На правах рукописи

Латыпова Венера Насхатовна

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОДРОСТКОВ, ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

14.00.09 – педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Томск

2003

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете

T	TIT III	DITTO	$D \cap \Pi$	ИТЕЛЬ
$H \Delta V$	чныи	PVKI	18(1/1	иннь
$II \cap J$	HILDIKI	1 1 11 (иод	RIILVID

Доктор медицинских наук, профессор Кравец Елена Борисовна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор Бушмелева Людмила Петровна

Кандидат медицинских наук Колмацуй Игорь Анатольевич

Ведущая организация: Красноярская государственная медицинская академия

Защита состоится «_____» ______ 2003г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208. 096. 02 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «____» ______ 2003г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

Актуальность проблемы. Заболевания щитовидной железы занимают лидирующее положение среди всей эндокринной патологии у детей, а первое место в их структуре принадлежит диффузному нетоксическому зобу. Учитывая

специфическую зависимость ментальных процессов от уровня тиреоидных гормонов переоценить вред, наносимый тиреоидной патологией крови, трудно интеллектуальному потенциалу общества (Щеплягина Л.А., 1997; Касаткина Э.П.,1997; Баранов А.А., 1998; Кандрор В.И., 1999; Герасимов Г.А., 2001). Все это требует необходимость скорейшего решения данной проблемы. Однако до сих пор существует ряд нерешенных вопросов: нет единой, принятой всеми классификации, в которой отражалось бы многообразие форм (гетерогенность) зоба. Нет четкого разграничения терминов, определяющих эпидемиологические и нозологические понятия, которые должны быть не только содержательными, но и доказательными (Лисенкова Л.А., Гуляев А.И., 1991; Зыкова Т.А. и др., 1996; Кравец Е.Б., 1996; Касаткина Э.П., 2001; Лушников Е.Ф., 2002). Не до конца уточнены вопросы диагностики и лечения аутоиммунного тиреоидита, узлового зоба (Мельниченко Г.А., 2002). Широко используемые в отечественной клинической практике подходы к диагностике и лечению узлового зоба зачастую не соответствуют требованиям современной доказательной медицины, которая учитывает как клиническую, так и экономическую эффективность диагностических вмешательств и, что наиболее важно, отдаленный прогноз заболевания и влияние на него медицинских вмешательств (Фадеев В.В., 2002).

Проблема зоба волнует умы людей на протяжении всей истории человечества. Интерес мировой общественности к данной проблеме велик и обусловлен тем обстоятельством, что состояние здоровья и интеллектуальный уровень населения, проживающего в йододефицитных регионах ниже, чем в регионах, свободных от зобной эндемии (Анфиногенова О.Б.,1997; Касаткина Э.П., 2001; Макулова Н.Д., 2001; Nico Bleichrodt, Marise Ph. Born, 1999). Дефицит йода даже при легкой степени выраженности служит пусковым механизмом многих болезней щитовидной железы, таких как узловой и смешанный зоб, тиреоидиты (Щеплягина Л.А., 1997). Особенно велика роль тиреоидных гормонов в детском и подростковом возрасте - растущий организм нуждается в относительно большем их количестве, чем у взрослых людей.

Известно, что пубертатный период выступает как естественная нагрузочная, функциональная проба. В этом возрасте все ранее скрытые дефекты становятся явными. Этот факт определяет актуальность и медико – социальную значимость патологии щитовидной железы именно в подростковый период. Именно в этом

периоде необходимо тщательное профилактическое медицинское наблюдение (Жданова Л.А., Русова Т. В., 1998).

Существующая схема выявления заболеваний щитовидной железы трудозатратная и требует усовершенствования. Отсутствует комплексная оценка здоровья подростков с тиреопатиями. Не разработаны принципы реабилитации этих больных.

Цель исследования: Разработать единую, комплексную систему медицинского мониторинга за состоянием здоровья подростков с заболеваниями щитовидной железы.

Задачи иследования

- 1. Изучить эпидемиологическую характеристику выраженности йодного дефицита в Томске, определить структуру тиреоидной патологии и состояние здоровья подростков с заболеваниями щитовидной железы.
- 2. Уточнить степень информативности клинических, метаболических, гормональных ультразвуковых параметров в плане диагностики и прогноза тиреопатий.
- 3. Оценить эффективность проблемно целевого обучения подростков в специализированной школе для больных с тиреоидной патологией и разработать программу мониторинга за их здоровьем.
- 4. Создать алгоритм прогнозирования эффективности лечения эндемического зоба.

Научная новизна

Впервые представлена структура тиреоидной патологии среди подростков г. Томска и Томской области. Дана комплексная клинико-функционально-морфологическая характеристика тиреопатий. Изучены особенности соматического здоровья подростков с заболеваниями щитовидной железы. Установлено, что тиреоидная патология в большинстве случаев представлена эндемическим зобом, второе место занимает аутоиммунный тиреоидит, на третьем месте узловой зоб.

Проведена оценка выраженности йодного дефицита в г. Томске. Установлена легкая степень дефицита по уровню выделения йода с мочой, медиана йодурии 73,1 мкг/л, распространенность зоба составила 41,2%, по критериям ВОЗ (более 30%),

соответствует тяжелой степени йодного дефицита. Несоответствие между распространенностью зоба и степенью йодной недостаточности свидетельствует о существовании дополнительных струмогенных факторов в условиях современного промышленного города, действующих параллельно с природным дефицитом микроэлемента.

Установлено, что состояние здоровья подростков с тиреопатиями характеризуется частыми хроническими соматическими нарушениями по сравнению с подростками без патологии щитовидной железы по таким классам, как заболевания органов пищеварения, нетиреоидная эндокринная патология (ожирение, дисфункция гипоталамуса).

Определена информативность различных методов диагностики тиреопатий. Доказано, наиболее информативными, достаточными И экономически эффективными при дифференциации эндемического зоба, аутоиммунного тиреоидита являются: в клиническом анализе крови показатели гемоглобина, лимфоцитов, ультразвуковое исследование щитовидной железы, определение тиреотропного гормона, тироксина и антител к тиреопероксидазе сыворотки крови.

Впервые разработана и внедрена трехуровневая система мониторинга состояния здоровья подростков с заболеваниями щитовидной железы, включающая скринирующую диагностику, программно-целевое обучение подростков и их родителей, профилактику и лечение, по созданной модели прогноза эффективности проводимой терапии.

Доказано, наилучшие результаты лечения заболеваний щитовидной железы получены у подростков прошедших обучение в тирошколе и регулярно наблюдающихся у эндокринолога, выполняющих все рекомендации врача. Разработанная модель прогноза позволяет дифференцированно подходить к назначению лечения эндемического зоба. Проведение терапии левотироксином приводит к контролируемому течению аутоиммунного тиреоидита.

Практическая значимость

Полученные в результате проведенных исследований данные (оценка состояния здоровья подростков с тиреопатиями, анализ эффективности лечения) позволили разработать трехуровневую систему мониторинга здоровья, единую тактику реабилитационных мероприятий подростков с тиреопатиями, обосновать

необходимость внедрения программно-целевого обучения в «Тирошколе» больных детей и их родственников. Доказано, наилучшие результаты лечения заболеваний щитовидной железы получены у подростков прошедших обучение в тирошколе и регулярно наблюдающихся у эндокринолога, выполняющих все рекомендации врача. Разработанная модель прогноза эффективности терапии лечения позволяет дифференцированно подходить к назначению лечения эндемического зоба. Проведение терапии Л-тироксином приводит к контролируемому течению аутоиммунного тиреоидита.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследований внедрены практику организации эндокринологической помощи детям И подросткам областном эндокринологическом диспансере и используются в процессе обучения студентов СГМУ. В областном эндокринологическом диспансере внедрена школа проблемноцелевого обучения больных с заболеваниями щитовидной железы «Тирошкола». По результатам исследования разработаны методические рекомендации по ониторингу здоровья подростков с заболеваниями щитовидной железы.

Положения, выносимые на защиту

- 1. Изучение тиреопатий у подростков с помощью комплекса клинико функционально-морфологических методов исследования дало основание представить структуру заболеваний щитовидной железы у подростков.
- 2. Соматическое здоровье подростков с тиреопатиями характеризуется полиорганными изменениями: гепатобилиарной и желудочно-кишечной систем, нетиреоидной эндокринной патологией (ожирение, детско-юношеский диспитуитаризм), патологией верхних дыхательных путей.
- 3. Наиболее информативными из инструментально-лабораторных критериев оценки состояния щитовидной железы при диффузном нетоксическом зобе являются исследование ТТГ, Т₄, УЗИ щитовидной железы.
- 4. Одним из важных путей оздоровления подростков с тиреопатиями является организация трехуровневой системы медицинского мониторирования их здоровья.

Апробация работы

Результаты работы доложены на Межрегиональной научной конференции молодых ученых (Томск, 1998), Межрегиональной научно – практической конференции Сибири и Дальнего Востока, посвященной 150-летию со дня рождения акад. И.П. Павлова (Томск, 1999), конференции «Здоровье детей – наше будущее» (Томск, 2000); Всероссийской Научно-практической конференции «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы» (Москва, 2000); ІХ съезде педиатров России «Детское здравоохранение России: стратегия развития» (Москва, 2001), секции «Информатизация в медицине и фармации» 3-ей научно – практической конференции «Современные средства и системы автоматизации – гарантия высокой эффективности производства», (2002, ТУСУР); 9-ой Международной научно-практической конференции «Современные техника и технологии» (Томск, 2003), на І Всероссийском школе-семинаре детского эндокринолога «Новые возможности диагностики и терапии болезней эндокринной системы у детей» (Томск, 2003).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе в центральной печати 4.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы включающего 290 источников, из которых работы отечественных авторов 198, зарубежных 92.

Материалы и методы исследования

Для выполнения первой задачи нашего клинического исследования необходимо было оценить выраженность йодного дефицита. Оценка йодного дефицита осуществлялась по двум параметрам, рекомендованными ВОЗ: распространенность зоба в популяции (клинический показатель), отражающий прежнюю, а не существующую в данный момент обеспеченность населения йодом, и уровень выделения йода с мочой (биохимический показатель), прямой показатель йодной обеспеченности.

Распространенность увеличения щитовидной железы в популяции определялась визуально - пальпаторным методом у 9636 детей от 7 до 17 лет обучающихся в школах Томска. У 3970 детей выявлено увеличение щитовидной железы - 41,2%, что соответствует тяжелой степени выраженности йодного

дефицита. Оценка степени увеличения щитовидной железы проводилась в соответствии с классификацией, рекомендуемой Всемирной Организацией Здравоохранения (1994 г.).

Другим очень важным и основным критерием оценки тяжести йодного дефицита является концентрация йода в моче. Для изучения этого критерия было проведено кластерное исследование. Обследовано 30 отдельных кластеров включающих 10-12 школьников, обучающихся в различных административных районах города. Всего содержание йода в моче определено у 349 детей, средняя медиана составила 73,1 мкг/л, что свидетельствовало о легкой степени йодного дефицита.

Для выполнения следующей задачи нашего клинического исследования — изучение особенностей состояния здоровья подростков с заболеваниями щитовидной железы, проживающих в очаге йодного дефицита, было проведено проспективное исследование. По дизайну исследование — когортное, «случай — контроль». Отбор пациентов производился методом случайной выборки из популяции подростков, наблюдающихся в Областном эндокринологическом диспансере. Контрольная группа была одинакова по всем параметрам, кроме заболевания щитовидной железы. В течение 1999 и 2001 годов всего осмотрено 9555 подростков.

Критериями включения в выборку служили: возраст от 12 до 18 лет; проживание в Томской области (очаге йодного дефицита); наличие патологии щитовидной железы, требующей лекарственной коррекции; планирование больного наблюдаться более 1 года. По напряженности процессов, протекающих в организме, подростковый возраст занимает в онтогенезе второе место после периода новорожденности и поэтому наиболее уязвим в отношении йодного дефицита.

Включены и наблюдались до конца исследования 364 подростка. Всех подростков мы распределили на младшую от 12 до 14 лет и старшую от 15 до 18 лет возрастные группы. Большее число пациентов (59%) зарегистрировано в старшей возрастной группе 15-18 лет. Среди наблюдавшихся, мальчиков 15-18 лет (19,2%) было в 2 раза больше, чем в возрасте 12-14 (9,3%). Количество девочек в младшей и старшей возрастной группе различалось незначительно, 32,7% и 38,6% соответственно. Девочек (71,43%) с заболеваниями щитовидной железы выявлено в

2,5 раза больше, чем мальчиков (28,57%) во всех возрастных группах. Вероятно, это связано с более ранним наступлением полового созревания у девочек повышенным йодным клиренсом, и увеличением потребности в йоде (Блунк В., 1981; Жуковский М.А., 1995; Лавин Н., 1999; Н. Stolecke (Hrsg), 1992). Среди наблюдавшихся больных, жители города Томска составили 231 человек 63,5%, жители районов Томской области 133 человека 36,5%.

Отобранные случаи включали только тех подростков, у которых диагноз был установлен в процессе медицинского обследования. После того как случаи были отобраны и диагноз верифицирован, производился отбор группы контроля, которая состояла из 100 подростков. Этот отбор происходил на основе цели данной задачи, насколько изменено соматическое состояние здоровья подростков с заболеваниями щитовидной железы, чем без них и какие факторы риска влияют на развитие тиреоидной патологии. Пациенты контрольной группы были представителями той же когорты, из которой набрана основная группа, подростки обоих выборок в течение длительного времени (с момента рождения) подвергались воздействию такого фактора риска как дефицит йода, что позволило избежать систематической ошибки. Контрольная группа была сформирована случайным образом из подростков во время профилактических осмотров.

Проводился количественный и качественный анализ группы подростков имеющих патологию щитовидной железы.

Уточнение степени информативности клинических, метаболических, биохимических, гормональных и ультразвуковых параметров использовался дискриминантный анализ с расчетом расстояния Махаланобиса.

Эффективность проблемно-целевого обучения подростков с патологией щитовидной железы изучалась В результате сравнения групп пациентов проходивших обучение и не обучавшихся. В процессе разработки мониторинга состояния здоровья подростков с заболеваниями щитовидной железы для выделения факторов риска развития тиреоидной патологии, на основании анамнестических данных обследованных больных, разработана анкета-тест. Оценка эффективности диагностического скринингового теста осуществлялась с помощью таких критериев Se) чувствительность (sensitivity, И специфичность (specificity, как прогностическая ценность положительного результата (predictive value positive,

PVP), прогностическая ценность отрицательного результата (predictive value negative, PVN).

Для решения последней задачи клинического исследования было проведено проспективное прогностическое исследование эффективности лечения диффузного эутиреоидного зоба препаратами йода, для чего была сформирована группа пациентов. В исходную когорту вошли пациенты с впервые выявленным увеличением щитовидной железы. Точкой отсчета наблюдения являлся момент выявления заболевания.

Критериями включения служили: возраст подростков 12-18 лет, проживание в Томской области, впервые выявленное увеличение щитовидной железы, исключение аутоиммунного тиреоидита

Из 9555 подростков была сформирована выборка численностью 131 человек, соответствующая выше перечисленным критериям. Наблюдение за клиническим течением заболевания подразумевало клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациента в начале наблюдения.

Лечение зоба проводилось согласно рекомендациям Консенсуса эндемическому зобу (1999). При наличии диффузного увеличения железы по данным пальпации, в соответствии с Классификацией ВОЗ (1994), и/или увеличения ее объема по отношению к площади поверхности тела устанавливается диагноз «эндемический зоб 1-й или 2-й степени» и назначается прием препаратов йода в суточной дозе 200 мкг. В нашем исследовании препаратом йода служил — Йодомарин 200 (Берлин-Хеми). В случае если через 6 месяцев не произошло нормализации размеров щитовидной железы, TO показано применение левотироксина или его комбинация с йодом. Кратность контрольного обследования в течение клинического наблюдения составила 3 осмотра, через 3, 6 и 12 месяцев. Для оценки результатов лечения через 6 месяцев проводилось повторное исследование: осмотр больного и УЗИ щитовидной железы.

В качестве клинически значимых исходов рассматривались восстановление памяти, исчезновение таких симптомов как раздражительность, сонливость, плаксивость, отечность; нормализация объема щитовидной железы и уровня содержания гормонов. В результате клинического исследования были рассчитаны прогностические факторы их информативность (J). На основе полученных данных

был разработан алгоритм прогнозирования эффективности лечения. Для оценки качества алгоритма определялись чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

До проведения статистического анализа оценивался характер распределния каждого показателя. При нормальном распределении показателя использовались методы параметрической статистики (среднее – М, стандартная ошибка среднего – m). Были использованы следующие методы статистического анализа: расчет описательных статистик сравнение частот по критерию хи-квадрат, анализ альтернативных признаков по F-критерию Фишера, сравнение средних значений количественных показателей по критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Проверка на нормальность распределения показателей проводилась по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Значения показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, сравнивались по непараметрическим критериям (U-критерий Манна-Уитни, критерий знаков). Для анализа многомерных данных были использованы следующие методы: однофакторный дисперсионный анализ (оценка различий средних значений проводилась с помощью расчета контрастов по Шеффе), дискриминантный анализ.

Результаты исследования и обсуждение

Соответственно рекомендации ВОЗ, проведено определение содержания йода в моче у 349 детей, включающее 30 кластеров по 10-12 школьников в возрасте 10 – 11 лет, обучающихся в различных административных районах города Томска и г. Северске. Медиана йодурии колебалась от 62,46 мкг/л в Советском районе до 85,87 мкг/л в Ленинском районе. Средняя медиана йодурии составила 73,1 мкг/л. Вероятно, более низкие значения йодурии в Советском и Кировском районах связаны с размещением большинства источников экологической опасности (ГРЭС-2, заводы «Манотомь», Томский электроламповый, «Сибэлектромотор», «Эмальпровод», железнодорожная станция Томск 1) в зонах жилой застройки этих районов. ГРЭС-2 относится к предприятиям первой категории опасности, на долю которой приходится почти 65% общегородского объема валовых выбросов. Уточнить степень выраженности в каждом конкретном районе позволил анализ частотного распределения концентрации йода в моче. Анализ результатов выявил, что в Кировском и Советском районах школьников без дефицита йода (с медианой йодурии больше 100) всего 8 и 6% соответственно, в этих районах самая высокая частота встречаемости дефицита средней степени тяжести 25 и 22% соответственно. При сравнении с результатами йодурии у школьников Октябрьского и Ленинского районов уровень достоверности р<0,05. Данные представлены на рисунке 1.

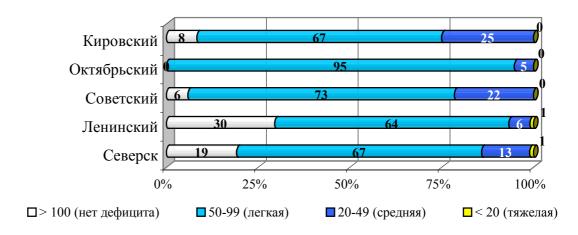


Рис.1. Частотное распределение йодурии у подростков Томска и Северска

Исследование отобранной когорты подростков выявило, что в структуре тиреоидной патологии преобладает эндемический зоб (ЭЗ). Подростки с ЭЗ составили 59,4%, из них на 1 степень увеличения пришлось 42,9%, а 2 степень увеличения — 16,5%. На втором месте по распространенности находился аутоиммунный тиреоидит (АИТ) - 19,2%, затем узловой зоб (УЗ) - 11,3% и субклинический гипотиреоз (СГ) - 7,1%. Группу подростков с синдромом СГ составили пациенты без увеличения щитовидной железы, у которых в результате исследования исключен аутоиммунный тиреоидит, но имелось повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Наименьшее количество пациентов наблюдалось в группе диффузного токсического зоба (ДТЗ) - 3%, и все обследуемые были девочки. Известно, что высокая частота манифестации ДТЗ в возрасте полового созревания именно у девочек является классической чертой формирования тиреотоксикоза в детстве (Шилин Д.Е., 2001).

Практически во всех группах больных с заболеваниями щитовидной железы, кроме ДТЗ клинические проявления были минимальны, жалобы пациентов неспецифичны, маскировались под свойственной, пубертатному возрасту – нервновегетативной лабильностью. Мы установили, что чаще предъявлялись жалобы неспецифические, астенического характера, такие как утомляемость, слабость, раздражительность, головная боль. По частоте и разнообразию жалоб подростки с

патологией щитовидной железы заметно отличались от подростков контрольной группы в сторону их увеличения.

Сравнительный анализ частоты и структуры хронической соматической патологии по отдельным клиническим классам у детей с увеличенной и неизмененной щитовидной железой, показал, что у подростков с патологией щитовидной железы соматические заболевания регистрировались чаще и имели достоверные различия по многим нозологическим формам по сравнению с контрольной группой. У 80% при АИТ и 82% при ДТЗ диагностировано 2 и более сопутствующих нозологии, против 54% в контрольной группе (р<0,001). Самыми распространенными были нарушения со стороны органов пищеварения. Как видно из таблицы 1 в данном клиническом классе наиболее частыми нозологиями были дискинезии желчевыводящих путей и описторхоз, разница достоверна практически во всех обследуемых группах.

Частота встречаемости гастродуоденита значима при АИТ и СГ. Второе место в структуре сопутствующей соматической патологии при тиреопатиях принадлежала различным «нетиреоидным» заболеваниям эндокринной системы – ожирение, нейроэндокринная форма гипоталамического синдрома, что еще раз

Частота встречаемости соматических заболеваний у подростков с тиреопатиями

Таблица 1.

Соматическая патология	ДЭЗ 1	ДЭЗ 2	АИТ	ДТ3	У3	СГ	Контроль
	%	%	%	%	%	%	%
Количество подростков	156	60	70	11	41	26	100
ЛОР заболевания	21,8	15	24,3	18,2	2,4**	26,9	22
Гастродуоденит	21,2	21,7	34,3*	36,4*	9,8	38,5*	19
Холецистит	21,8	18,3	40**	27,3	7,3	38,5**	15
Описторхоз	9,6**	13,3**	21,4**	9,1*	2,4	15,4*	0
Дискинезии ЖВП	12,2*	13,3*	17,1**	9,1	0	15,4*	4
Сердечно-сосудистой							
системы	12,8	20*	17,1	9,1	0	19,2*	8
Аллергические заболевания	7,7	6,7	22,9**	0	2,4	15,4*	5
ЮГС	12,8*	18,3**	10**	18,2**	2,4	11,5**	1
Ожирение	12,8**	11,7**	12,9**	18,2**	0	7,7*	1
Дефицит массы тела	1,9	6,7	1,4	18,2*	0	11,5	3
Лямблиоз	5,8*	5	12,9**	0	0	7,7**	0
Дизбактериоз	1,9	0	5,7*	9,1**	4,9	0	0

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,001 уровень значимости при сравнении групп с контролем

подчеркивает напряженность гипоталамо-гипофизарной системы при дефиците йода, особенно в подростковый период. Показатели частоты встречаемости нетиреоидных эндокринных нарушений имели достоверные различия в сравнении с контрольной группой. Проведенный анализ анамнестических данных, выявил наследственное предрасположение при всех нозологических формах тиреоидной патологии, с достаточно высокой проявляемостью у лиц женского пола. Наследственность отягощена у подростков с АИТ чаще по материнской линии (40%) по сравнению с другими обследованными группами (р<0,05 во всех группах, кроме группы с ЭЗ 2). У пациентов с ДТЗ отмечается достоверно высокая частота предрасположенности тиреоидной патологии по обеим линиям.

Антропологические показатели тела обследованных подростков соответствовали микро-, мезо- и макросоматотипу. Дети контрольной группы были представлены преимущественно мезосоматотипом физического развития — 72%, микро- и макросоматотипы составили равное количество по 14%. Среди детей с патологией щитовидной железы лица ростом ниже среднего больше всего выявлены в группе с СГ — 42%, в этой же группе дети высокого роста в меньшенстве — 8%. В группах с ЭЗ 1, ЭЗ 2 и АИТ, наоборот, пациентов с макросоматотипом было больше, чем в контрольной группе, но в этих же группах, кроме детей с ДТЗ, частота встречаемости детей среднего роста была меньше, чем в контрольной.

Частота встречаемости детей с гармоничным или негармоничным физическим развитием значимо отличалась только в группе СГ. Среди больных СГ подростки с негармоничным развитием составили 42,3%, против 21% в контрольной группе, уровень критерия достоверности p<0.05.

Увеличение объема ЩЖ выявлено у всех пациентов с патологией щитовидной железы, кроме детей с субклиническим гипотиреозом. Данные эховлюмометрии в сравнении с контрольной группой представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов эховолюмометрии щитовидной железы подростков с тиреопатиями

щитовидной	Нормативный объем щитовидной железы	ному	% по отноше нию к контролю	p

Диффузный нетоксический зоб 1 /(n=156)	18,22±0,28	13,76±0,17	132,4	181,5	p<0,001
Диффузный нетоксический зоб 2 (n=60)	25,2±0,86	13,6±0,27	185,3	250,99	p<0,001
Аутоиммунный тиреоидит (n=70)	18,96±0,9	13,68±0,22	138,6	188,8	p<0,001
Диффузный токсический зоб(n=11)	31,95±1,5	13,39±0,58	238,6	318,2	p<0,001
Узловой зоб (n=41)	18,8±1,3	13,52±0,52	139,1	187,25	p<0,001
Субклинический гипотиреоз (n=26)	9,38±0,68	12,47±0,63	75,22	93,43	p>0,05
Контрольная группа (n=100)	10,04±0,17			·	

Примечание: р – уровень значимости при сравнении с контролем

Для заболеваний иммунной природы характерна высокая частота структурных изменений, таких как неоднородность, чередование гипо- и гиперэхогенных участков. При АИТ нарушения структуры выявлены у 84,3% больных и у 100% при ДТЗ.

Анализ тиреоидного статуса показал, что результаты исследования соответствовали диагнозу. Результаты представлены в таблице 3.

В выделенных нозологических группах с клиническим эутиреозом у 98% пациентов с ДЭЗ 1 и 97% с ДЭЗ 2, у 93% детей с УЗ подтверждена нормальная функция щитовидной железы. У 34% подростков с АИТ выявлено повышение уровня ТТГ, что подтверждает высокую частоту функциональных нарушений у детей при АИТ.

Таблица 3. Функциональное состояние щитовидной железы при изучаемых заболеваниях

Группы детей	Норма	ДЭЗ 1 n=156	ДЭЗ 2 n=60	АИТ n=70	ДТЗ n=11	УЗ n=41	СГ n=26
Показатели		M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Т3, нмоль/л	0,82-2,8	1,69±0,07	2,05±0,13	1,5±0,11	5,36±0,3	1,7±0,09	1,6±0,12
Т4, нмоль/л	54 - 156	102,9±2,7	121,45±5,44	101,54±5,3	282,99±12,4	99,21±4,98	96,17±5,67
ТТГ, нмоль/л	0,23 - 3,0	1,7±0,12	1,5±0,21	3,87±0,54	0,02±0,04	2,52±0,58	3,9±0,35
АТ-ТПО, ЕД/мл	0,0 - 30,0	17,32±3,6 4		404,04±41,54	282,4±22,39	55,56±7,93	13,07±4,44
Индекс компенсации	47 - 70	68,97±3,1 2	65,87±5,56	79,13±5,51	56,59±10,89	63,45±5,4	66,55±5,7

Нашей задачей явилось разработать алгоритм отнесения пациента к одной из исследуемых групп, основываясь на наборе характеристик, учитывающих состояние регуляторных систем организма. Для этого был использован анализ многомерных

данных, позволяющий получить достоверность различий за счет накопления небольших изменений по каждой переменной. Для проверки качества распознавания использовался процент корректной классификации и рассчитанные расстояния Махаланобиса между группами.

Так как в настоящее время основной упор делается на клиническую и экономическую эффективность диагностических мероприятий, данная модель инструментальных позволяет ограничить количество обследований. Путем последовательного исключения переменных было установлено, дифференциации между ДНЗ, АИТ и СГ наиболее важными и достаточными являются УЗИ, из показателей гормонального статуса ТТГ, Т₄, АТ-ТПО, из показателей клинического анализа крови – гемоглобин и лимфоциты. Поэтому мы можем рекомендовать данный спектр обследований как достаточный, если возникнет вопрос дифференциации между перечисленными нозологическими формами патологии щитовидной железы.

Иллюстрация расстояния Махаланобиса и процент корректной классификации представлены на рисунке 2.

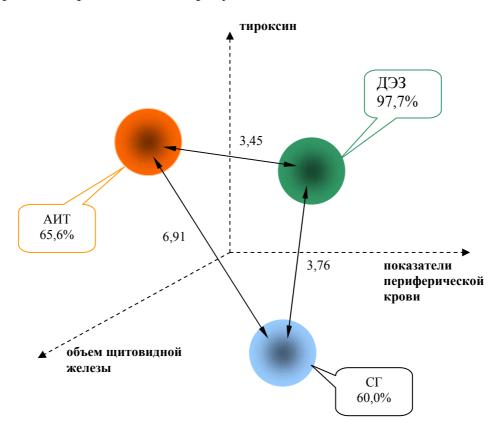


Рис. 2. Расстояния Махаланобиса, вычисленные по совокупности параметров и процент корректной классификации

Повышения качества профилактической работы можно добиться внедрением технологий, основанных на принципах скринирующей диагностики. Одной из составляющих программы явилась разработка поэтапного мониторинга здоровья подростков с оценкой функционального состояния тиреоидной системы.

Мониторинг здоровья подростков состоит из 3 уровней. Схема мониторинга представлена в приложении 1. Первый уровень – доврачебный. Первичным звеном нашей схемы мониторинга является – учитель, воспитатель, в школе, колледже, который непосредственно общается с подростком. В задачу педагогов входит проведение первичного скрининга - анкетирования родителей, детей и подростков.

На основании анализа анамнестических признаков обследованных больных был разработана скрининг — анкета для выявления факторов риска заболеваний щитовидной железы. Группу обучения составили 130 подростков с увеличением щитовидной железы и 100 без увеличения. Из 88 проанализированных анамнестических признаков статистически значимые различия получены по 21 признакам (р<0,05). Порог принятия решения диагноза «патология щитовидной железы» определялся значением «+13», отсутствие заболевания фиксировалось при значении меньше «-13». Следовательно, вероятность патологии щитовидной железы при сумме баллов «+13» составляет 95%. Рабочая схема скриниг — анкеты представлена в приложении 2.

Испытание надежности разработанного теста проводилось на независимой группе, включающей 100 подростков. Определялась чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результата теста. Чувствительность теста равна 0,88, специфичность — 0,81. Прогностическая ценность положительного результата составила 90%, а отрицательного 78%.

Данные анкет передаются на 2 уровень - школьному врачу, для анализа и подсчета количества баллов. Если сумма баллов достигает пороговой величины, школьный врач проводит осмотр ребенка, пальпаторное исследованиещитовидной железы. При выявлении увеличения щитовидной железы ребенок направляется уже на 3 уровень, к специалисту в эндокринологический диспансер. В диспансере ребенок осматривается эндокринологом, проводится УЗИ щитовидной железы,

гормональное исследование. Уточняется диагноз заболевания, определяется дальнейшая тактика лечения и оздоровления ребенка. Результаты анкеты и лабораторно инструментальных исследований, проводимая терапия заносятся в базу данных, которая ежегодно обновляется.

Известно, что успешное решение проблемы йододефицитных заболеваний зависит от информированности, знания вопроса медицинскими работниками, педагогами, самими детьми. Как видно из представленной схемы повышение информированности проводится на всех уровнях мониторинга. На этапе эндокринологического диспансера – тирошкола для детей и их родителей. На 2 и 1 уровнях выездная форма тирошколы для школьных врачей, медсестер, детей и их родителей. В свою очередь школьные медицинские работники проводят беседы, лекции, оформляют информационные листы. В задачи 2 уровня входят также проведение групповой профилактики. Медицинским просвещением педагогического коллектива занимается как эндокринолог на выезде, так и школьный врач. Оздоровление подростков с выявленными заболеваниями ЩЖ проводится специалистом — эндокринологом. При диагнозе ДЭЗ до начала лечения изучается прогноз эффективности препаратов йода.

Если по результатам теста получается — «выздоровление», назначается препарат йода в дозе 150-200 мкг/сут. При отсутствии «полного выздоровления» по прогнозу, не теряя 6 месяцев, сразу назначается комбинированная терапия йод и левотироксин или монотерапия левотироксином.

Важной частью мониторинга здоровья детей и подростков с заболеваниями ЩЖ является проблемно - целевое обучение.

Для осуществления данной задачи на базе областного эндокринологического диспансера была организована школа для больных с патологией ЩЖ детей и их родителей, где проводилось программно-целевое обучение с активным участием самого подростка и его окружения. У больных подростков и их родителей выявлена очень низкая осведомленность о своем заболевании, негативное отношение к гормональной терапии, особенно у детей приезжающих из сельских районов. Хорошо информированные родители более ответственно подходят к выполнению назначений в домашних условиях.

При создании тирошколы использовались основные принципы, касающиеся работы всех «школ» - это создание партнерских взаимоотношений между врачом, пациентом и родителями в организации лечения; необходимость знания элементарных представлений о сущности заболевания, прогнозе, методах лечения (Богомолов М.В., 1996; Самойлова Ю.Г., 2000; Рябухин Ю.В., 2001).

Программа

обучения в «тирошколе» Областного эндокринологического диспансера

Цель: Повышение эффективности профилактики и лечения, предупреждение осложнений заболеваний щитовидной железы у подростков. Контроль за течением заболевания в результате обучения детей и родителей.

Задача: Информировать больного и его родных о сути заболевания, причинах возникновения, методах лечения и профилактики.

результатам анализа лечения проведена оценка клинической эффективности внедрения обучения в тирошколе. Объективными критериями оценки эффективности проводимой терапии были положительная динамика в объективном статусе, общем самочувствии и восстановление лабораторноинструментальных нарушений. Уменьшение объема щитовидной железы, нормализация содержания гормонов, уменьшение утомляемости, отсутствие частых простудных заболеваний, улучшение памяти и успеваемости в школе подтверждали эффективность проводимой терапии.

Всего наблюдались 231 пациентов, из них 181 прошли обучение в тирошколе, 50 человек не обучались. Прошедшие обучение 118 подростков отметили к концу года уменьшение частоты простудных заболеваний (32,2%), повышение работоспособности (65,2%). Улучшение памяти и успеваемости в школе отметили 86 человек (47%). У 16 (47%) девочек из 34 имевших нарушение менструального цикла, на фоне лечения произошла нормализация. Успешность лечения оценивалась контрольными ультразвуковыми исследованиями по уменьшению объема и улучшению структуры щитовидной железы. Данные динамики объема ЩЖ в результате лечения и обучения в тирошколе представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Оценка влияния обучения детей в «тирошколе» по объему щитовидной железы

Показатель		прошедшие тирошколу		не проходившие тирошколу	
	n	$M \pm m$	n	M ± m	
Į	L иффу	зный эутиреоидны	й зоб 1	степени	
объем ЩЖ до лечения	76	20,46±0,41	18	21,21±0,94	>0,05
объем ЩЖ через 6 мес.	66	13,59±0,32	16	18,73±0,71	<0,001
объем ЩЖ через 12 мес.	30	11,80±0,56	7	16,27±0,71	<0,001
Д	L иффу	зный эутиреоидны	й зоб 2	степени	
объем ЩЖ до лечения	30	26,55±0,99	14	25,60±1,83	>0,05
объем ЩЖ через 6 мес.	24	19,96±1,02	8	21,75±2,00	>0,05
объем ЩЖ через 12 мес.	17	15,41±0,42	12	18,10±0,80	<0,01
		Аутоиммунный ти	реоиди	Γ	•
объем ЩЖ до лечения	44	20,87±1,10	7	23,57±1,95	>0,05
объем ЩЖ через 6 мес.	38	16,76±0,85	6	21,83±3,43	>0,05
объем ЩЖ через 12 мес.	21	12,80±1,24	12	18,03±7,54	<0,05

Примечание: р – уровень значимости при сравнении объема щитовидной железы у обученных и необученных подростков.

Как видно из таблицы темпы и степень уменьшения объема железы у детей, прошедших обучение в тирошколе более быстрые и значимые. Контрольное УЗИ через 6 месяцев показало, что объем щитовидной железы достоверно меньше (p<0,05) у пациентов прошедших обучение в группах ДЭЗ 1 и АИТ. Через 12 месяцев объем щитовидной железы значимо уменьшился во всех наблюдаемых группах. Обучение в тирошколе проводилось и с пациентами с УЗ, ДТЗ и субклиническим гипотиреозом. Мы не можем сравнить эффективность лечения, так как в этих группах не было подростков не прошедших обучения.

Выбор оптимального способа лечения и профилактики диффузного эутиреоидного зоба является важным аспектом в решении его ликвидации. В ходе исследования нами был разработан алгоритм прогнозирования эффективности лечения диффузного нетоксического зоба препаратами йода при помощи последовательной процедуры распознавания, чтобы уже на начальном этапе решить вопрос о виде терапии. Достаточно ли будет только препаратов йода, или же необходима комбинация с левотироксином.

В качестве основного инструмента оценки эффективности предполагаемого лечения использовался последовательный анализ Вальда, достоинством которого является возможность получить единую сумму информации о патологическом процессе, используя различные методы исследования — от анамнестических до инструментальных. Его применение дает возможность выделить относительно небольшой перечень наиболее информативных признаков, достаточных для прогноза. Противопоказаний к применению метода нет.

Оценка состояния здоровья осуществлялась на анализе 121 показателя, куда вошли анамнестические данные, клинические признаки — выявленные симптомы, объективное обследование, социальный статус, данные ультразвукового обследования, показатели гормонального статуса. Вследствие отбора в прогностической таблице осталось всего 26 признаков.

Мы оценили чувствительность и специфичность разработанного алгоритма, используя клинико-инструментальное подтверждение излечения заболевания как референтный тест. Чувствительность данного алгоритма равна 0,78, специфичность равна 0,88. Прогностическая ценность положительного результата теста составила 90%, а прогностическая ценность отрицательного результата — 75%. Данные для прогнозирования эффективности лечения представлены в приложении 3.

Предложенный нами алгоритм прогнозирования не имеет противопоказаний, прост в применении и с достаточной надежностью дает возможность предсказать эффективность лечения препаратами йода. А при отсутствии результата «выздоровление» по данным теста, с самого начала добавить в лечение Л-тироксин. Так как у детей и подростков диагностика АИТ, особенно на начальных этапах затруднена, назначенная нами комбинированная терапия будет эффективна даже при наличии у ребенка аутоиммунного процесса в щитовидной железе.

Выводы

1. В структуре тиреоидной патологии у подростков первое место принадлежит эндемическому зобу (59,34%), аутоиммунный тиреоидит занимает второе место – 19,23%, следующая нозологическая форма — узловой зоб 11,26%, затем по частоте встречаемости идут субклинический гипотиреоз 7,14% и диффузный токсический зоб 3,02%. По результатам проведенных исследований йодурии, город Томск

является регионом с легким природным дефицитом йода, медиана йодурии составила 73,1 мкг/л.

- 2. Состояние здоровья подростков с заболеваниями щитовидной железы характеризуется с достоверно высокой распространенностью соматических нарушений, которые регистрируются в 2 раза чаще, чем в контрольной группе и с максимальной распространенностью при аутоиммунных поражениях щитовидной железы.
- 3. Созданная комплексная трехуровневая система медицинского мониторинга здоровья подростков с оценкой функционального состояния щитовидной железы преморбидные позволяет диагностировать состояния, определять популяции, распространенность ИХ среди формировать группы риска своевременно проводить профилактические и лечебные (реабилитационные) мероприятия.
- 4. Разработанная программа проблемно-целевого обучения «Тирошкола» для подростков с заболеваниями щитовидной железы и их родителей повышает эффективность оказания лечебно-профилактической помощи, способствуя созданию высокоинформированной, мотивированной на лечение, регулярное диспансерное наблюдение и выздоровление подростков.
- 5. Разработанная модель прогноза эффективности лечения диффузного эндемического зоба обладает высокой специфичностью (88%) и чувствительностью (78%), что позволяет решить вопрос о назначении монотерапии йодом или комбинировать с левотироксином, до начала лечения контролировать процесс реабилитации и улучшить результаты проводимой терапии.

Практические рекомендации

1. Больным с тиреоидной патологией необходимо проводить комплексное обследование соматического статуса для своевременного выявления сопутствующих нарушений, и в случаях низкой эффективности корригирующих мероприятий следует оценивать состояние желудочно-кишечной и гепатобилиарной систем.

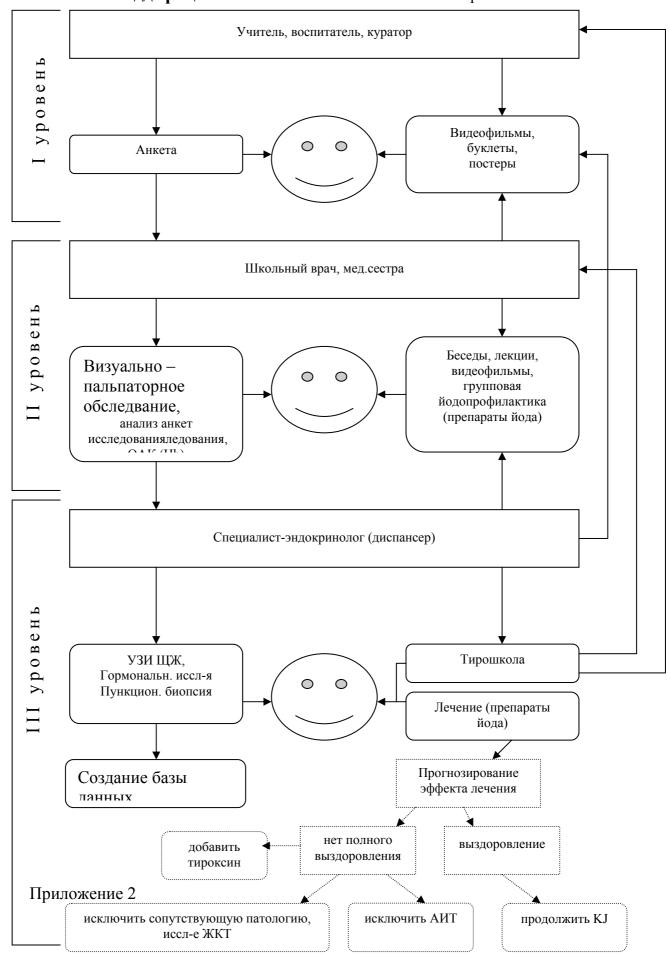
- 2. Практическому здравоохранению предлагается использовать предложенную трехуровневую схему мониторинга здоровья для оптимизации оздоровления подрастающего поколения.
- 3. Для детей и подростков оптимальным является сочетание массовой йодной профилактики (йодированная соль) и групповой, прием физиологических доз йода (100-200 мкг/сут).
- 4. Для выбора метода лечения эутиреоидного зоба рекомендуется использовать разработанный алгоритм прогнозирования эффективности лечения

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

- 1. Йоддефицитные состояния, актуальность прроблемы и пути ее решения // Современные технологии в медицине: Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Томск, 1998. С. 295-298. (соавторы Кравец Е.В., Олейник О. А., Грацианова Н.Д.).
- 2. Экологическое неблагополучие и проблема патологии щитовидной железы у детей // сборник «Медицинские и экологические проблемы Северных районов Сибири» Томск, Стрежевой. 1998. С. 154. (соавторы Кравец Е.Б., Олейник О. Ю., Борзова Е.И., Шнайдер Н.Г., Колесникова М.А., Ковалева Т.В.).
- 3. Проблемы заболеваний щитовидной железы у подростков г. Томска и Томской области // Материалы межрегиональной научной конференции Сибири и Дальнего Востока, посвященная 150-летию со дня рождения акад. И.П. Павлова: науч. практ. Конф. Томск, 1999. С. 109-110.
- 4. Йоддефицитные состояния и пути их решения // Современные проблемы фундаментальной и клинической медицины: Сборник статей молодых ученых и студентов. Томск, СГМУ. 1999. С. 125.
- 5. Структура и состояние здоровья детей и подростков с тиреопатиями // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Материалы 1 Всероссийской науч. практ. конф., Москва, 2000. С. 76. (соавторы Кравец Е.Б., Олейник О.А.).
- 6. Состояние здоровья детей и подростков с патологией щитовидной железы // Российский педиатрический журнал. 2000. № 1. С. 14-16. (соавторы Кравец Е.Б., Олейник О.А., Трунова Т.К., Грацианова Н.Д.)

- 7. Эндемический зоб у детей и подростков Томской области // сборник по итогам конференции «Здоровье детей наше будущее» СГМУ, Томск. 2000.
 С. 78-79. (соавторы Шаповольянц Ю.В.).
- 8. Эффективность диспансеризации и лечения подростков с патологией щитовидной железы // сборник по итогам конференции «Здоровье детей наше будущее» СГМУ, С. 78-79. (соавторы Шаповольянц Ю. В.).
- 9. Состояние здоровья детей и подростков с тиреопатиями // Детское здравоохранение России: Стратегии развития: Материалы 9 съезда педиатров России. Москва, 2001. С.342-343. (соавторы Кравец Е.Б., Шаповольянц У.В.).
- 10. Клинико эпидемиологическая характеристика заболеваний щитовидной железы у детей Томской области // сборник по итогам 2 межрегиональной конференции педиатров «Здоровье детей наше будущее» Томск. 2002. С. 119-121. (соавторы Шаповольянц У.В.)
- 11. Анализ клинико-социальных аспектов патологии щитовидной железы у подростков // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Материалы 2 Всероссийского тиреодологического конгресса, Москва. 2002. С. 254. (соавторы Кравец Е.Б.)
- 12. Прогнозирование эффективности лечения больных диффузным нетоксическим зобом с использованием последовательной процедуры распознавания // Материалы 3-й научно-практической конференции «Современные средства системы автоматизации - гарантия высокой эффективности производства», Томск, 2002. – Томск: Изд - во Том. ун-та, 2003. – С.221-222. – С. 221-222. (соавторы Стальбовская В.В.).

Алгоритм мониторинга состояния здоровья подростков с йоддефицитными заболеваниями Приложение1.



Приложение 2.

АНКЕТА

ФИО		
BO3PACT	<u> </u>	
ПРИЗНАКИ	ЕСТЬ	HET
		1121
1. 16	0.00	0.70
1. Курение в семье	0,99	-0,78
2. Неполная семья	2,43	-0,29
3. Плохие жилищные условия	1,42	
4. Заболевания щитовидной железы у родственников	1,42	
5. Выкидыши в анамнезе	4,54	-1,4
Течение данной беременности:	4.00	0.74
6. увеличение щитовидной железы у мамы	4,09	-2,74
7. гестозы	4,46	
8. угрозы прерывания	3,68	-0,18
9. переношенность	4,77	
10 .анемия, гипертония, хр. гипоксия плода, резус конфликт Патология периода родов и новорожденности:	3,01	-0,34
11. асфиксия плода, родовая травма, кесарево сечение	2,69	-0,29
12. длительная желтуха	5,74	,
13. Анемия на 1 году жизни	1,25	,
14. Частые ОРВИ на 1 году (более 4х раз)	4,28	-3,57
15. Раннее искусственное вскармливание	2,37	-1
16. Хронические заболевания у ребенка	2,9	-1,4
17. Ожирение	10,8	-0,8
18. Дефицит массы тела	3,5	-0,2
19. Головная боль	8,5	
CYMMA		
СУММА		

Порог принятия решения "заболевание щитовидной железы" определяется значением "+13" Отсутствие заболевания при значении "-13"

Приложение 3. Таблица прогнозирования эффективности лечения препаратами йода диффузного эутиреоидного зоба у подростков

Признак	Диапазон признака Прогностический коэффициент (ПК)		Информативность (I)
1	2	3	4
Dea management via any	есть	4,4	0.211
Раздражительность	Нет	-0,6	0,311
Сонливость	есть	2,1	0,051
Сонливость	Нет	-0,2	0,031
Суууусууус номатуу	есть	2,1	0,051
Снижение памяти	Нет	-0,2	0,031
Omerwie env	есть	5,3	0.150
Отечность	Нет	-0,3	0,158
Пиомомиро оту	есть	4,7	0.11
Плаксивость	Нет	-0,2	0,11
Частые инфекционные заболевания	есть	5,5	0,584
частые инфекционные заоолевания	Нет	-0,9	0,364
Deference of power around average.	есть	5	0.270
Заболевания бронхолегочной системы	Нет	-0,5	0,279
Totaliya ayan waniya bi ina ingiyiya ina ina ingiyiya ina ina ingiyiya ina ina ina ina ina ina ina ina ina in	есть	3,4	0,103
Дскинезии желчевыводящих путей	Нет	-0,3	0,103
Тоууусор дууг	есть	3,9	0,068
Тахикардия	Нет	-0,2	0,008
Еполицеопина	есть	3,9	0.069
Брадикардия	Нет	-0,2	0,068
Обущация в живаникала	есть	-1,3	1 404
Обучение в тирошколе	нет	10,7	1,494

Чувствительность теста (Se): 0,78

Специфичность (Sp): 0,88

Прогностическая ценность положительного результата: 90%

Прогностическая ценность отрицательного результата: 75%

Чем больше прогностический коэффициент, тем выше его информативность, вычисляется сумма ПК. Порог принятия решения «выздоровление» определяется значением «-13», отсутствие полного выздоровления фиксируется при значении «+13».

Признак	Диапазон признака	ПК	J
Увеличение объема щитовидной	Есть	2	
железы (ЩЖ) по сравнению с нормативным	нет	-1,7	0,385
E HW	Есть	-3,5	0.222
Гладкая поверхность ЩЖ	нет	0,8	0,333
Handrick and conveying HIM	есть	1,6	0.222
Неровная поверхность ЩЖ	нет	-1,3	0,232
Have to the state of the state	есть	-4	2 247
Неизмененная эхогенность ЩЖ	нет	8,4	3,347
THAT	есть	7,3	0.206
эхогенность ЩЖ снижена	нет	-0,5	0,396
YYYYC	есть	8	0.527
эхогенность ЩЖ повышена	нет	-0,6	0,537
	есть	-4,4	2.64
однородная структура железы	нет	5,8	2,64
	есть	7	2.200
неоднородная структура	нет	-4,6	3,299
Чередование гипо- и гиперэхогенных	есть	5,3	0.155
участков	нет	-0,3	0,157
	есть	4,7	0.220
Гипоэхогенные участки до 5 мм	нет	-0,4	0,229
	есть	5,3	0.157
Гипоэхогенные участки от5 до 10мм	нет	-0,3	0,157
	норма	-5,8	0.240
T_3	выше	4,2	0,248
	норма	-0,5	0.200
T_4	выше	5,9	0,289
TOTAL	норма	-0,7	0.54
ТТГ	выше	7,8	0,54
AT THO	выше	1,7	0.064
АТ-ТПО	норма	-0,3	0,064