеваний ЩЖ в последние годы для уточнения диагноза аутоиммунных тиреопатий рекомендуют использовать только антитела к тиреоидной пероксидазе, а антитела к тиреоглобулину относят к неспецифическим. Антитела обладают способностью связываться с комплементом, в связи с чем принимают участие в аутоагрессии. Эти антитела выявляются в более высоких концентрациях. В последние годы используют методику выявления антител к тиреоидной пероксидазе, имеют значение и количественные критерии (в 2 и более раз выше верхней границы «нормы»). Этот метод характеризуется высокой специфичностью, что позволяет диагностировать данное заболевание при данном положительном тесте.

В настоящее время пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана. Она преимущественно проводится в рамках диагностического поиска при узловом зобе.

Диагностическими критериями АИТ у детей и подростков следует считать совокупное наличие следующих признаков:

- увеличение объема ЩЖ более 97 перцентили нормативных значений для данного пола (по нормативам ВОЗ 2001 – из расчета на площадь поверхности тела);
- наличие высокого титра антител к тиреоидной пероксидазе или микросомальной фракции;

- Наличие характерных ультразвуковых изменений структуры ЩЖ.

Снижение функции ЩЖ у детей и подростков с АИТ не является облигатным симптомом заболевания и не может служить его основным диагностическим критерием. Однако наличие приобретенного первичного гипотиреоза у детей следует расценивать как результат АИТ (атрофической или гипертрофической формы).

Диагноз АИТ носит вероятностный характер у пациентов, имеющих:

- увеличение ЩЖ и характерное изменение ее структуры, но отсутствие антител к тиреопероксидазе;
- увеличение ЩЖ и наличие антител к тиреопероксидазе при отсутствующих характерных изменениях структуры ЩЖ по данным УЗИ;
- увеличение ЩЖ при отсутствии характерных ультразвуковых изменений и высокого титра тиреоидных антител у детей с повышенным риском АИТ (наличие аутоиммунных заболеваний эндокринного и неэндокринного характера, наличие аутоиммунных заболеваний ЩЖ у ближайших родственников).

В этих случаях для верификации диагноза возможно проведение тонкоигольной пункционной биопсии.

Лечение

В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ у детей и подростков (препараты гормонов ЩЖ, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т. д.), доказавшие свою эффективность.

При тиреотоксической фазе АИТ целесообразно ограничиться симптоматическими средствами (β -блокаторы, фенобарбитал).

При явлениях гипотиреоза (повышение уровня ТТГ и понижение уровня свободного Т4) рекомендуются препараты гормонов щитовидной железы. Препаратом выбора является тироксин (Эутирокс, L-тироксин). Терапия тироксином показана:

- Детям при манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижение уровня свободного Т4) показана заместительная терапия в средней дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела пациента. Критерием

адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

- Детям с субклиническим гипотиреозом (нормальные уровни Т4 и повышенные уровни ТТГ, подтвержденные двукратным исследованием). Критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

- Детям со значительным увеличением объема ЩЖ – более чем на 30% от верхней границы нормы (97 перцентили для данного возраста и пола) при нормальных показателях Т4 и показателях ТТГ по верхней границе нормы (2–2,5 мЕд/л). У пациентов этой группы лечение следует проводить до нормализации размеров ЩЖ под контролем УЗИ и гормональных показателей 1 раз в 6 месяцев.

Тироксин следует назначать в адекватной дозе. Критерием адекватности проводимой терапии следует считать достижение нормального уровня ТТГ и стойкое сохранение его оптимального уровня нормы (0,5–2,0 мЕд/л).

Детям, имеющим увеличение ЩЖ с неоднородной эхоструктурой при отсутствии антител к ТПО, рекомендуется назначение калия йодида в дозе 200 мкг/сутки сроком на 6–12 месяцев. При положительном эффекте терапии (зоб уменьшился или исчез) зоб трактуется как эндемический и прием калия йодида продолжается. При отсутствии эффекта (зоб прогрессирует) назначается терапия тироксином. Пациенты с АИТ, проживающие в районах йодного дефицита, могут получать физиологические дозы йода (100–200 мкг в сутки).

Диспансеризация

- Все дети с установленным диагнозом АИТ и вероятностным диагнозом АИТ нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении.

- Гормональное обследование (Т4 и ТТГ) следует проводить всем детям при первичном обследовании и 1 раз в 6 месяцев у пациентов, не получающих терапию тироксином. У пациентов, получающих терапию, следует контролировать только уровень ТТГ 1 раз в 6 месяцев.

- Контрольное ультразвуковое исследование ЩЖ следует проводить детям 1 раз в 12 месяцев.

- Повторное исследование антитиреоидных антител у детей с установленным диагнозом АИТ проводить нецелесообразно, так как они не имеют прогностического значения в развитии заболевания. У детей с вероятностным диагнозом АИТ при отсутствии антител при первичном обследовании показано повторное их определение в течение первого и второго года наблюдения.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Классификация АИТ.
2. Характерные пальпаторные признаки АИТ.
3. На чем основывается серодиагностика АИТ?
4. Диагностические критерии АИТ у детей и подростков.
5. Лечение при тиреотоксической фазе АИТ.
6. Критерий адекватности заместительной терапии при манифестном гипотиреозе.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Пациентка Л., 8 лет. Ребенок от 2-й беременности, 2-х родов. Росла и развивалась соответственно возрасту. Поступила в отделение с жалобами на прибавку массы тела, снижение памяти, депрессию, замедление речи, движений, частые запоры.

Объективно при поступлении: девочка вялая, на вопросы отвечает, долго раздумывая. Речь замедленная. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС=86 ударов в минуту. Живот при пальпации безболезненный, мягкий. Стул и диурез в норме.

ОАК: Нв – 125 г/л, эр – 4,88 Т/л, Цв. П. – 0,77, L – 8,0x10³ г/л, Тром. – 213 г/л, э – 1 %, ю – 0%, п – %, с – 42 %, л – 45 %, м – 12 %, СОЭ – 14 мм/ч.

ОАМ: цвет желт., прозр., реакция – 6,0, плотность – 1010, белок – отр.

Кал на я/глист – L.intestinalis.

БАК: белок – 73.1 г/л, билирубин – 12,0 мкмоль/л, сахар – 4,8 ммоль/л, холестерин – 5,1 ммоль/л, бета-липопротеиды –

45,0 ед, Са – 2,31 ммоль/л, Р – 1,69 ммоль/л, АСТ – 28,5 ммоль/л, АЛТ – 25,9 ммоль/л, С-реакт. белок – отр.

Гормональный профиль:

ТТГ 67,3 Нмоль/л (N – 0,3–4,0),

Т4св 24,5 мМЕ/л,

АТ к ТПО 1178,0

1. *Сформулируйте предварительный диагноз.*
2. *Оцените лабораторные данные.*
3. *Какие методы исследования необходимо провести дополнительно?*
4. *Назначьте терапию.*
5. *Дайте рекомендации.*

Задача № 2

Больная, 13 лет, с жалобами на увеличение щитовидной железы, повышенную утомляемость, сердцебиение поступила в эндокринологическое отделение.

Анамнез жизни: Ребенок от 2-й беременности, 2-х родов. Беременность протекала без особенностей. Родилась в срок 39–40 нед, с массой 3030 г, ростом 50 см. Перенесенные заболевания: частые ОРЗ, хронический рецидивирующий фурункулез.

Анамнез заболевания: в 2008 году появились жалобы на повышенную утомляемость. УЗИ щит. железы: объем 8,5 мл, неоднородная, с чередованием участков различной эхогенности, единичные фиброзные элементы, повышена васкуляризация. Выставлен диагноз: АИТ. Назначен эутирокс 50 мкг, йодомарин 100 мг.

2009 год: УЗИ ЩЖ: объем 13,4 мл. Структура неоднородная. Гипо- и гиперэхогенные образования в области перешейка, анэхогенное образование 0,4*0,3 (фолликулярная киста?). Тиреостат: ТТГ 1,94 мМЕ/л, Т4 св. 20,3 Нмоль/л, АТ к ТПО 3,75 Ед/мл. Назначен L-тироксин 25 мкг

2010 год – госпитализация в энд. отделение ДБ № 1. Объем ЩЖ 21 мл, узлов нет, васкуляризация повышена. Получает эутирокс 25 мкг.

Октябрь 2011 год – объем щит. железы 20,7 мл, диффузные изменения щит железы на фоне увеличения II ст., единичный фиброз. УЗИ картина АИТ. Получает L-тироксин 75 мкг

УЗИ ЩЖ 20.11.12:

Расположена типично, контуры неровные, четкие, эхогенность снижена. Левая доля 30*26*53, объем 19,8 мл. Правая доля 31*26*55, объем 21,2 мл. Общий объем 41 мл. Диффузно неоднородная за счет очагов пониженной эхогенности, d до 0,8 см с нечеткими контурами, расположенных диффузно в долях и перешейке, а также за счет линейных гиперэхогенных включений. В левой доле в верхнем полюсе определяется гиперэхогенное образование D=0,5 см с ровными, четкими контурами.

Заключение: диффузно-очаговые изменения щит.железы на фоне выраженного увеличения объема. Эхоскопическая картина может соответствовать ДТЗ.

Объективно: Рост 155 см, масса 44 кг, АД 111/64 мм рт. ст., Рс 80 уд./мин. Кожные покровы обычной окраски, сухие на локтях. ПЖК развита достаточно. Костная система: искривление в грудном отделе позвоночника. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца слегка приглушены, акцент 2 тона на аорте. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Щитовидная железа увеличена до 2 ст., плотно-эластичная. Отмечается блеск в глазах, тремор пальцев рук. Половое развитие: соответствует возрасту.

ОАК: Гемоглобин – 138 г/л; эритроциты – 4,85; ЦП – 0,85; п/я – 2, с/я – 46; эозинофилы – 10; лимфоциты – 36; моноциты – 6; СОЭ – 11 мм/ч.

ОАМ: Белок – отр; глюкоза – отр; отн. плотность – 1010; эп. пл – 8–10–12 в п/зр.

БАК: об. Белок – 77,4; билирубин общий- 13,0; не прямой – 11,4; глюкоза – 4,5; кальций – 2,3 ммоль/л; АЛТ – 26,4 Ед/л; АСТ – 21,9 Ед/л; мочева кислота – 0,28 мкмоль/л; общий холестерин – 5,0 ммоль/л; хлор – 10,6; натрий – 143,2; калий – 4,66.

Гормональный статус – ТТГ 8,3 мМЕ/л (0,3–4,0 мМЕ/л)

Св. Т4 6,9 нмоль/л (10,3–23,2 нмоль/л)

АТ к ТПО 251,0 (до 30 Е/л)

Кортизол крови 205,0 нмоль/л (150–660 нмоль/л).

1. *Поставьте предварительный диагноз.*
2. *Составьте план обследования и лечения.*
3. *Укажите основные принципы лечения.*

ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Тема «ЙОДДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»

Задача № 1

1. Йоддефицитное состояние, эутиреоз.
2. Назначить препараты йода в дозировке 200 мкг/сут на 6 месяцев с последующим УЗ-контролем и определением уровня ТТГ и св.Т₄ для оценки эффективности терапии.

Тема «ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ»

Задача № 1

1. Врожденный гипотиреоз, типичная форма, средней степени тяжести.
2. Исследование уровня ТТГ, св.Т₄, св.Т₃, рентгенография кистей и лучезапястных суставов, УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости.
3. В данном случае показана заместительная гормонотерапия L-тироксином 4–6 мкг/кг ежедневно утром с коррекцией дозировки под контролем клинических (Ps, АД) и параклинических методов исследования (ТТГ).

Задача № 2

1. Врожденный гипотиреоз, атипичная форма (пропорциональная задержка роста).
2. Исследование уровня св.Т₄, св.Т₃, рентгенография кистей и лучезапястных суставов, МРТ головного мозга, ИФР-1.
3. Заместительная гормонотерапия L-тироксином per os ежедневно утром с коррекцией дозировки под контролем клинических (Ps, АД) и параклинических методов исследования (ТТГ).

Тема «ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ»

Задача № 1

1. Предварительный диагноз: Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса).
2. Анализ крови на гормоны (ТТГ, св.Т3, св.Т4, антитела к ТПО, антитела к рецептору к ТТГ), УЗИ щитовидной железы с исследованием уровня кровотока, УЗИ ретробульбарной клетчатки, исследование полей зрения, консультация окулиста.
3. Постельный режим, диета, богатая белком, β -адреноблокаторы (анаприлин) 20–60 мг/сут, тиреостатики (мерказолил, тиамазол, пропилтиоурацил) 15–20 мг/сут, седативная терапия.

Тема «ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ»

Задача № 1

1. Состояние после тиреоидэктомии, ранний послеоперационный период, тиреотоксический криз.
2. План обследования: определение уровня свободного Т3, свободного Т4, ТТГ, биохимический анализ крови, определение кортизола, рентгенография органов грудной клетки, мониторинг ЭКГ.
3. Специфическая терапия направлена на снижение уровня тиреоидных гормонов, нормализацию сердечно-сосудистых расстройств, борьбу с надпочечниковой недостаточностью, снижение температуры тела, дегидратацию.

Тиреостатики вводятся *per os* через зонд: пропицил – в дозе 300–400 мг (6–8 мг/кг), мерказолил – 30–40 мг (0,6–0,8 мг/кг) каждые 4–6 ч.

Одновременно проводят инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами из расчета 1500 мл/м^2 поверхности тела + 50–60 мл/кг. Не ранее, чем через 1 ч начинают введение йодидов: 15–30 капель 1% раствора Люголя вводят каждые 6 ч (или натрия йодида внутривенно 0,25 г каждые 6 ч).

Обязательно использование глюкокортикоидов: гидрокортизон вводится в дозе 2 мг/кг каждые 6 ч, β -адреноблокаторы – обзидан или анаприлин из расчета 0,5–2,0 мг/кг в сутки перорально или внутривенно (лабеталол или пропранолол).

Кислородотерапия. Плазмоферез и гемосорбция при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии.

Задача № 2

1. Тиреотоксический криз на фоне возможной передозировки препарата.
2. План обследования: определение уровня свободного Т3, свободного Т4, тиреотропного гормона; биохимический анализ крови, определение кортизола, рентгенография органов грудной клетки, мониторинг ЭКГ.
3. Тиреостатики вводятся *per os* через зонд: пропицил – в дозе 300–400 мг (6–8 мг/кг), мерказолил – 30–40 мг (0,6–0,8 мг/кг) каждые 4–6 ч.

Одновременно проводят инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами из расчета 1500 мл/м² поверхности тела + 50–60 мл/кг. Не ранее, чем через 1 ч начинают введение йодидов: 15–30 капель 1%-го раствора Люголя вводят каждые 6 ч (или натрия йодида внутривенно 0,25 г каждые 6 ч).

Обязательно использование ГК: гидрокортизон вводится в дозе 2 мг/кг каждые 6 ч, β-адреноблокаторы – обзидан или анаприлин из расчета 0,5–2,0 мг/кг в сутки перорально или внутривенно (лабеталол или пропранолол).

Седативная терапия. Постоянная подача увлажненного кислорода. Плазмоферез и гемосорбция при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии.

Задача № 3

1. Диффузный токсический зоб тяжелой степени, висцеропатическая стадия, фаза декомпенсации. Тиреотоксический криз.
2. План обследования: определение уровня свободного Т3, свободного Т4, тиреотропного гормона, кортизола. Биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки, мониторинг ЭКГ.
3. Тиреостатики вводятся *per os* через зонд: пропицил – в дозе 300–400 мг (6–8 мг/кг), мерказолил – 30–40 мг (0,6–0,8 мг/кг) каждые 4–6 ч.

Одновременно проводят инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами из расчета 1500 мл/м² поверхности тела +50–60 мл/кг. Не ранее, чем через 1 ч начинают введение йодидов:

15–30 капель 1% раствора Люголя вводят каждые 6 ч (или натрия йодида внутривенно 0,25 г каждые 6 ч).

Обязательно использование ГК: гидрокортизон вводится в дозе 2 мг/кг каждые 6 ч, β -адреноблокаторы – обзидан или анаприлин из расчета 0,5–2,0 мг/кг в сутки перорально или внутривенно (лабеталол или пропранолол).

Седативная терапия. Постоянная подача увлажненного кислорода. Плазмаферез и гемосорбция при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии.

Тема «АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ»

Задача № 1

1. Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофический вариант, ст. эутиреоза.
2. Общеклинические и биохимические показатели без выраженных отклонений от нормы. Уровень пролактина и кортизола несколько повышены, для уточнения требуется продублировать данные исследования и определить суточный ритм секреции кортизола и уровень кортизола в суточной моче. Тиреоидные гормоны – эутиреоз, выраженное повышение уровня а/т к ТПО, что подтверждает аутоиммунный генез заболевания.
3. Обязательно проведение УЗИ щитовидной железы и регионарных лимфоузлов и исследование иммунологического статуса для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения с точки зрения иммунокорректирующей терапии.
4. План лечения:
 - охранительный режим (ограничить инсоляцию, физиопроцедуры на область головы и шеи);
 - левотироксин от 50 мкг/сут до завтрака, йодомарин 150 мкг 1 раз в день после еды под контролем тиреоидного статуса, иммунокорректирующая терапия по результатам дообследования, гепатопротекторы.
5. План диспансеризации:
 - осмотр эндокринолога 1 раз в 3 месяца;
 - профилактические прививки по календарю на стадии эутиреоза не противопоказаны;

- контроль тиреоидного и иммунологического статуса, УЗИ щитовидной железы не реже 1 раза в 6 месяцев.

Задача № 2

1. Аутоиммунный тиреоидит, манифестный гипотиреоз?
2. Определение уровня св.Т4, атТПО, УЗИ щитовидной железы. Заместительная терапия тироксином 37,5 мкг/сут, утром натощак, за 30 минут до приема других препаратов и приема пищи, под контролем уровня ТТГ через 3 месяца для оценки адекватности назначенного лечения.
3. В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ у детей и подростков, доказавшие свою эффективность. При явлениях гипотиреоза (повышение уровня ТТГ и понижение уровня свободного Т4) рекомендуется препараты гормонов щитовидной железы. Препаратом выбора является тироксин (Эутирокс, L-тироксин).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
ВГ	– врожденный гипотиреоз
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ДТЗ	– диффузно-токсический зоб
ЙДЗ	– йоддефицитные заболевания
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРТГ	– синдром резистентности к тиреоидным гормонам
Т3	– трийодтиронин
Т4	– тироксин
ТАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЦНС	– центральная нервная система
ЩЖ	– щитовидная железа
ЭКГ	– электрокардиограмма

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. – Москва: «ГЭОТАР», 2013. – С. 345–375.
2. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. – «Москва»: ГЭОТАР, 2009. – С. 36–51.
3. A 2011 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease. Henry B. Burch, Kennet D. Burman, David Cooper. J. Clin. Endocrinol. Metab., December 2012, 97(12): 4549–4558.
4. Дедов, И.И. Детская эндокринология / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – Москва: Универсум паблишинг, 2006. – С. 161–174.
5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями Российской Ассоциации эндокринологов / Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. – Москва, 2014. – С. 215–239.
6. Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David S. Cooper, M. Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan, and Martin A. Walter. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis, 2016. THYROID, Volume 26, Number 10, 2016, P. 1369–1421.
7. Чикулаева, О.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденного гипотиреоза у детей / О.А. Чикулаева // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60 (6). – С. 53–66. Режим доступа: <https://doi.org/10.14341/probl201460653-66>
8. Безлепкина, О.Б. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Грейвса у детей. / О.Б. Безлепкина // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 3. – С. 59–68. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-diaagnostike-i-lecheniyu-bolezni-greyvsa-u-detey> (дата обращения: 02.09.2018).
9. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей; составители: Э.П. Касаткина, М.И. Мартынова, В.А. Петеркова, Л.Н. Самсонова, Л.В. Сапёлкина, Т.В. Семичева, Д.Е. Шилин // Тиронет. – 2002. – № 5–6. Режим доступа: http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2002g/56/Klinicheskie_rekomendacii_po_diaagnostike_i_lecheniyu_autoimmunnogo_tireoidita_u_detey.html

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Дедов, И.И. Детская эндокринология / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – Москва: Универсум паблишинг, 2006. – 600 с.
2. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва: «ГЭОТАР», 2013. – 752 с.
3. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями Российской Ассоциации эндокринологов / Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. – Москва: «Практика», 2014. – 442 с.

Дополнительная

1. Данилова, Н.А. Болезни щитовидной железы. Эффективные методы лечения и профилактики / Н.А. Данилова. – М.: Вектор, 2012. – 160 с.
2. Холмогоров, В.В. Все о заболеваниях щитовидной железы и ее лечении / В.В. Холмогоров. – М.: Феникс, 2008. – 192 с.
3. Заболевания щитовидной железы / Генри М. Кроненберг [и др.]. – М.: Рид Элсивер, 2010. – 392 с.

Учебное издание

**Юлия Геннадьевна Самойлова
Оксана Алексеевна Олейник
Мария Владимировна Матвеева
Ольга Петровна Лейман**

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

учебное пособие

Редактор Е.М. Харитонова
Технический редактор О.В. Коломийцева
Обложка Е.М. Харитонова

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(382-2) 51-41-53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 20.03.2019.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. лист 6,1. Авт. лист. 4.
Тираж 100 экз. Заказ № 19

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru