

На правах рукописи

БЛОХИНА ТАТЬЯНА ВИКТОРОВНА

**ФАКТОРЫ РИСКА И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

14.00.09 – педиатрия
14.00.16 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск 2005

Работа выполнена в Северском биофизическом научном центре Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения Российской Федерации и в ГОУВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук, профессор Кравец Елена Борисовна

доктор медицинских наук Карпов Андрей Борисович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор Матвеева Людмила Александровна

доктор медицинских наук, профессор Удут Владимир Васильевич

Ведущая организация: ГОУВПО Новосибирская государственная медицинская академия Минздрава России

Защита состоится " ____ " _____ 2005 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета по адресу: пр. Ленина, 107

Автореферат разослан " ____ " _____ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: Заболевания щитовидной железы занимают одно из ведущих мест в структуре эндокринной патологии [Дедов И.И. и соавт., 1999, Савченков М.Ф. и соавт., 2002]. При этом регистрируется устойчивый рост числа лиц с заболеваниями щитовидной железы [Дедов И.И. и соавт., 2000, Кравец Е.Б. и соавт., 2000, Рыжова Е.Ф., 2003].

В структуре неинфекционных заболеваний, тиреоидная патология, обусловленная недостаточностью йода в биосфере, занимает первое место по территориальной распространенности и по количеству проживающего в этих регионах населения [Герасимов Г.А. и соавт., 2002, Фадеев В.В., 2003]. В России практически не существует территорий, на которых население не было бы подвержено риску развития данной патологии [Калиненкова С.Г., Помелова В.Г., 2000, Герасимов Г.А. и соавт., 2002]. Последнее десятилетие характеризуются значительным распространением зоба среди критических групп населения – детей и женщин репродуктивного возраста [Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., 1999, Трифонова И.Ю., 2001].

Причину неуклонного роста тиреопатий, по-видимому, надо искать и в нарастающей агрессии факторов, способных вызвать формирование зоба. В настоящее время, помимо дефицита йода, существует ряд прочих экзогенных факторов, поэтому не вполне корректно говорить о "зобной эндемии" в чистом виде [Хмельницкий О.К., 2000, Савченков М.Ф. и соавт., 2002, Рыжова Е.Ф., 2003]. К факторам, участвующих в механизмах развития тиреоидной патологии относятся многие химические соединения, содержащиеся в промышленных выбросах, пестициды, эссенциальные или техногенные микроэлементозы, пищевые стромогены, белковое голодание, некоторые лекарственные средства, курение, генетические факторы, беременность [Афонин А.А. и соавт., 2000, Велданова М.В., 2001]. Определенным влиянием на механизм формирования тиреоидной патологии обладает ионизирующее излучение [Шнейдер А.Б., Рон Э., 2000, Машарова Е.И., 2003]. Среди разнообразной радиационной патологии, угрожающей здоровью лиц на территориях, расположенных в зоне действия предприятий атомной промышленности, полигонов ядерного вооружения, территориях, попавших в зону радиационного загрязнения в результате аварий ведущее место отводится поражению щитовидной железы [Дедов И.И., Дедов В.И., 1996, Шахтарин В.В. и соавт., 1999, Втюрин Б.М. и соавт., 2001, Sutow W.W. et al., 1982]. Наиболее восприимчив к радиационному воздействию детский контингент [Дедов И.И., Дедов В.И., 1996, Streffer С., 1999], что связано с крайне высокой чувствительностью к облучению щитовидной железы в детстве и относительной радиорезистентностью в последующие годы [Балаева Л.С. и соавт., 1996, Шнейдер А.Б., Рон Э., 2000].

Таким образом, патогенез развития заболеваний щитовидной железы выходит далеко за пределы дефицита йода, но при этом механизм формирования тиреоидной патологии в зависимости от действия ряда факторов остается до конца не выяснен, что затрудняет проведение эффективной целенаправленной коррекции, снижает возможности мониторинга заболеваний щитовидной желе-

зы в популяции.

На территории Закрытого административно-территориального образования (ЗАО) Северск находится Сибирский Химический Комбинат – крупнейшее в мире предприятие ядерно-промышленного комплекса. В период работы СХК (в 1960-е гг.) регистрировались газо-аэрозольные выбросы, содержащие радиоактивный I^{131} , и проследить, как это отразилось на состоянии здоровья потомков родителей, которые в указанный период были в детском и подростковом возрасте, представляет чрезвычайную важность. Кроме этого, Томская область относится к регионам, где наряду с природным дефицитом йода, существуют определенные проблемы в отношении сохранения и поддержания "экологического здоровья": суточное потребление йода в 3-4 раза ниже норм ежедневного потребления, промышленные выбросы, бактериальное загрязнение воды, дисбаланс многих микроэлементов [Кравец Е.Б. и соавт., 1999]. В Томской области наличие зубной эндемии подтверждено исследованиями ряда авторов [Максимова Л.Л., Зубкова Т.Я., 2001, Олейник О.А. 2001, Латыпова В.Н., 2003].

В этой связи настоящая работа посвящена анализу механизмов формирования тиреопатий в детской популяции с учетом влияния, как известных факторов, так и определение предикторов возникновения заболеваний щитовидной железы, присущих конкретной территории ЗАО Северск.

Цель исследования: Исследование основных факторов риска и их роли в механизме развития заболеваний щитовидной железы в детском возрасте. Оценка распространенности тиреопатий в изучаемой популяции и эффективности коррекции выявляемых нарушений.

Для реализации указанной цели определены следующие **задачи:**

1. Изучить основные факторы риска развития тиреоидной патологии и оценить вклад наиболее значимых факторов в механизме формирования заболеваний щитовидной железы в детском возрасте.
2. На основании анализов результатов скринингового исследования изучить распространенность и структуру патологии щитовидной железы в популяции детского населения с учетом социального, генеалогического, биологического анамнеза, данных общеклинического обследования.
3. Разработать оптимальный алгоритм диагностики тиреоидной патологии и коррекции выявленных нарушений щитовидной железы у детей дошкольного и младшего школьного возраста.
4. Оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях щитовидной железы с учетом степени их выраженности.
5. Создать "Регистр заболеваний щитовидной железы детского населения ЗАО Северск".

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

В результате проведенных исследований определены ведущие факторы, оказывающие влияние на развитие тиреопатий у детского населения ЗАО Северск. Полученные данные свидетельствуют, что среди фоновых заболеваний к факторам риска по развитию тиреопатий относятся патология ЛОР-органов, где

на первом месте стоит хронический тонзиллит и лимфаденопатии, а также уровень физического развития (микросоматотип). Возможным механизмом развития тиреопатий с участием обозначенных факторов является разбалансированность механизмов гормональной регуляции. В ходе исследования установлено, что на фоне легкой йодной недостаточности прогностически значимы такие эндогенные факторы как отягощенность генеалогического анамнеза по тиреопатиям и перинатальное поражение центральной нервной системы, значимо повышающие риск развития заболеваний щитовидной железы в детском возрасте.

У детей работников радиационно-опасных производств (2-3 поколение) частота встречаемости тиреопатий и ЛОР-патологии статистически значимо выше, чем в популяции. Это может свидетельствовать о нарушении адаптационных механизмов у потомков лиц, подвергшихся длительному воздействию "малых" доз ионизирующего излучения (разовая эквивалентная доза до 0,1Зв, мощность эквивалентной дозы ниже 0,1 Зв/год, накопленная за жизнь доза не должна превысить 1 Зв) в результате профессиональной деятельности, реализующихся в снижении показателей состояния здоровья.

Впервые получены данные по распространенности заболеваний щитовидной железы в изучаемой популяции детского населения. В результате проведенных исследований установлена высокая частота встречаемости диффузного эндемического зоба, который в структуре выявленных тиреопатий занимал 1 место, что характерно для эндемичных по йоду территорий. Установлено, что у детей с тиреоидными нарушениями статистически значимо чаще регистрируются хронические заболевания ЛОР-органов.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

При проведении комплексного обследования детского населения ЗАТО Северск разработан оптимальный скрининговый диагностический алгоритм, включающий в себя анкетирование, клинический осмотр, ультразвуковое исследование щитовидной железы и определение уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина. Указанная схема диагностических мероприятий позволяет выявлять с высокой степенью эффективности субклинические формы тиреопатий. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в когорте детей дошкольного и младшего школьного возраста выявляется высокий процент распространенности тиреоидной патологии, которая имеет выраженную тенденцию к увеличению, находясь в прямой зависимости от возраста.

Критериями формирования групп "риска" по развитию тиреопатий для проведения целенаправленных диагностических и лечебно-диагностических мероприятий является: наличие наследственной предрасположенности к развитию заболеваний щитовидной железы, принадлежность родителей к персоналу основного производства СХК, перинатальное поражение центральной нервной системы в анамнезе, наличие заболеваний ЛОР-органов, уровень физического развития (микросоматотип).

Обоснована целесообразность своевременного применения физиологических доз йодсодержащих препаратов с целью предупреждения возникновения

йоддефицитных заболеваний и сохранения здоровья у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Эффективность корректирующих мероприятий составила 91,15%. Данные исследования легли в основу создания "Регистра заболеваний щитовидной железы населения ЗАТО Северск" в рамках Регионального медико-дозиметрического регистра, что позволит использовать информацию, содержащуюся в регистре для последующего мониторинга обследованных детей, оценки динамики заболеваемости и эффективности проводимых мероприятий по коррекции тиреопатий, изучения факторов риска и т.д.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Основными факторами риска, принимающими участие в механизме развития тиреоидной патологии в изучаемой популяции детского населения являются наследственная предрасположенность к заболеваниям щитовидной железы, перинатальное поражение центральной нервной системы, хронические заболевания ЛОР-органов, уровень физического развития (микросоматотип), занятость родителей и прародителей на радиационно-опасном производстве, предполагающем воздействие ионизирующего излучения в диапазоне "малых" доз.
2. Результаты скрининга с целью выявления заболеваний щитовидной железы в детской популяции свидетельствует о том, что функциональные нарушения выявляются у значительного количества детей уже в дошкольном и младшем школьном возрасте. Заболеваемость тиреопатиями возрастает пропорционально возрасту, причем это касается преимущественно структурных нарушений.
3. Формирование групп "риска" по возникновению заболеваний щитовидной железы должно проводиться с учетом определенных факторов в соответствии с их вкладом в развитие указанных патологических состояний конкретно для данной популяции. Проведение корректирующих мероприятий в группе "риска" нормализует состояние щитовидной железы, что проявляется в виде уменьшения (или исчезновения) структурных нарушений и нормализации тиреостата у подавляющего большинства детей со стойким эффектом в течение 1,5 лет.

Апробация работы: Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции "Актуальные вопросы клинической медицины" (г. Северск 2001), научно-практической конференции "Новые методы диагностики и лечения лиц, подвергшихся радиационному воздействию" (г. Москва, 2002), II Российском тиреоидологическом конгрессе "Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы" (г. Москва, 2002), юбилейной научной конференции "Гигиенические, дозиметрические и медико-биологические аспекты отдаленных эффектов хронического облучения" (г. Озерск, 2003), II международной научно-практической конференции "Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения" (Северск – Томск, 2003), международной научно-практической конференции "Здоровье и образование. Медико-социальные и экономические проблемы" (Париж, 2004).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 3 статьи в центральной печати.

Структура и объем работы: Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, содержащей описание материала и методов исследования, 4 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 184 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 33 рисунками, содержит 2 приложения. Библиографический указатель включает 292 источника, из которых 215 отечественных и 77 зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служила популяция детей 1993-1997 гг. рождения. В исследование включены дети в возрастных интервалах 4-7 лет (2686 человек) и 8-9 лет (505 человек), проживающие в ЗАТО Северск ("организованный" контингент – дети, посещающие детские дошкольные учреждения (ДДУ) и школы младших классов). С целью оценки распространенности и структуры тиреоидной патологии детского населения разработан алгоритм скринингового обследования, включающий следующие этапы:

1. Анкетирование родителей обследованных детей и уточнение информации, полученной в ходе анкетирования;
2. Общеклиническое обследование;
3. Оценка структуры и функционального состояния ЩЖ;
4. Определение уровня йодурии.

Общий объем проведенных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика и объем проведенных исследований

Вид исследований	4-7 лет	8-9 лет	Всего	%
1. Анкетирование	2686	505	3191	100
2. Общеклиническое обследование	2627	475	3102	97,21
3. УЗИ ЩЖ	2655	494	3149	98,68
4. Оценка тиреостата	2620	496	3116	97,65
5. Определение уровня йодурии	2090	-	2090	65,5
6. Консультация эндокринолога	385	106	491	15,39
7. Оценка эффективности корректирующих мероприятий	167	59	226	7,08

Клинико-anamnestическое исследование: Для получения информации об особенностях развития ребенка, перенесенных заболеваниях, сведений о родителях разработана анкета, которая содержала сведения об особенностях биологического, генеалогического и социального анамнезов. Клиническое обследование детей заключалось в оценке объективного статуса, уровня физического развития, а также в наличии соматических отклонений здоровья. Результаты заносились в анкету ребенка. Оценка степени увеличения ЩЖ проводилась в соответствии с классификацией ВОЗ (1994).

Методы инструментальной диагностики состояния ЩЖ: Величина ЩЖ и ее структура определялись с помощью ультразвукового сканера "Алока-900" с линейным датчиком UST 5710 с частотой 7,5 МГц. Объем ЩЖ рассчитывали по формуле Брунна [Касаткина Э.П. и соавт., 1999].

Оценка функционального состояния щитовидной железы: Функциональное состояние ЩЖ оценивали с помощью определения базальных концентраций ТТГ, Т₃ и общей и свободной фракции тироксина (Т₄ и св. Т₄) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. За диапазон нормальных значений приняты следующие: уровень ТТГ–0,2-3,2 мМЕ/л, уровень Т₃–0,8-2 нм/л, уровень Т₄–50-113 мМЕ/л, уровень св. Т₄–10-27 нм/л.

Определение уровня йодурии: Определение экскреции йода с мочой проводилось фотометрическим методом на спектрофотометре "Ependog-esom-6121" (Германия) церий-арсенитным методом. Следуя рекомендациям ведущих тиреологов, в исследовании определяли медиану концентрации йода в моче [Дедов И.И. и соавт., 2000, Dunn J. et al., 1993]. Дополнительным критерием оценки явился показатель частотного распределения [Дедов И.И. и соавт., 1999].

Методика формирования групп обследованных детей: По результатам скрининга сформированы группы для оценки основных факторов риска и определения их вклада в патогенез тиреопатий в изучаемой популяции, последующего мониторинга течения заболевания и оценки эффективности мероприятий, направленных на коррекцию и профилактику выявленных нарушений ЩЖ:

а) группа "больных" детей – основная группа, лица с диагностированными ЙДЗ, которым показано проведение коррекции, повторное контрольное обследование с целью оценки эффективности корригирующих мероприятий и последующим мониторингом не реже 1 раза в год;

б) группа условно "здоровых" детей (группа сравнения) – без патологии ЩЖ, не требующих лечения;

в) группа "риска" по возникновению заболеваний ЩЖ. Это лица с незначительными структурными и/или функциональными нарушениями ЩЖ и дети с возможными предикторами развития тиреопатий, рассматриваемые в работе.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена при участии специалистов Центра "Биостатистика" под руководством зам. декана факультета статистики ТГУ, доцента Леонова В.П. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 6.12, NCSS-2001 и SPSS-11. Исследование взаимосвязи между дискретными, качественными признаками проводилось с использованием анализа двумерных таблиц сопряженности и логистической регрессии. Критический уровень значимости принимался равным 5%. При анализе таблиц сопряженности вычислялись значения критерия Пирсона Хи-квадрат и значения показателя силы связи двух качественных признаков коэффициента Фи [Ллойд Э.и соавт., 1989, Леонов В.П., 1990]. Оценка коэффициентов логистической регрессии производилась с помощью прямого и обратного пошагового алгоритма.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининговое обследование популяции детей 4-7-летнего возраста

Скрининговым обследованием охвачено 2686 детей 1994-1997 гг. рождения. В результате анкетирования выявлено, что у 1240 детей (46,16%) родители являются работниками СХК, из них 35,4% (439 человек) заняты на основном

производстве СХК. У родителей 115 детей (4,28%), имеются различные заболевания ЩЖ. Из анамнеза выявлено, что у 9,72% детей данного возраста при рождении диагностировался ПП ЦНС.

Анализируя объективный статус детей можно отметить, что 23,1% детей (621 человек, из которых 385 мальчиков и 236 девочек) имели длину тела ниже среднего и соответствовали микросоматотипу. Установлено, что у детей изучаемого возраста выявляется высокий уровень распространенности заболеваний ЛОР-органов, что согласуется с мнением ряда авторов [Овчинников А. Ю. и соавт., 1999]. В популяции 4-7-летних при проведении клинического осмотра выявлено 1124 случая заболеваний ЛОР-органов (41,85%) с преобладанием таковых у мальчиков. В структуре ЛОР-патологии лидируют хронический тонзиллит, лимфаденопатии и аденоидит.

Нарушения ЩЖ структурного характера выявлены у 40 человек (23 мальчика и 17 девочек) (1,5%). В группе детей со структурными нарушениями ЩЖ, лидирующее положение занимает ДНЗ – 22 человека – 55% от всех выявленных структурных нарушений. При исследовании уровня гормональных параметров у 405 детей (15,46%), из которых 226 мальчиков и 179 девочек, выявлены отклонения от нормальных значений. В группе обследованных детей наиболее часто регистрировалось изолированное повышение уровня ТТГ ($\chi^2=2244,272$, $p=0,001$) – у 347 человек (13,24%), из которых 198 мальчиков и 149 девочек. Получена статистически значимая связь между наличием ЛОР-заболеваний и функциональными нарушениями ЩЖ ($\chi^2=22,586$, $p=0,001$).

Таким образом, в обследуемой когорте детей патология ЩЖ характеризовалась в основном нарушениями тиреостата, в ряде случаев нарушениями структуры (ДНЗ) и различными сочетаниями тиреопатий с ЛОР-патологией.

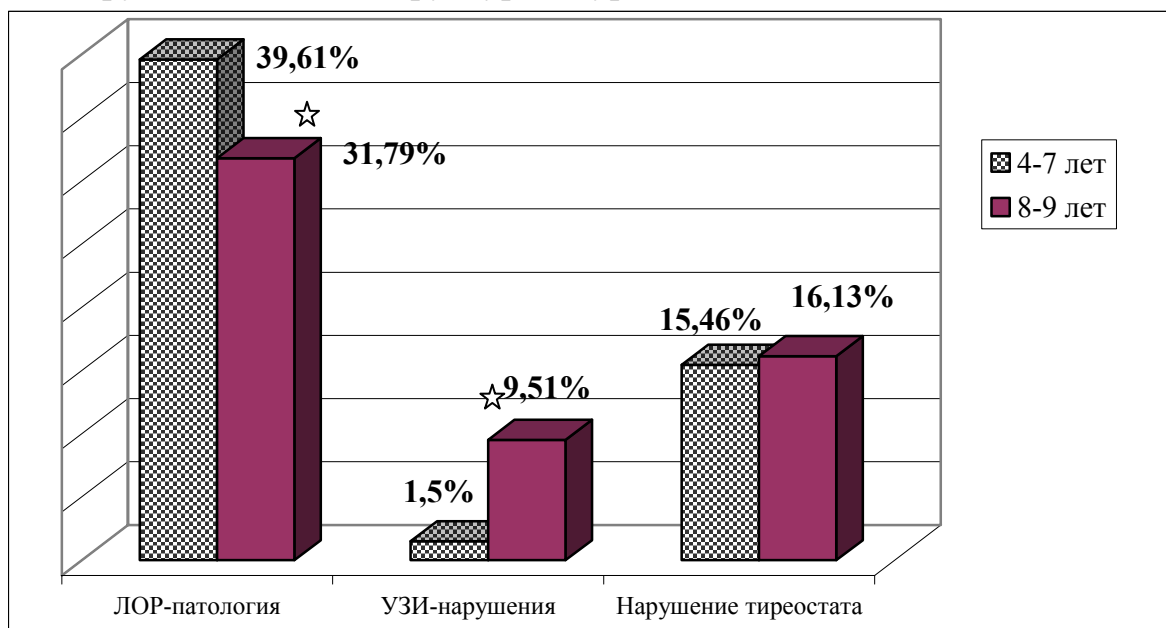
Результаты скринингового обследования группы детей 8-9 лет

В ЗАТО Северск выборочно обследована группа детей младшего школьного возраста 1993-1994 гг. рождения. Данная группа насчитывает 505 детей (258 мальчиков и 247 девочек). У 56,44% (285 детей) родители являются работниками СХК, из них 20% (101 человек) заняты на основном производстве. Наследственность по заболеваниям ЩЖ отягощена у 30 детей, что составило 5,94%. Среди детей данного возраста 48 человек имели в анамнезе ПП ЦНС (9,51%). 92 ребенка (18,3%) соответствовали микросоматотипу. В структуре заболеваемости детей раннего школьного возраста лидирующее место занимает ЛОР-патология – 29,9% случаев (151 человек).

Нарушения ЩЖ структурного характера выявлены у 9,51% (47 человек, из которых 25 мальчиков и 22 девочки). В группе детей с нарушениями структуры ЩЖ лидирующее положение занимает ДНЗ – 25 детей. Также при проведении УЗИ зарегистрировано 4 случая АИТ. При исследовании уровня гормональных параметров отклонения от нормальных значений выявлены у 80 детей (15,84%), 44 мальчика и 36 девочек. Наиболее часто регистрировалось изолированное повышение уровня ТТГ ($\chi^2=382,392$, $p=0,001$) – у 63 детей.

При проведении сравнительной характеристики состояния здоровья детей 4-7 и 8-9 лет, выявлен ряд особенностей, характеризующий эти возрастные пе-

риоды (рис. 1). С возрастом удельный вес патологии ЛОР-органов уменьшается (с 39,61% у 4-7-летних до 31,79% у детей 8-9 лет) ($\chi^2=12,342$, $p=0,001$). Количество структурных нарушений ЩЖ с возрастом существенно возрастает (с 1,5% у детей 4-7-лет до 9,51% у 8-9-летних) ($\chi^2=97,959$, $p=0,001$), причем меняется структура нарушений с появлением более серьезной патологии (АИТ). Это отражает нарастание отрицательных тенденций в состоянии ЩЖ с возрастом. Лидирующее место в структуре нарушений занимает ДНЗ, что доказывает наличие в регионе йоддефицита и не противоречит полученным ранее результатам (Кравец Е.Б. и соавт., 2000). Удельный вес нарушений тиреостата в группе 8-9 лет выше, чем у 4-7-летних (15,46% у 4-7-летних и 16,13% у детей 8-9 лет). Полученные результаты свидетельствуют, что с возрастом начинают превалировать нарушения ЩЖ на структурном уровне.



Примечание: * - значение $p < 0,05$

Рис. 1. Сравнительная характеристика выявленных нарушений у детей

Оценка степени йодного дефицита в изучаемой популяции

Определение уровня йодурии проведено у 2090 детей 1994-1997 гг. рождения, из которых 1052 мальчика и 1038 девочек. Медиана йодурии у обследованных детей составила $90,77 \pm 50,1$ мкг/л, что соответствует легкой степени йоддефицита. У мальчиков – $93,7 \pm 53,4$ мкг/л, у девочек – $87,81 \pm 46,5$ мкг/л. В соответствии с критериями классификации ВОЗ и данными частотного распределения (Дедов И.И. и соавт., 2000), тяжелый йоддефицит у 263 детей (12,58%) (рис. 2), средний у 250 детей (11,97%), легкая степень у 683 детей (32,68%).

При проведении анализа полученных результатов определения йодурии выявлено наличие большой когорты детей с показателем йодурии более 100 мкг/л, что не коррелирует с данными ряда авторов, ранее установивших, что Томская область относится к территории с легкой степенью йодной недостаточности. Полученные результаты можно объяснить следующим: поскольку комплексным обследованием было охвачено "организованное" детское население, отсутствие йоддефицита может объясняться тем, что в ЗАТО Северск все-

му "организованному" контингенту проводится групповая йодная профилактика. Для объективной оценки ситуации в отношении йодной недостаточности необходимо проведение исследований в группе "неорганизованного" детского населения – детей, не посещающих ДДУ. Однако численность данной группы в ЗАТО Северск незначительна, что затрудняет сопоставление результатов.

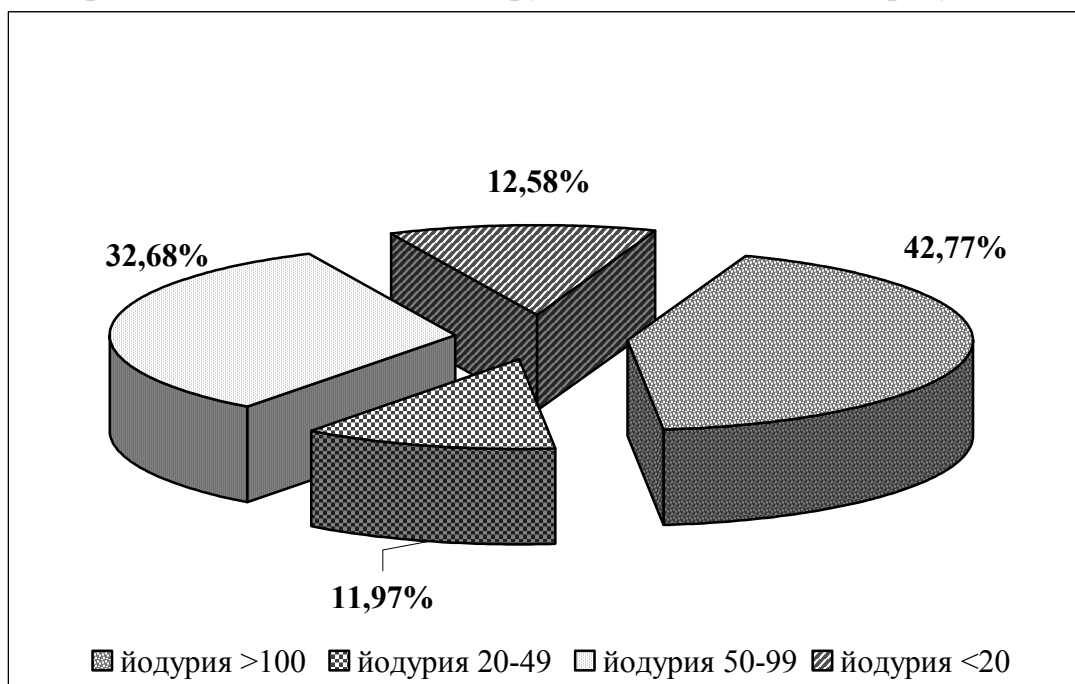


Рис. 2. Характеристика йодного обеспечения детей (в мкг/л)

Оценка эффективности мероприятий по коррекции тиреопатий

В рамках проведения настоящего исследования дана оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий. Мониторинг осуществлялся на фоне применения йодсодержащей диеты, препаратов "Йодомарина" и "L-тироксина". В группе, подлежащей коррекции и мониторингу 226 детей. При проведении мониторинга приняты следующие нормы: "отрицательная" динамика – увеличение ЩЖ, отсутствие нормализации размеров ЩЖ, уровень ТТГ и св. Т₄ выше нормы, "положительная" динамика – нормализация размеров ЩЖ и/или нормализация тиреостата.

В результате проведения корректирующих мероприятий достигнута полная нормализация гормонального фона, регрессия клинических проявлений у значительной части повторно осмотренных детей – 159 человек (70,35%). У 47 детей (20,8%) произошла частичная нормализация состояния ЩЖ. У 8,85% (20 детей) улучшения не наблюдалось. Из 182 детей (80,53%) со сниженной функцией ЩЖ, после лечения у 86,26% наблюдали ее нормальный уровень. Таким образом, эффективность проводимых мероприятий лечебно-профилактической направленности в группе детей с заболеваниями ЩЖ составила 91,15%.

Основные факторы, влияющие на механизм развития тиреоидных нарушений в изучаемой популяции

Расхождение показателей тяжести зобной эндемии по результатам визуально-пальпаторного и ультразвукового обследования ЩЖ ($\chi^2=2,959$, $p=0,398$),

указывает на наличие дополнительных струмогенных факторов. Эти факторы, в свою очередь, влияют на процессы тиреоидного гормоногенеза, наряду с природным дефицитом йода, и обуславливают более высокую распространенность тиреопатий у детей региона. Данное предположение подтверждает то, что при оценке частотного распределения показателя йодурии у лиц с нарушениями ЩЖ практически не отличались от таковых у детей без тиреопатий ($\chi^2=1,348$, $p=0,718$). Известно, что мужское население меньше подвержено тиреопатиям по сравнению с женским: в регионах без зобной эндемии встречаемость патологии ЩЖ у женщин выше [Савченков М.Ф. и соавт., 2002]. Количество мальчиков с тиреопатиями превышало количество девочек ($\chi^2=5,805$, $p=0,016$ у 4-7-летних и $\chi^2=7,583$, $p=0,044$ у 8-9 лет). Более выраженные формы тиреопатий чаще отмечались у мальчиков, что по аналогии с индексом Ленца-Бауэра рассматривается как неблагоприятная тенденция к тяжелому течению эндемии. Выявлен более ранний "скачок" заболеваемости ДНЗ (8-9 лет) в отличие от характерного для йодной эндемии возрастного подъема заболеваемости в 12 лет [Касаткина Э.П. и соавт., 1994, Шубина Е.В., 2002].

В ходе настоящего исследования было выявлено, что наряду с общими для всей Томской области зобогенными факторами, существуют и специфические для территории ЗАТО Северск (возможное влияние "малых" доз ИИ, которому подвергались родители обследованных детей по роду своей профессиональной деятельности). Между наличием структурных нарушений ЩЖ и принадлежностью родителей к персоналу СХК установлена значимая связь ($\chi^2=13,060$, $p=0,005$) и нарушения тиреостата регистрировались с большей частотой, чем ожидалось у детей (или внуков) работников СХК ($\chi^2=38,371$, $p=0,001$).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что одним из факторов развития заболеваний ЩЖ является отягощенная наследственность (наличие тиреопатий у родителей или прародителей ребенка), что связано с генетической передачей индивидуальных особенностей гормоногенеза. Существуют данные о возможной транзитной гипофункции ЩЖ у новорожденных от матерей с ДНЗ [Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В., 1998], с гипотиреозом, АИТ [Recover Y. et al., 1990]. Это предположение подтверждается наличием значимой связи наследственного риска с уровнем ТТГ ($\chi^2=35,969$, $p=0,001$).

Помимо наследственной предрасположенности было выявлена существенная роль в патогенезе развития тиреоидной патологии ПП ЦНС. Механизм развития заболеваний ЩЖ может объясняться развитием адаптационно-стрессовой реакции перенапряжения при ПП ЦНС, результатом чего является избыточная продукция ТТГ. Поддержание высоких концентраций ТТГ может быть следствием функциональных расстройств гипофиза, обусловленных нарушением мозгового кровообращения при ПП ЦНС. Данные по наблюдению за указанным контингентом в различные возрастные периоды свидетельствует, что не всегда происходит полное восстановление системы гипофиз-ЩЖ. Было установлено, что помимо ухудшения ряда параметров состояния здоровья, страдает и функция ЩЖ ($\chi^2=61,594$, $p=0,001$), таким образом, ПП ЦНС – предиктор возникновения нарушений и заболеваний ЩЖ.

При оценке уровня физического развития в изучаемой популяции выявлено, что дети с тиреопатиями чаще соответствовали микросоматотипу по сравнению со сверстниками ($\chi^2=52,728$, $p=0,001$). Учитывая влияние тиреоидных гормонов на линейный рост ребенка, полученные данные позволяют сделать вывод, что наличие относительного дефицита роста могло быть следствием дефицита гормонов ЩЖ во внутриутробный период развития.

Статистически значимая сопряженность тиреопатий с наличием ЛОР-заболеваний дало основание отнести последние к факторам риска развития заболеваний ЩЖ. Принимая во внимание наличие взаимосвязи между активностью тиреоидных гормонов и гуморальным иммунным ответом, а также наличие в зоне локализации ЩЖ достаточно большого скопления лимфоидной ткани, можно предположить, что реализация механизма развития тиреопатий может быть обусловлена нарушениями в системе гуморального иммунитета. Сопровождает хронические воспалительные процессы снижение специфической резистентности, что может вызвать активацию тиреоидного гормоногенеза с развитием тиреопатий. В свою очередь тиреопатии могут усугублять течение ЛОР-патологии, формируя порочный круг. У детей с патологией ЩЖ выявлен более высокий уровень заболеваемости ЛОР-патологией ($\chi^2=29,356$, $p=0,001$).

Выявление факторов риска тиреопатий в изучаемой популяции и активное целенаправленное проведение многофакторной профилактики существенно улучшает их прогноз, способствует уменьшению заболеваемости данного вида патологией и улучшению физического развития детей. Следует особо подчеркнуть важность изучения распространения факторов риска в конкретной местности, так как это позволяет выделить наиболее важные для конкретных условий факторы риска и их взаимодействие.

Установлена высокая сопряженность уровня тиреотропного гормона от наличия ЛОР-заболеваний, уровня физического развития, характера профессиональной деятельности родителей и наследственного фактора ($p=0,001$). Такой предиктор возникновения тиреопатий как наследственная предрасположенность статистически значимо связан принадлежностью родителей к персоналу радиационно-опасных производств, наличием ПП ЦНС в анамнезе, уровнем физического развития, диагностированной ЛОР-патологией, структурными и функциональными нарушениями ЩЖ ($p=0,001$). Установлена высокая сопряженность ПП ЦНС в анамнезе с ЛОР-заболеваниями, уровнем физического развития, характером профессиональной деятельности родителей, наследственным фактором и нарушениями структуры и функции ЩЖ ($p=0,001$).

Наиболее значимыми предикторами возникновения тиреопатий у детей 4-7-летнего возраста являются ПП ЦНС, состояние физического развития (микросоматотип) и наличие ЛОР-заболеваний (рис. 3).

В группе детей 8-9-летнего возраста была установлена высокая сопряженность уровня ТТГ от наличия ЛОР-заболеваний, наследственного фактора и структурных нарушений ЩЖ ($p=0,001$). Такой предиктор тиреопатий как наследственная предрасположенность связан с наличием ПП ЦНС в анамнезе, уровнем физического развития, ЛОР-патологией, структурными нарушениями

ЩЖ и уровнем ТТГ ($p=0,001$). Установлена высокая сопряженность ПП ЦНС в анамнезе с ЛОР-заболеваниями, уровнем физического развития, характером профессиональной деятельности родителей, наследственным фактором и нарушениями структуры и функции ЩЖ ($p=0,001$).

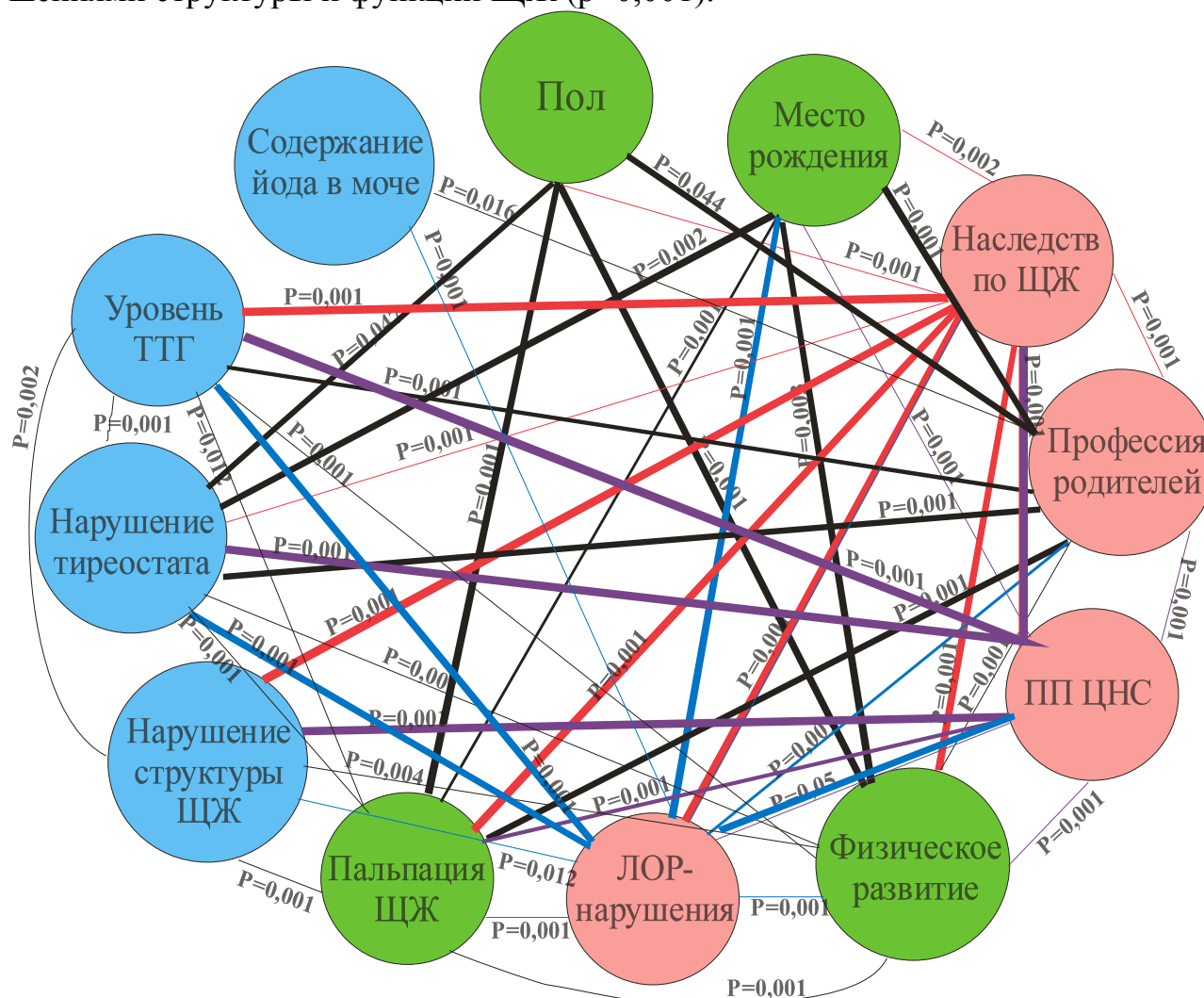


Рис. 3. Взаимосвязи предикторов тиреоидной патологии в популяции детей 4-7-лет.

Наиболее значимыми факторами риска тиреопатий в группе детей 8-9 лет – ПП ЦНС, состояние физического развития (микросоматотип), наследственная предрасположенность к заболеваниям ЩЖ, а также ЛОР-патология (рис. 4).

Таким образом, факторы, рассматриваемые в работе, вносят существенный вклад в механизм формирования тиреоидной патологии. По полученным данным на состояние тиреостата детей влияют такие предикторы как наличие наследственной предрасположенности к возникновению заболеваний ЩЖ, ПП ЦНС в анамнезе, принадлежность родителей к персоналу СХК, уровень физического развития (микросоматотип) и наличие заболеваний ЛОР-органов. Установлено, что у детей изучаемых групп регистрируются статистически значимые связи между анализируемыми предикторами развития тиреоидной патологии, подтверждающими вклад изучаемых факторов в патогенез тиреопатий с высокой степенью сопряженности ($p<0,05$).

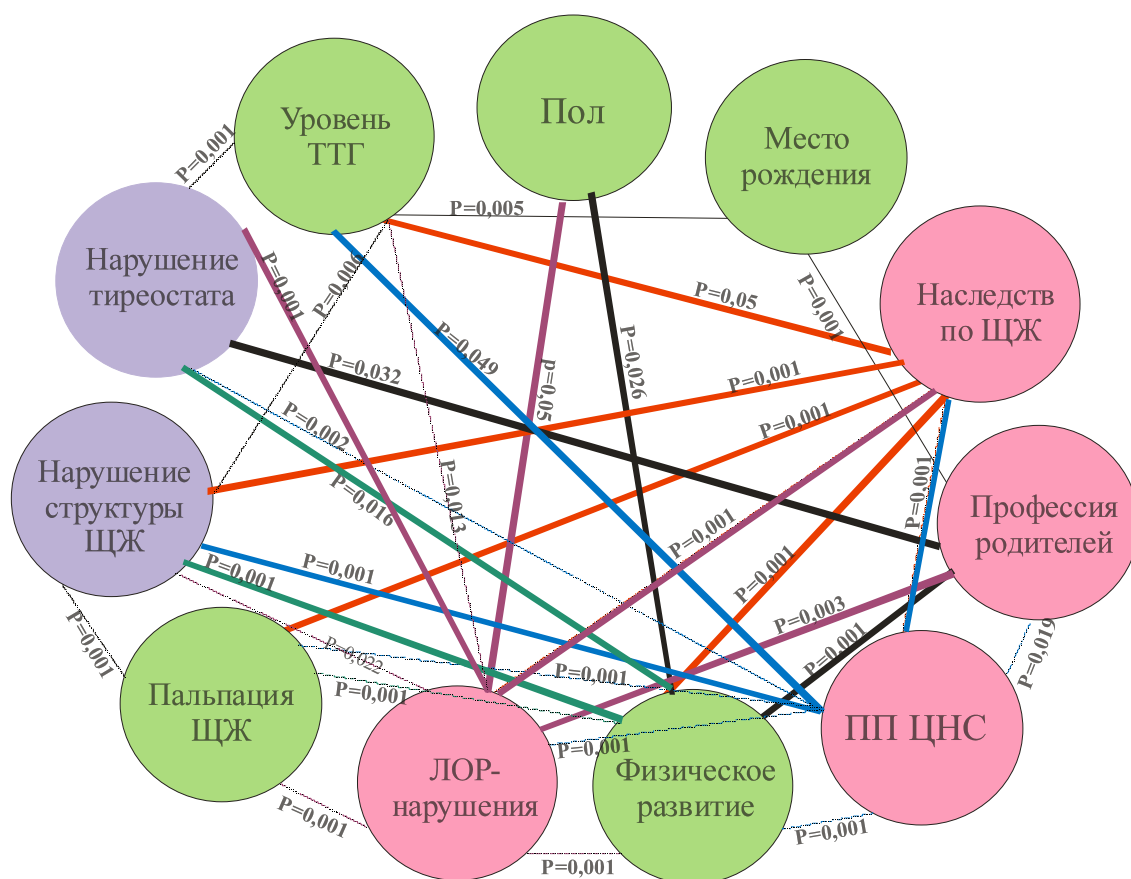


Рис. 4. Взаимосвязи предикторов тиреопатий в группе детей 8-9 лет.

Регистр заболеваний щитовидной железы детского населения ЗАТО Северск

С целью анализа факторов риска, распространенности тиреоидной патологии и эффективности проводимых мероприятий по коррекции выявленных нарушений со стороны ЩЖ была разработана программа "Регистр заболеваний ЩЖ у детского населения ЗАТО Северск". Данный регистр является структурной составляющей Регионального медико-дозиметрического регистра (РМДР) и содержит информацию относительно производственной деятельности, профессиональных вредностях (дозовых нагрузок), информацию о заболеваемости и смертности. А также о наследственных, социально-бытовых факторах, вредных привычках, что позволяет в рамках единой базы данных проводить единый многофакторный анализ зависимости развития основных заболеваний от внешнесредового, антропогенного и техногенного воздействия.

В базе данных РМДР содержится информация о родителях обследованных детей, что необходимо для анализа вклада в механизм формирования тиреоидной патологии таких факторов как наследственность, влияние "малых" доз ионизирующего излучения, которому были подвержены родители и прародители обследованных детей в результате профессиональной деятельности и др.

На каждого обследованного заведена специально разработанная форма по учету тиреопатий (рис. 5). Созданный "Регистр заболеваний щитовидной железы" аккумулирует в себе информацию обо всём "организованном" детском населении ЗАТО Северск 1993-1997 гг. рождения (3191 ребенок), что необходимо для полноценного мониторинга заболеваний ЩЖ в детской популяции.

Дата исследования: 16.07.01

Заключение: СПЕЦИАЛЬНОЕ СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ С ЦЕЛЮ ВВ ...

Примечание: ТТГ повышено

Записать

Выход

Т3	Т4	ТТГ	Йод	Тиреоидный индекс	Индекс компенсации
1,37	78,80	3,33	262,50	24,08	57,52

Размер щитовидной железы

	Размер (мм)			Объем железы	
	Длина	Глубина	Ширина	куб. см	% от нормы
Правая доля	25,3	7,5	9,2	1,75	
Левая доля	24,5	6,8	7,8	1,30	
Перешеек		2,4		1,48	

Структура щитовидной железы

Расположение	Форма	Контуры	Эхогенность	Структура
Нормальное	Обычная	Ровные	Средняя	Однородная

Результаты пальпации в области шеи

Размер железы (по Николаеву): 0 1 2 3 4 5 степени

Размер щитовидной железы по критериям ВОЗ:

Железа диффуз один узел несколько узл неизвестно

Железа мягкая плотная бугристая болезненная неизвестно

Гиперемия кожи отек увеличение лимфоуз неизвестно

Размер и структура узелков

Размеры				Контуры		Эхогенность	Структура
Длина	Глубина	Ширина	Объем	Четкие	наличие		
					Ореола	Капсулы	

Рис. 5. Форма по учёту тиреоидной патологии у детей

ВЫВОДЫ:

1. Основными факторами риска, принимающими участие в механизме развития тиреопатий в изучаемой популяции детского населения, являются перинатальное поражение ЦНС в анамнезе, наличие наследственной предрасположенности к возникновению заболеваний щитовидной железы, ЛОР-патология, принадлежность родителей к персоналу радиационно-опасных производств СХК и уровень физического развития (микросоматотип).
2. Установлено, что у детей изучаемых групп регистрируются статистически значимые связи между анализируемыми предикторами развития тиреоидной патологии, подтверждающими вклад изучаемых факторов в патогенез тиреопатий. Установлена высокая сопряженность уровня тиреотропного гормона от наличия ЛОР-заболеваний, уровня физического развития, характера профессиональной деятельности родителей и наследственного фактора.
3. В исследуемых возрастных группах 4-7 и 8-9 лет преобладают обратимые функциональные нарушения щитовидной железы различной степени выраженности и субклинические формы тиреоидной патологии, выявляемые при скрининге в 15,2% случаев. С возрастом регистрируется увеличение числа лиц со структурными нарушениями щитовидной железы. В структуре патологии щитовидной железы в популяции детей дошкольного и младшего школьного возраста лидирующее положение занимает диффузный нетоксический зоб.
4. Оптимальный скрининговый диагностический алгоритм, направленный на выявление доклинических проявлений тиреопатий в детском возрасте должен

включать ультразвуковое исследование щитовидной железы и определение уровня тиреотропного гормона. Формирование групп "риска" для проведения целенаправленных диагностических мероприятий должно проводиться с учетом показателей соматической заболеваемости, особенностей физического развития и наследственных факторов.

5. Йодная профилактика в районах с легкой степенью йоддефицита с использованием "Йодомарина" в суточной дозировке 100 мкг приводит к снижению частоты диффузного нетоксического зоба, уменьшению объема щитовидной железы, нормализации тиреостата и уменьшению клинических проявлений йоддефицитных заболеваний у детей исследуемого возраста. Эффективность проводимых корректирующих мероприятий составила в изучаемой группе 91,15%.

6. По результатам скринингового обследования создан "Регистр заболеваний щитовидной железы", аккумулирующий в себе информацию о детском населении ЗАТО Северск, что позволяет проводить мониторинг нарушений щитовидной железы и объективно оценивать ситуацию с целью предотвращения тиреопатий в будущем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении профилактических осмотров детского населения необходимо выполнение оценки структуры и функционального состояния ЩЖ с использованием инструментальных и лабораторных методов диагностики (УЗИ ЩЖ и определение уровня ТТГ).
2. Лечебно-профилактические мероприятия терапевтического профиля в отношении тиреопатий целесообразно проводить с учетом степени выраженности патологического процесса, при этом разделительным критерием для использования гормональных препаратов является наличие структурных нарушений ЩЖ.
3. Для предупреждения развития заболеваний ЩЖ йоддефицитной этиологии у детей рекомендуется проводить постоянные профилактические мероприятия. В качестве йодсодержащего лекарственного препарата оптимально использование препарата "Йодомарин" фирмы "Берлин-Хеми". При установлении диагноза ДНЗ, ЙДЗ необходимо назначать "Йодомарин" в суточной дозе 100 мкг не менее 6 месяцев. При значительном уменьшении или нормализации размеров ЩЖ (под контролем УЗИ) через 6 месяцев от начала приема, рекомендовать продолжение приема "Йодомарина", но уже с профилактической целью (также в суточной дозе 100 мкг), с целью предотвращения рецидива ДНЗ или ЙДЗ. Детям с ЙДЗ со сниженной функцией ЩЖ, формирующимся узлом ЩЖ или АИТ проводить коррекцию "L-тироксин" и "Йодомарином".
4. При формировании группы "риска" по развитию заболеваний ЩЖ необходимо учитывать параметры физического развития, наличие хронической ЛОР-патологии, ПП ЦНС в анамнезе и наличие случаев семейного накопления заболеваний ЩЖ.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Предварительные результаты комплексной программы "Заболевания, функциональные нарушения щитовидной железы и йоддефицитные состояния у детей г. Северска: факторы риска, скрининг, коррекция, профилактика" // Актуальные вопросы клинической медицины: Материалы научно-практической конференции. – Северск, 2001. – С. 139-141. (В соавт. с А.Б. Карповым, Р.М. Тахауовым, Е.Б. Кравец, Г.Э. Бабаевой, М.Р. Мухамедовым, В.В. Окуневым, Т.В. Соломатиной, Е.Э. Энгель).
2. Заболевания и функциональные нарушения щитовидной железы у детей в условиях региона с умеренным йодным дефицитом: поиск оптимального диагностического алгоритма. // Новые методы диагностики и лечения лиц, подвергшихся радиационному воздействию: Материалы научно-практической конференции. – М., 2002. – С. 84-86. (В соавт. с А.Б. Карповым, Р.М. Тахауовым, Н.П. Резанцевой).
3. Предварительные результаты скрининговых мероприятий по выявлению заболеваний щитовидной железы у детского населения г. Северска и детей работников, подвергающихся радиационному воздействию в условиях производства. // Новые методы диагностики и лечения лиц, подвергшихся радиационному воздействию: Материалы научно-практической конференции. – М., 2002. – С. 87-89. (В соавт. с А.Б. Карповым, Р.М. Тахауовым, Е.Б. Кравец, В.В. Окуневым, М.Р. Мухамедовым, В.В. Косых, Е.Э. Энгель, Г.Э. Бабаевой).
4. Клинико-эпидемиологические особенности йоддефицитных состояний у детей дошкольного возраста г. Северска //Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Материалы II Российского тиреоидологического конгресса. – М., 2002. – С. 245. (В соавт. с Е.Б. Кравец, Р.М. Тахауовым, А.Б. Карповым).
5. Состояние здоровья детей дошкольного возраста г. Северска по данным комплексной программы скрининга и мониторинга заболеваний и функциональных нарушений щитовидной железы. // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Материалы II Российского тиреоидологического конгресса. – М., 2002. – С. 255. (В соавт. с Е.Б. Кравец, Р.М. Тахауовым, А.Б. Карповым).
6. Изучение распространенности заболеваний щитовидной железы по данным комплексного обследования детского населения ЗАТО Северск // Гигиенические, дозиметрические и медико-биологические аспекты отдаленных эффектов хронического облучения: Труды и материалы юбилейной научной конференции. – Озерск, 2003. – С. 162-163. (В соавт. с Р.М. Тахауовым, А.Б. Карповым, Е.Б. Кравец, В.В. Окуневым, М.Р. Мухамедовым, В.В. Косых).
7. Коррекция и мониторинг заболеваний щитовидной железы у детского населения ЗАТО Северск // Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения: Материалы II международной научно-практической конференции, 20-21 мая 2003, Северск – Томск. – Томск, 2003. – С. 31-34. (В соавт. с Р.М. Тахауовым, Е.Б. Кравец, А.Б. Карповым).
8. Распространенность заболеваний щитовидной железы среди детского населения ЗАТО Северск (по данным комплексного обследования) // Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения: Материалы II междуна-

родной научно-практической конференции, 20-21 мая 2003, Северск-Томск. – Томск, 2003. – С. 88-90. (В соавт. с А.Б. Карповым, Р.М. Тахауовым, Е.Б. Кравец, М.Р. Мухамедовым, В.Н. Володченко, В.В. Косых).

9. Выявление заболеваний щитовидной железы йоддефицитной этиологии (по данным комплексного обследования детского населения ЗАТО Северск) // Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения: Материалы II международной научно-практической конференции, 20-21 мая 2003, Северск-Томск. – Томск, 2003. – С. 208-210. (В соавт. с Р.М. Тахауовым, М.Р. Мухамедовым, В.В. Косых, А.Б. Карповым).

10. Клинико-эпидемиологическая оценка состояния щитовидной железы по данным скринингового обследования детского населения ЗАТО Северск // Педиатрия. – 2004. – №4. – С. 84-86. (В соавт. с А.Б. Карповым, Р.М. Тахауовым, Е.Б. Кравец, М.Р. Мухамедовым, В.В. Окуневым, Е.Э. Энгель, В.В. Косых).

11. Распространенность заболеваний щитовидной железы у дошкольников // Российский педиатрический журнал. – 2004. – №2. – С. 21-23. (В соавт. с Р.М. Тахауовым, Е.Б. Кравец, В.В. Косых, А.Б. Карповым).

12. Мониторинг заболеваний щитовидной железы у детского населения ЗАТО Северск (данные комплексного исследования) // Здоровье и образование. Медико-социальные и экономические проблемы: Материалы международной научно-практической конференции, 2-9 мая 2004, Париж. – Пермь: ГОУ ВПО "ПГМА Минздрава России", 2004. – С. 263. (В соавт. с Р.М. Тахауовым, Н.И. Кузьменко, О.П. Медведевым, Е.Б. Кравец, А.Б. Карповым).

13. Факторы риска развития тиреоидной патологии в детской популяции ЗАТО Северск // Экология человека №4. – 2004. – Том 1. – С. 68-71. (В соавт. с Р.М. Тахауовым, Е.Б. Кравец, В.П. Леоновым, А.Б. Карповым).

14. Факторы риска развития тиреопатий у детей. // Диагностика и лечение узлового зоба: Материалы III Всероссийского тиреологического конгресса. – М., 2004. – С. 94-95. (В соавт. с Е.Б. Кравец, Р.М. Тахауовым, А.Б. Карповым).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

ДДУ – детские дошкольные учреждения

ДНЗ – диффузный нетоксический зоб

ЗАТО Северск – Закрытое административно-территориальное образование Северск

ЙДЗ – йоддефицитные заболевания

T₄ – общий тироксин

ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

СХК – Сибирский Химический Комбинат

T₃ – трийодтиронин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа