

На правах рукописи

КРАСНОВА СВЕТЛАНА ВАСИЛЬЕВНА

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА,
РОЖДЁННЫХ ЖЕНЩИНАМИ С ЭНДЕМИЧЕСКИМ ЗОБОМ**

14.00.09 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Новосибирск – 2002

Работа выполнена на кафедре педиатрии N 2 в Кемеровской государственной медицинской академии

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор ЛМ Казакова

Научный консультант:

кандидат медицинских наук С.Ф. Зинчук

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Е.Б. Кравец

доктор медицинских наук, профессор М.К. Соболева

Ведущая организация:

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Защита состоится “25” апреля 2002 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.04 при Новосибирской государственной медицинской академии по адресу: 630091, г Новосибирск, Красный проспект, 52.

С диссертацией можно ознакомиться в научно – медицинской библиотеке Новосибирской государственной медицинской академии (630091, г Новосибирск, Красный проспект, 52).

Автореферат разослан “ ____ ” _____ 2002 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

А.Р. Антонов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Охрана здоровья детей является центральной проблемой не только педиатрии, но и всего общества в целом. При любых социально-экономических и политических ситуациях это предмет первоочередной важности, так как именно состояние здоровья детей определяет будущее страны, генофонд нации, её научный и экономический потенциал. Здоровье детей – комплексный показатель, становление которого, особенно в грудном возрасте, согласно заключению Комитета экспертов ВОЗ (1973г.) должно рассматриваться в единстве со здоровьем матери и состоянием внешней среды (О.С. Нестеренко, 2000). Материнский организм, как в физиологических, так и в патологических условиях является внешней средой для развивающегося плода и оказывает существенное влияние на становление всех его жизненно важных функций. Известно, что ЩЖ является центральным звеном в регуляции взаимодействия двух подсистем: организма матери и плода (Е.Р. Пискунова и др., 1997).

Большое медико – социальное значение ЙДЗ для России обусловлено и тем, что более или менее выраженный дефицит йода наблюдается почти на всей её территории (В.А. Петеркова и др., 1996; Э.П. Касаткина и др., 1997; Л.А. Суплотова и др., 1998; Г.А. Герасимов и др., 1998; И.А. Бондарь и др., 1999; Л.А. Щеплягина, 1999; В.Г. Помелова и др., 2000). Не является исключением и Кузбасс, в котором наличие зобной йоддефицитной эндемии подтверждено исследованиями ряда авторов (О.Б. Анфиногенова и др., 1996, 1997; Е.Б. Бойчук и др., 2000; С.Ф. Зинчук и др., 2000).

В последние годы отмечается резкий рост патологии ЩЖ в России. По мнению Э.П. Касаткиной (1997, 1999, 2000) причинами столь высокой заболеваемости являются: прекращение йодной профилактики, ухудшение экологической обстановки и социального положения населения в стране. Особенно беспокоит продолжающийся ежегодный рост распространённости заболеваний ЩЖ у женщин детородного возраста (В.Г. Чобитко и др., 1994; С.С. Слесаренко и др., 1994; Л.Ю. Зернова и др., 1998), в том числе и во время беременности (Ф.Ф. Бурмукулова и др., 1998, Г.А. Мельниченко и др., 1999; О.С. Нестеренко, 2000; Л.А. Щеплягина и др., 2001).

За прошедшие годы исследованию различных аспектов хронической йодной недостаточности было посвящено огромное количество научных публикаций. Однако, проблема всё ещё далека от окончательного разрешения и целый ряд принципиальных вопросов продолжает дискутироваться. В частности, отсутствуют данные о влиянии комбинированной терапии (L-тироксин и калий йодид) ЭЗ у будущей матери на



состояние здоровья, формирование ЩЖ и тиреоидный статус ребёнка. Нет чётких рекомендаций по комбинированному лечению ЭЗ у беременных тироксином и йодом, хотя публикации разных лет свидетельствуют о явных преимуществах такого сочетания перед монотерапией (А. Horze et al., 1989; D. Eienkel et al., 1992; Е.Б. Кравец, 1998; И.И. Дедов и др., 1999; Г.А. Мельниченко и др., 1999; М.Ю. Свиначев и др., 2000; И.О. Томашевский и др., 2000). Кроме того, нет однозначного мнения и по поводу профилактической дозы препаратов йода у беременных (D. Glinoer, 1997; В.В. Фадеев и др., 1999; Л.А. Щеплягина и др., 2001; Э.П. Касаткина и др., 2001).

Цель исследования: Оценить состояние здоровья, особенности становления тиреоидной системы у детей первого года жизни, родившихся от матерей с ЭЗ. Уточнить комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение состояния здоровья детей, рождённых женщинами в эндемическом йоддефицитном регионе.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние здоровья детей раннего возраста, родившихся от матерей с ЭЗ без лечения и на фоне комбинированной терапии.
2. Выявить особенности становления тиреоидной системы у детей раннего возраста, родившихся от матерей с ЭЗ без лечения и на фоне комбинированной терапии.
3. Определять характер и степень влияния на состояние здоровья, становление тиреоидной системы ребёнка функционального состояния ЩЖ и йодобеспечения женщины.
4. Изучить особенности течения беременности, родов, функционального состояния ЩЖ и йодобеспечение у женщин с ЭЗ без лечения и на фоне комбинированной терапии.
5. Уточнить комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение состояния здоровья детей, рождённых женщинами в эндемическом йоддефицитном регионе.

Научная новизна. Впервые изучены результаты использования комбинированной терапии (L-тироксин и калия йодид) ЭЗ у беременных, длительно проживающих в

эндемическом йоддефицитном регионе, у которых отсутствовало адекватное лечение ЭЗ до беременности.

У детей от матерей с ЭЗ с йодно-гормональной дотацией в сравнении со сверстниками от женщин с ЭЗ без лечения выявлены более высокие показатели физического и психического развития, меньшая частота соматических и инфекционных заболеваний, более благоприятное течение процесса постнатальной адаптации тиреотропно-тиреоидной системы.

Впервые проведено комплексное параллельное исследование детей, рождённых женщинами с ЭЗ без лечения, беременными с ЭЗ на фоне комбинированной терапии и женщинами без патологии ЩЖ на фоне профилактического приёма препаратов йода.

У всех беременных в эндемическом йоддефицитном регионе выявлен дефицит йодопеспечения, но степень тяжести дефицита йода более высокая у женщин с ЭЗ.

Уточнён комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение показателей здоровья и состояния тиреоидной системы детей, рождённых женщинами в эндемическом йоддефицитном экологически неблагоприятном регионе.

Практическая значимость исследования:

1. Обоснована необходимость включения детей, рождённых женщинами с ЭЗ уже в родильном доме в группу высокого риска по отягощённому течению процессов адаптации к внеутробной жизни, отставанию в физическом и психическом развитии, высокой соматической и инфекционной заболеваемости, формированию зоба, напряжению неонатальной адаптации тиреоидной системы (с возможным исходом в гипотиреоз) с обязательным последующим динамическим и целенаправленным наблюдением на педиатрическом участке, оценкой функционального состояния ЩЖ и проведением, при необходимости, своевременной терапии.
2. Обоснована необходимость включения беременных с ЭЗ в условиях женской консультации в группу высокого риска по отягощённому течению беременности и родов с обязательным динамическим наблюдением, оценкой функционального состояния ЩЖ и проведением своевременной терапии.
3. Показано, что при использовании комбинированной терапии ЭЗ у беременных в йоддефицитном регионе отмечается улучшение состояния здоровья и становления

тиреоидной системы детей, а также уменьшение частоты осложнений беременности и родов, нормализация йодобеспечения и функционального состояния ЩЖ у беременных

4. Обоснована необходимость проведения групповой профилактической дотации препаратами йода беременным без ЭЗ в эндемическом йоддефицитном регионе и достаточность дозы калия йодид в 200 мкг в сутки.
5. На основе полученных данных предложен комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение показателей здоровья и состояния тиреоидной системы детей, рождённых женщинами в эндемическом йоддефицитном экологически неблагоприятном регионе.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в работу ОКБ г. Кемерово. Данные о состоянии здоровья, особенностях неонатальной адаптации тиреоидной системы детей раннего возраста, родившихся от матерей с ЭЗ, а также о влиянии на вышеперечисленные параметры проведения йодно-гормональной дотации беременным включены в тематические планы лекций и практических занятий для студентов 4-6 курсов Кемеровской государственной медицинской академии.

Положения, выносимые на защиту:

1. У детей первого года жизни, родившихся от матерей с ЭЗ без лечения отмечается отягощенное течение процессов адаптации к внеутробной жизни, отставание в физическом и психическом развитии, высокая заболеваемость, напряжение постнатальной адаптации тиреоидной системы.
2. Дефицит йодобеспечения и снижение функциональной активности ЩЖ у беременной с ЭЗ отрицательно влияет на состояние здоровья, становление тиреоидной системы у ребенка и на течение беременности и родов у женщины
3. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий позволяет улучшить состояние здоровья, становление тиреоидной системы у детей и уменьшить частоту осложнений беременности и родов, нормализовать йодобеспечение и функциональное состояние ЩЖ у беременных

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на областном дне эндокринолога (Кемерово, 2000), на проблемной комиссии по педиатрии при

Кемеровской государственной медицинской академии (Кемерово, 2001), на заседании кафедры педиатрии N2 (Кемерово, 2001), на врачебной конференции педиатров ОКБ N1 (Кемерово, 2001)

Публикации. По теме диссертации опубликовано шесть статей, три из которых в центральных журналах

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 170 отечественных и 100 иностранных источников. Работа изложена на 151 странице компьютерного текста, содержит 20 таблиц и 9 рисунков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленных задач было обследовано 110 детей в течение первого года жизни, рожденных женщинами проживающими в г. Кемерово. Обследуемые были разделены на 3 группы. Группу 1 составили 30 детей от женщин без патологии ЩЖ, которые получали йодную профилактику ("Калия йодид 200 Берлин-Хеми" – 200 мкг в сутки). Группу 2 – 40 детей от женщин с ЭЗ, получивших лечение во время беременности ("L-тироксин-100 Берлин-Хеми" 75-100 мкг в сутки и "Калия йодид 200 Берлин-Хеми" 200 мкг в сутки), и группу 3 – 40 детей от женщин с зобом, не получивших лечение. Наблюдение за детьми начиналось с изучения антенатальных условий их развития, включая исследование размеров, функционального состояния ЩЖ, титра антител к компонентам ЩЖ и йодурии женщин в среднем с 12-13 недель беременности. Каждый ребёнок наблюдался ежеквартально в течение года.

Пальпаторно-визуальное исследование размеров ЩЖ проводилось по классификации ВОЗ (1994): 0 степень – зоба нет; 1 степень – пальпируемый, но невидимый зоб; 2 степень – зоб пальпируется и виден на расстоянии

Определение объёма и структуры ЩЖ проведено с помощью ультразвукового исследования на сканере "Aloka SSD-630" фирмы "Aloka Co., Ltd", оснащённом датчиком 7,5 МГц. Тиреоидный объём рассчитывался по формуле Брунна (J Brunn et al, 1981, Э П Касаткина и др., 1999) с коэффициентом эллипсоидности 0,479. Зоб диагностирован при превышении объёма ЩЖ более 1,5 мл у детей (Д. Глиноер, 1997) и более 18 мл у женщин (И И. Дедов и др., 1999)

Исследование йодурии проводилось лабораторным иономером И-130.2М с использованием ионоселективных электродов и оценивалось в соответствии с требованиями ВОЗ (J Dunn et al , 1990, 1996).

Определение уровня ТТГ у новорожденных выполнялось *in vitro* в сухих пятнах крови посредством иммуноферментного анализа с флюорометрической детекцией на флюорометре "Fluoroscan II Neonat" с использованием реактивов "Neonatal hTSH FFIA" фирмы "Labsystems OY" (Финляндия)

Для изучения содержания ТТГ, αT_4 и сT_4 *in vitro* у женщин был использован прямой конкурентный иммуноферментный метод, основанный на усиленной люминесценции с помощью стандартных тест-наборов российско-британской фирмы "Амеркард" (система "Амерлайт")

Определение антител к тиреоглобулину (АтТг) и микросомальному антигену (АтМа) проводилось иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов БИОТЕХНО (фирма "Мультитест", Россия).

Оценка физического развития детей проводилась с использованием центильного метода (ИМ Воронцов, 1984) Уровень психического развития определялся методикой, рекомендованной А.Ю. Панасюком и Л.А. Бударевой (1984). Резистентность и реактивность детского организма определялась кратностью острых инфекционных заболеваний за предшествующий осмотру ребёнка период (В.А. Доскина и др , 1993) с вычислением индекса острой заболеваемости (Т.Я. Черток и др , 1987) Изучение соматической заболеваемости осуществлялось во время ежеквартальных осмотров. Комплексная оценка состояния здоровья детей проведена с определением группы здоровья (Т.Я. Черток и др , 1987)

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 5,0, STATISTICA. Для оценки полученных результатов и их достоверности вычислялись: средняя арифметическая величина, медиана, интенсивная относительная величина, экстенсивная относительная величина, показатель наглядности, среднее квадратическое отклонение, ошибка средней арифметической, ошибка относительной величины. Для оценки достоверности различий показателей в независимых совокупностях рассчитывались критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, использовался метод углового преобразования Фишера. Наличие связи между изучаемыми явлениями определялось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различие между показателями считалось достоверным при $P < 0,05$ (Г.Ф. Лакин, 1980; Е.В. Гублер и др , 1973, 1978)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст матерей без клинических проявлений йододефицита был в пределах 18 – 31 год (в среднем $23,1 \pm 0,71$), у женщин с ЭЗ на фоне йодной и гормональной дотации от 18 до 36 лет ($24,5 \pm 0,69$) и у беременных с ЭЗ без лечения от 18 до 36 лет ($24,3 \pm 0,71$) Детальный анализ клинико-анамнестических данных беременных позволил сделать вывод, что женщины во всех трех группах сопоставимы по возрастному составу, образованию, социальной занятости, отсутствию профессиональной вредности, удельному весу курящих, структуре экстрагенитальной патологии и наследственной отягощённости (в том числе эндокринологического плана). Кроме того, необходимо отметить отсутствие статистически значимых различий и при анализе акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с ЭЗ, получивших и не получивших лечение

Осложнения гестационного периода отмечались у большинства женщин с ЭЗ без лечения (85,0%), превысив в 1,5 раза аналогичный показатель у беременных второй (57,5%; $P < 0,01$) и в 1,6 раза первой группы (53,3%; $P < 0,01$). У беременных с ЭЗ, получивших комбинированную терапию, в сравнении с женщинами с ЭЗ без лечения в 2,0 раза реже выявлялись гестозы (соответственно 27,5 и 55,0%; $P < 0,05$), в 1,9 раза железодефицитная анемия (57,5 и 30,0%; $P < 0,05$), в 2,1 раза угроза прерывания беременности (47,5 и 22,5%; $P < 0,05$) и в 1,6 раза хроническая внутриутробная гипоксия плода (32,5 и 20,0%; $P > 0,05$). Наряду с этим, частота осложнений беременности у женщин первой и второй группы была практически одинаковой (53,3 и 57,5%; $P > 0,05$).

Кроме того, беременные третьей группы отличались и большим количеством осложнений в родах (77,5%) Они наблюдались в 1,6 раза чаще в сравнении с беременными с ЭЗ с лечением (47,5%, $P < 0,01$) и в 2,1 раза с женщинами без ЭЗ (36,7%, $P < 0,001$). У женщин с ЭЗ, получивших комбинированную терапию в 2,5 раза реже отмечены преждевременные роды (соответственно 10,0 и 25,0%), в 2,6 раза дискоординация родовой деятельности (17,5 и 45,0%; $P < 0,01$), в 1,9 раза несвоевременное излитие околоплодных вод (17,5 и 32,5%, $P > 0,05$), в 2,0 раза родоразрешение оперативным путём (7,5 и 15,0%) в сравнении с беременными с ЭЗ без лечения. Наряду с этим, достоверного различия частоты осложнений родов в первой и во второй группе не выявлено (36,7 и 47,5%; $P > 0,05$).

Для характеристики йодобеспечения беременных анализировалась йодурия женщин по результатам определения её в разовой порции мочи (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика показателей йодурии женщин и их динамика в обследуемых группах

№ группы	До лечения и профилактики		На фоне лечения и профилактики	
	Медиана (мкг/л)	M±m (мкг/л)	Медиана (мкг/л)	M±m (мкг/л)
1 (n=30)	84,5	84,0±1,8*	115	114,8±1,6*
2 (n=40)	68,0	68,5±2,8*	110	112,0±1,6*
3 (n=40)	70,0	64,7±2,3*	55	51,9±1,9*
P 1 - 2		<0,001		>0,05
2 - 3		>0,05		<0,001
1 - 3		<0,001		<0,001

* - показатель достоверен с вероятностью 95%

Так как медианы содержания йода в моче до начала профилактических и терапевтических мероприятий во всех трёх группах ниже 100 мкг/л, то в соответствии с рекомендациями ВОЗ её уровни являются индикатором явного снижения йодобеспечения (И.И. Дедов и др., 1999), а для гестационного периода должны рассматриваться как ещё более недостаточные.

Низкие средние величины йодурии у беременных без ЭЗ указывают на наличие дефицита йода даже у здоровых женщин и подтверждают необходимость проведения им профилактической дотации препаратами йода.

Уточнить степень выраженности йодной недостаточности позволил анализ частотного распределения концентрации йода в моче по группам (табл. 2)

Таблица 2

Частотное распределение концентрации йода в моче беременных по группам

№ группы	До лечения и профилактики			На фоне лечения и профилактики		
	20-49 мкг/л	50-99 мкг/л	>100 мкг/л	20-49 мкг/л	50-99 мкг/л	>100 мкг/л
1 (n=30)	—	93,3%	6,7%	—	—	100,0%
2 (n=40)	15,0%	85,0%	—	—	5,0%	95,0%
3 (n=40)	17,5%	82,5%	—	32,5%	67,5%	—

Из представленных данных видно, что большая часть беременных (98,2%) в трёх группах изначально имели недостаточное обеспечение йодом. Но степень тяжести дефицита йода более высокая у беременных, имеющих увеличение ЦДК. Так как, в-первых уровень йодурии больше 100 мкг/л всё таки имел место в первой группе (6,7%) и отсутствовал в двух других группах, а уровень йодурии менее 50 мкг/л не

документирован в первой группе и выявлен у беременных во второй и третьей группе. И во-вторых показатель средней арифметической йодурии первой группы ($84,0 \pm 1,8$) выше в 1,2 раза в сравнении со второй ($68,5 \pm 2,8$, $P < 0,001$) и в 1,3 раза в сравнении с третьей группой ($64,7 \pm 2,3$, $P < 0,001$).

Необходимо отметить, что в течение гестации дефицит йода нарастал у беременных с ЭЗ без лечения, а обеспеченность йодом женщин в первой и второй группе значительно улучшилась (табл. 1 и 2). Показатели йодурии у беременных без зоба на фоне приема калия йодида полностью нормализовались, что указывает на оптимальность и достаточность профилактической дозы калия йодида равной 200 мкг в сутки. У женщин с зобом, получивших комбинированную терапию, только у 2 (5,0%) беременных показатель йодурии был менее 100 мкг/л (составил 98 мкг/л в обоих случаях). Таким образом, показатели в первой и второй группе сблизились ($P > 0,05$).

Учитывая огромное значение состояния гормонального фона будущей матери на состояние здоровья ребенка и, в частности, на особенности функционирования его эндокринного аппарата, проведено исследование состояния тиреотропно-тиреоидной системы женщин. Анализ тиреоидного статуса беременных выявил отсутствие клинических и лабораторных критериев манифестного гипер- или гипотиреоза. До проведения йодно-гормональной дотации женщин с субклиническим гипотиреозом в первой группе не было, а во второй и третьей выявлено соответственно в 7,5% и в 5,0% случаев. Результаты исследования функции ЩЖ у женщин на фоне гормональной и йодной дотации представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика функционального состояния тиреотропно-тиреоидной системы у беременных

№ группы	ТТГ	сТ4	сТ4
	$M \pm m$ (мМЕ/л)	$M \pm m$ (нмоль/л)	$M \pm m$ (пмоль/л)
1 (n=30)	$1,29 \pm 0,04^*$	$149,0 \pm 0,92^*$	$15,4 \pm 0,60^*$
2 (n=40)	$1,50 \pm 0,06^*$	$140,6 \pm 1,48^*$	$14,7 \pm 0,27^*$
3 (n=40)	$2,25 \pm 0,07^*$	$121,6 \pm 0,87^*$	$12,9 \pm 0,17^*$

* - показатель достоверен с вероятностью 95%

Средние показатели гормонемии во всех трех группах находились в пределах нормальных значений. Однако уровни сТ4 и оТ4 в третьей группе были достоверно меньше ($P < 0,001$), а уровень ТТГ достоверно больше ($P < 0,001$) в сравнении с аналогичными показателями у женщин в двух других группах. Кроме того, у беременных в третьей группе в течение гестации выявлено увеличение в 3,5 раза

женщин с субклиническим гипотиреозом (до 17,5%) Наряду с этим в первой и второй группе таких женщин не было.

Полученные данные указывают на более низкую функциональную активность ЩЖ у беременных с зобом и свидетельствуют, что компенсаторные механизмы, направленные на поддержание нормальной функции в условиях йодного дефицита у них менее эффективны, чем при нормальных размерах органа Достоверно менее выраженные сдвиги и приближение показателей тиреоидного статуса к уровням гормонов у женщин без зоба были выявлены у беременных с зобом, получивших комбинированную терапию, что подтверждает целесообразность её проведения.

Корреляционный анализ выявил отрицательное влияние дефицита йодобеспечения организма будущей матери и снижения функциональной активности её ЩЖ на течение гестационного периода и родов Так связь между частотой осложнений беременности и родов с уровнем свободной (соответственно $R=-0,65$, $P<0,001$ и $R=-0,53$; $P<0,001$) и общей фракции тироксина (соответственно $R=-0,56$, $P<0,001$ и $R=-0,50$; $P<0,001$), а также с показателями йодурии (соответственно $R=-0,53$, $P<0,001$ и $R=-0,53$, $P<0,001$) оказалась достоверной и обратной А с уровнем ТТГ достоверной и прямой (соответственно $R=+0,62$; $P<0,001$ и $R=+0,53$, $P<0,001$).

Кроме того, функциональная активность ЩЖ зависит от степени йодобеспечения беременной. На это указывает положительная корреляционная связь уровня йодурии женщины с показателями тироксина (соответственно со сТ4 $R=+0,72$, $P<0,001$ и с сТ4 $R=+0,73$; $P<0,001$) и отрицательная с ТТГ ($R=-0,76$; $P<0,001$)

Все 110 детей родились живыми Мальчики составили 58,0% новорожденных, девочки 42,0% без достоверного различия распределения детей по полу в группах ($P>0,05$) Дети у матерей с ЭЗ без лечения родились с достоверно более низкими показателями физического развития в сравнении со сверстниками в двух других группах. Выявлена достоверная, прямая корреляционная связь МРК с йодурией ($R=+0,43$, $P<0,001$) и тироксином (общей $R=+0,48$, $P<0,001$ и свободной фракцией $R=+0,52$, $P<0,001$) матери, а также достоверная и обратная с ТТГ ($R=-0,50$; $P<0,001$) беременной, что указывает на отрицательное влияние йодно-гормональной недостаточности будущей матери на физическое развитие ребёнка при рождении.

Переход к новым условиям жизни в неонатальный период у новорожденных из третьей группы протекал более напряжённо, что проявилось учащением и утяжелением течения состояний, отражающих процесс адаптации У детей от женщин с ЭЗ, получивших комбинированную терапию, в сравнении с новорожденными от

беременных с ЭЗ без лечения в 7,0 раз реже выявлялась максимальная убыль первоначальной массы тела более 10% (соответственно 2,5 и 17,5%), в 2,4 раза отсутствие восстановления первоначальной массы тела в родильном доме (20,0 и 47,5%; $P<0,01$), в 3,7 раза транзиторная гипогликемия (7,5 и 27,5%), в 4,0 раза пролонгированная гипербилирубинемия (10,0 и 40,0%). В целом неонатальный период с осложнениями адаптации протекал в третьей группе (70,0%) в 2,5 раза чаще, чем во второй (27,5%; $P<0,001$) и в 3,5 раза, чем в первой группе (20,0%; $P<0,001$). Наряду с этим, между показателями первой и второй группы статистически значимого различия не выявлено (соответственно 20,0 и 27,5%; $P>0,05$).

Кроме того, у детей третьей группы в сравнении с новорожденными второй группы в 1,3 раза чаще выявлялась асфиксия (65,0 и 50,0%; $P>0,05$), в 3,7 раза пренатальная гипотрофия (37,5 и 10,0%), в 1,5 раза перинатальное поражение ЦНС (80,0 и 52,5%; $P<0,01$), в 3,0 раза железодефицитная анемия (30,0 и 10%), в 1,7 раза гнойно-септические заболевания (17,5 и 10,0%) и в 1,5 раза общее число диагностированных заболеваний в неонатальный период (80,0 и 52,5%; $P<0,01$). Наряду с этим, различия в частоте выявленных заболеваний в неонатальный период между первой и второй группой не выявлено (46,7 и 52,5%; $P>0,05$).

Таким образом, у новорожденных от матерей с ЭЗ без терапии показатели физического развития достоверно ниже, процессы адаптации к внеутробной жизни более напряжены, отклонения в состоянии здоровья диагностируются чаще, чем у детей от женщин с ЭЗ с проведением комбинированной терапии.

Дальнейшее наблюдение за детьми в течение первого года жизни так же подтвердило негативное влияние ЭЗ беременных на здоровье рождённых ими детей и доказало возможность значительного улучшения показателей здоровья при условии проведения своевременной комбинированной терапии.

Анализ физического развития в динамике выявил, что средние показатели роста и массы тела у детей, рождённых матерями с ЭЗ без лечения, во все периоды наблюдения достоверно ниже в сравнении с данными в двух других группах. При этом, необходимо отметить, что достоверность различия в динамике становилась всё более значимой.

Соматические заболевания у детей от матерей с ЭЗ без лечения (85,0%) на первом году жизни диагностировались чаще в 1,3 раза, чем во второй (65,0%; $P<0,05$) и в 1,4 раза, чем в первой группе (60,0%; $P<0,05$). Наряду с этим, общее число детей с соматической патологией на первом году жизни было практически одинаковым у детей от матерей без зоба и от матерей с ЭЗ с лечением (соответственно 60,0 и 65,0%;

$P > 0,05$) У детей от женщин с ЭЗ, получивших комбинированную терапию, в 2,5 раза реже выявлялось перинатальное поражение ЦНС (20,0 и 50,0%; $P < 0,01$), в 1,4 раза рахит (50,0 и 70,0%, $P > 0,05$), в 2,6 раза железодефицитная анемия (17,5 и 45,0%; $P < 0,01$), в 1,8 раза аллергический дерматит (12,5% и 22,5%), в 1,3 раза дисбиоз кишечника (25,0 и 32,5%; $P > 0,05$)

Для более полного представления о состоянии здоровья детей проведён анализ инфекционной заболеваемости (табл 4) Доля часто болеющих детей (4 и более раз в году) в третьей группе (67,5%) была больше в 1,8 раз, чем во второй (37,5%; $P < 0,01$) и в 2,0 раза, чем в первой группе (33,3%; $P < 0,01$). А редко болеющих (30,0%) достоверно меньше, чем во второй (52,5%; $P < 0,05$) и в первой группе (53,3%; $P < 0,05$) Кроме того, средняя величина индекса острой заболеваемости была выше в третьей группе ($0,30 \pm 0,02$) в 1,4 раза, чем во второй ($0,21 \pm 0,02$; $P < 0,01$) и в 1,5 раз, чем в первой группе ($0,20 \pm 0,02$, $P < 0,01$) с отсутствием достоверного различия между сверстниками от здоровых женщин и беременных с ЭЗ на фоне комбинированной терапии ($P > 0,05$)

Таблица 4

Характеристика частоты острых заболеваний вирусной и бактериальной этиологии у детей в течение первого года жизни

Анализируемый признак	1 (n=30)		2 (n=40)		3 (n=40)	
	абс.	$P_{i \pm mp}$ (на 100 детей)	абс.	$P_{i \pm mp}$ (на 100 детей)	абс.	$P_{i \pm mp}$ (на 100 детей)
Частые заболевания	10	$33,3 \pm 8,6^*$	15	$37,5 \pm 7,7^*$	27	$67,5 \pm 7,4^*$
Редкие заболевания	16	$53,3 \pm 9,1^*$	21	$52,5 \pm 7,9^*$	12	$30,0 \pm 7,2^*$
Отсутствие заболеваний	4	$13,3 \pm 6,2$	4	$10,0 \pm 4,7$	1	$2,5 \pm 2,5$

* - показатель достоверен с вероятностью 95%

Психическое развитие детей раннего возраста является одним из показателей здоровья и входит в его комплексную оценку. Детей в третьей группе (72,5%) психическое развитие которых находилось на уровне, соответствующем большинству здоровых детей данного возраста либо превышающем его (КПР=91-111 и > 111), было достоверно меньше в сравнении с аналогичным показателем во второй (90,0%; $P < 0,05$) и в первой группе (93,3%; $P < 0,05$) Кроме того, в этой группе не оказалось ни одного ребёнка с КПР более 111 В то время как такие дети были выявлены в двух других (соответственно 10,0 и 5,0%). Наряду с этим КПР равный от 83 до 90, что соответствует пограничной зоне и характерен для детей с задержкой психического развития, среди потомков от женщин с ЭЗ без лечения (27,5%) выявлено больше в 2,7 раз, чем во

второй (10,0%) и в 4,1 раза, чем в первой группе (6,7%). Кроме того, среднее значение КПП у детей третьей группы ($90,3 \pm 0,8$) оказалось достоверно меньше, чем аналогичный показатель в первой ($100,8 \pm 1,6$; $P < 0,001$) и во второй группе ($98,6 \pm 1,4$, $P < 0,001$) Однако при сравнении по всем анализируемым признакам показателей сверстников от здоровых матерей и беременных с ЭЗ с йодной и гормональной дотацией статистически значимых различий не выявлено ($P > 0,05$).

Кроме того, каждому ребёнку ежеквартально проводилась комплексная оценка состояния здоровья с определением группы здоровья. Доля детей, входящих в первую и вторую группы здоровья, от матерей с зобом без лечения (70,0%) уже при рождении была меньше в 1,3 раза в сравнении с первой ($93,3\%$; $P < 0,05$) и в 1,2 раза в сравнении со второй группой ($85,0\%$; $P > 0,05$). К концу года число таких детей во второй группе увеличилось ($92,5\%$) и приблизилось к показателю первой группы ($93,3\%$, $P > 0,05$). А в третьей группе уменьшилось до 65% и стало достоверно отличаться и от второй группы ($P < 0,01$).

Отрицательное влияние дефицита йодобеспечения организма будущей матери и снижения функциональной активности её ЩЖ на показатели, характеризующие состояние здоровья детей подтвердил так же анализ корреляционных связей (табл 5)

Таблица 5

Коэффициент корреляции Спирмена ($P < 0,001$)

	Соматич заб-ть	Индекс остр заб-ти	Группа здор-я вlg.	КПП	МПК	Рост в 1 год	Масса в 1 год
Йодурия матери	-0,45	-0,55	-0,66	+0,69	+0,43	+0,45	+0,50
cT4 матери	-0,43	-0,67	-0,70	+0,86	+0,52	+0,39	+0,50
oT4 матери	-0,43	-0,61	-0,61	+0,82	+0,48	+0,43	+0,53
ТТГ матери	+0,49	+0,63	+0,68	-0,83	-0,50	-0,44	-0,54

Информация о характере тиреоидного статуса новорожденных имеет особую актуальность, поскольку функция ЩЖ в неонатальном периоде является критически важной для последующего становления высшей нервной деятельности и других систем организма человека (J G Thorpe-Beeston et al , 1996), особенно в условиях дефицита йода в окружающей среде (F Delange, 1994) В связи с этим проанализированы особенности неонатальной адаптации тиреоидной системы детей, проведена оценка влияния функционального состояния ЩЖ и степени обеспеченности йодом

беременной на тиреоидный статус новорожденных и формирование ЩЖ ребёнка. Результаты исследования средних значений неонатального ТТГ и тиреоидного объёма у детей представлены в таблице 6

Таблица 6

Характеристика средней арифметической неонатального ТТГ и тиреоидного объёма у детей по группам

Анализируемый признак	1 (n=30)	2 (n=40)	3 (n=40)	P		
				1 - 2	2 - 3	1 - 3
ТТГ						
M±mm (мМЕ/л)	5,04±0,81*	5,54±0,74*	8,51±1,23*	>0,05	<0,05	<0,05
ТО						
M±mm (мл)	0,79±0,05*	0,93±0,06*	1,22±0,08*	>0,05	<0,01	<0,001

* - показатель достоверен с вероятностью 95%

Средний ТО (табл. 6) в возрасте трёх месяцев у детей от женщин с ЭЗ без лечения (1,22±0,08 мл) был больше на 23,8% или в 1,3 раза в сравнении со второй (0,93±0,06 мл; P<0,01) и на 35,2% или в 1,5 раза с первой группой (0,79±0,05 мл, P<0,001) Достоверного различия объёма ЩЖ у детей от здоровых женщин и от беременных с ЭЗ на фоне терапии выявить не удалось (P>0,05). Кроме того, у сверстников от матерей с зобом, не получивших лечение, ТО был увеличен в 12,5%. Напротив, у детей в двух других группах зоба не было.

Корреляционный анализ выявил достоверную, обратную связь ТО ребёнка с уровнем йодурии матери (R=-0,74; P<0,001), свободной (R=-0,85; P<0,001) и общей фракцией тироксина (R=-0,76; P<0,001) беременной, а также достоверную, прямую зависимость от показателей ТТГ матери (R=+0,81, P<0,001) Следовательно, более высокие показатели ТО у детей от женщин третьей группы обусловлены более выраженной стимуляцией ЩЖ плода в неонатальный период в результате йодной и гормональной дефицитности беременной с ЭЗ без терапевтического вмешательства.

Средняя концентрация ТТГ в крови у детей (табл 6), рождённых женщинами с ЭЗ без терапевтического вмешательства (8,51±1,23 мМЕ/л), достоверно превысила уровень ТТГ у сверстников во второй (5,54±0,74 мМЕ/л, P<0,05) и в первой группе (5,04±0,81 мМЕ/л, P<0,05). Наряду с этим достоверного различия между первой и второй группой выявить не удалось (P>0,05).

В целом по всем трём группам частота НГТ более 5 мМЕ/л составила 21,8% (24 случая), что согласно рекомендациям ВОЗ (1994г.), Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) и Международного совета по контролю за йоддефицитными состояниями соответствует эндемии средней степени тяжести. Таких детей среди сверстников от матерей третьей

группы (37,5%) оказалось в 2,5 раза больше, чем во второй (15,0%; $P < 0,05$) и в 3,7 раза, чем в первой группе (10,0%)

Новорожденные с НГТ более 20 мМЕ/л выявлены только среди детей, рождённых женщинами с ЭЗ без лечения, составив 7,5% Все показатели выше критической точки "cut-off" уложились в интервал значений ТТГ от 20 до 50 мМЕ/л (средняя величина $29,3 \pm 2,9$ мМЕ/л) Так как к моменту проведения второго этапа скрининга показатели тиреостата детей самостоятельно нормализовались, заместительная терапия L-тироксина не проводилась

У детей от женщин с ЭЗ получивших комбинированную терапию на 34,9% ниже оказался средний уровень неонатального ТТГ, на 22,5% частота НГТ более 5 мМЕ/л, на 7,5% частота НГТ более 20 мМЕ/л и полное отсутствие транзиторного гипотиреоза в сравнении со сверстниками от беременных с ЭЗ без лечения

Таким образом, у детей от женщин с ЭЗ без терапевтического вмешательства процесс постнатальной адаптации тиреотропно-тиреоидной системы протекал более напряжённо в сравнении с потомками от беременных с ЭЗ с лечением, что проявилось более высоким средним уровнем неонатального ТТГ, более высокой частотой гипертиреотропинемии выше эпидемиологического уровня и наличием гипертиреотропинемии выше порогового уровня, т.е. транзиторным гипотиреозом.

В ходе корреляционного анализа выявлено достоверное участие в адаптационной реакции тиреоидной системы после рождения пренатальной недостаточности йода – отмечена достоверная обратная связь между уровнем неонатального ТТГ и йодурией матери ($R = -0,66$, $P < 0,001$), что можно объяснить недостатком поступления йода в организм плода от матери и подтверждает актуальность вопроса об йодобеспечении беременных

Значительный интерес, с точки зрения исследования, представило изучение корреляционных связей между функциональной активностью ЩЖ матерей и их детей Выявлена высокая степень обратной зависимости уровня неонатального ТТГ и уровня свободной ($R = -0,82$, $P < 0,001$) и общей фракции тироксина матери ($R = -0,65$; $P < 0,001$) и прямую зависимость с ТТГ матери ($R = +0,70$; $P < 0,001$) Полученные данные подтверждают влияние ЩЖ беременной на тиреоидную активность ребёнка и демонстрируют однонаправленность гормональных изменений в организме матери и плода в ответ на гормональную и йодную дефицитность

Наряду с неблагоприятными перинатальными факторами на состояние здоровья детей оказывает влияние состояние тиреостата в ранний постнатальный период

Выявлена достоверная прямая корреляционная связь между неонатальным ТТГ и основными показателями состояния здоровья в течение первого года жизни – перинатальной энцефалопатией ($R=+0,44$; $P<0,001$), анемией ($R=+0,53$, $P<0,001$), числом часто болеющих детей ($R=+0,62$; $P<0,001$), группой здоровья ребёнка ($R=+0,59$; $P<0,001$) и обратная с физическим развитием с МПК ($R=-0,58$, $P<0,001$), ростом ($R=-0,35$; $P<0,001$), массой ($R=-0,52$; $P<0,001$), а также с коэффициентом психического развития ребёнка ($R=-0,82$; $P<0,001$).

Таким образом, анализируя вышепредставленные данные можно отметить, что наличие ЭЗ у беременной отрицательно влияет на состояние здоровья будущего ребёнка и организм самой женщины. Доказанное неблагоприятное воздействие ЭЗ у беременных как на ребёнка, так и на организм матери, свидетельствует о том, что и женщины с названным состоянием, и их дети должны состоять в группах риска, подвергаться дополнительному обследованию и, при необходимости лечению. Важным доводом в пользу признания целесообразности назначения комбинированной терапии ЭЗ беременным являются наблюдения, свидетельствующие о положительных изменениях в состоянии здоровья и становлении тиреоидной системы детей, возникающих при её проведении. У детей от матерей с ЭЗ, получивших комбинированную терапию показатели физического и психического развития выше, меньше частота соматических и инфекционных заболеваний, что в целом позволяет отнести их потомков в более благополучную группу здоровья в сравнении с детьми от женщин с ЭЗ без лечения. На оптимальность и достаточность профилактической дозы препаратов йода, использованных в работе, указывает факт полной нормализации йодобеспечения беременных.

ВЫВОДЫ

1. У детей от беременных с ЭЗ без проведения лечения состояние здоровья достоверно хуже наблюдается отставание в физическом и психическом развитии, отмечается более высокая соматическая и инфекционная заболеваемость в течение первого года жизни в сравнении с детьми от женщин с ЭЗ на фоне комбинированной терапии.
2. У новорожденных от матерей с ЭЗ без проведения лечения процесс становления тиреоидной системы протекает более напряжённо, что проявилось наличием транзиторного гипотиреоза и зоба, повышением частоты гипертиреотропинемии выше эпидемиологического уровня, увеличением среднего значения неонатального ТТГ и ТО в сравнении с детьми от женщин с ЭЗ на фоне комбинированной терапии.

- 3 Дефицит йодобеспечения организма будущей матери и снижение функциональной активности её ЩЖ отрицательно влияет на состояние здоровья и становление тиреоидной системы у ребёнка.
- 4 У беременных с ЭЗ без лечения функциональная активность ЩЖ и йодобеспечение ниже, а частота осложнений беременности и родов выше в сравнении с женщинами с ЭЗ на фоне комбинированной терапии.
5. Беременные и их дети в условиях эндемического йоддефицитного региона должны быть отнесены в группы риска, требующие проведения дифференцированных оздоровительных мероприятий

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детей, рождённых женщинами с ЭЗ уже в родильном доме, необходимо выделять в группу высокого риска по отягощённому течению процессов адаптации к внеутробной жизни, отставанию в физическом и психическом развитии, высокой соматической и инфекционной заболеваемости, формированию зоба, напряжению неонатальной адаптации тиреоидной системы (с возможным исходом в гипотиреоз) с обязательным последующим динамическим и целенаправленным наблюдением на педиатрическом участке, оценкой функционального состояния ЩЖ и проведением, при необходимости, своевременной терапии.
2. Беременных с ЭЗ в условиях женской поликлиники необходимо выделять в группу высокого риска по отягощённому течению беременности и родов с обязательным динамическим наблюдением, оценкой функционального состояния ЩЖ и проведением своевременной терапии.
3. Беременным с ЭЗ в йоддефицитном регионе при наличии зоба в анамнезе и отсутствии его адекватного лечения до беременности показано восполнение запасов йода в комбинации с введением левотироксина (L-тироксин 75–100 мкг и калия йодид 200 мкг в сутки).
4. Беременным без ЭЗ в эндемическом йоддефицитном регионе показано проведение групповой профилактической дотации препаратами йода (калия йодид 200 мкг в сутки).
5. Женщинам репродуктивного возраста в эндемическом йоддефицитном регионе необходимо обеспечить начало проведения адекватных профилактических и лечебных мероприятий до наступления беременности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Краснова С. В., Л.М. Казакова, С.Л. Нерсесян, А.Ф. Трофимов Особенности течения беременности в условиях хронического йодного дефицита // Медико-фармацевтический сибирский журнал "Консилиум". – 2001 – N 2. – С 45 – 48.
2. Краснова С. В., Л.М. Казакова, А.Ф. Трофимов, С.Л. Нерсесян Состояние здоровья детей, рождённых женщинами с ЭЗ // Педиатрия. – 2002. – N 1. – С. 49 – 51.
3. Краснова С. В., Л.М. Казакова Особенности развития и заболеваемость детей раннего возраста в эндемическом йоддефицитном регионе // Научно-практический журнал "Мать и дитя в Кузбассе". – 2002. – N 2 – С. 16 - 19.
4. Краснова С. В., Л.М. Казакова, Н.Н. Миняйлова и др. Влияние ЭЗ беременных на состояние здоровья детей // В сб.. Детское здравоохранение России: стратегия развития. Материалы IX съезда педиатров России. – Москва, 2001. – С 304 – 305.
5. Краснова С. В., Е.А. Бойко, Н.Н. Миняйлова и др. Влияние ЭЗ беременных на формирование одноимённого органа у плода // Проблемы медицины и биологии. (Вопросы терапии, педиатрии, паразитарных и инфекционных болезней). Сборник научных работ. Часть 2. – Кемерово, 2001 год. – 128 с. – С. 78.
6. Краснова С. В., Л.М. Казакова, А.Ф. Трофимов и др. Становление функции ЩЖ у грудных детей, рождённых женщинами с ЭЗ // Сборник ОКБ, 2002. Принята в печать.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AtMa – антитела к микросомальному антигену

AtTg – антитела к тиреоглобулину

ЙДЗ – йоддефицитные заболевания

КПР – коэффициент психического развития

МРК – массо-ростовой коэффициент

НГТ – неонатальная гипертиреотропинемия

ОКБ – Областная клиническая больница

oT4 – общая фракция тироксина

сT4 – свободная фракция тироксина

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЩЖ – щитовидная железа

ЭЗ – эндемический зоб

Красн

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

2002-A
9488

№ - 9 4 8 8

Из фондов Российской национальной библиотеки

Отпечатано редакционно-издательским отделом
Кемеровской государственной медицинской академии

650029, Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а.
Тел./факс. +7(3842)734856;
epd@ksma.kuzstu.ac.ru



Подписано в печать 15.03.2002 г.
Гарнитура таймс. Тираж 100 экз.
Усл. печ. листов - 1,0

Отпечатано с готового оригинал-макета
Лицензия ЛР №21244 от 22.09.97