

На правах рукописи

Давыдова Татьяна Викторовна

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У
НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

14.00.09 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
профессор

Кравец Елена Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор
кандидат медицинских наук,
доцент

Филиппов Геннадий Пантелеевич

Сутулина Ирина Михайловна

Ведущая организация: ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Защита состоится «__» _____ 2009г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава (634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан «__» _____ 2008г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Значимой задачей государства в реализации приоритетного Национального проекта “Здоровье” является снижение перинатальной патологии, младенческой смертности – качественных показателей, свидетельствующих об уровне жизни и развития общества. При любых социально – экономических и политических ситуациях охрана здоровья детей является задачей первоочередной важности, так как именно состояние здоровья детей определяет будущее страны, генофонд нации, ее научный и экономический потенциал.

Несмотря на значительные успехи современной медицины, внутриутробные инфекции (ВУИ) остаются сложной задачей для антенатальной диагностики. Процент рождения детей с проявлениями внутриутробных инфекций не имеет тенденции к снижению, а наоборот, возрастает от 10% до 53% (Учайкин В.Ф. 2004, Н. Н. Володин 2006).

Рост данной патологии объясняется с одной стороны, использованием современных и информативных технологий, внедрением научных достижений в практику здравоохранения. С другой стороны, есть основания предполагать, что имеет место истинное увеличение частоты данной патологии, это связано с возрастанием инфицированности женщин фертильного возраста. (Козлова Л. В. 1997, Цинзерлинг В. А. 2002).

Установлено, что в становлении и развитии инфекционного процесса в организме существенную роль играет эндокринная система (Г.А. Герасимов 2004). Щитовидная железа является центральным органом эндокринной системы, обеспечивающим внутриутробное развитие плода и динамическую адаптацию к условиям внешней среды. Однако до сих пор нет четкой информации о функциональном состоянии гипофизарно-тиреоидной системы новорожденного на фоне внутриутробных инфекций. Известно, что гормоны щитовидной железы оказывают первостепенное значение на физическое, нервно-психическое, интеллектуальное развитие. Проблема эта, несомненно, требует дальнейших исследований, так как влияние тиреоидных гормонов на рост и развитие ребенка очень важно.

Физиологическое функционирование щитовидной железы у женщин во время беременности и грудного вскармливания является важным условием рождения здорового ребенка и его нормального развития в дальнейшем. При недостатке гормональной активности щитовидной железы у плода происходит гипертрофия и гиперплазия органа, что сопровождается повышением ее функции для покрытия имеющегося дефицита йода у матери (D. Glinoe 2000, И.И. Дедов 2006).

Однако в настоящее время отсутствуют работы по изучению состояния гипофизарно-тиреоидной системы при внутриутробных инфекциях и методах профилактики тиреоидной патологии у этой категории новорожденных. Все вышеперечисленное определяет актуальность исследования, посвященного изучению функционального состояния щитовидной железы в формировании здоровья и адаптационных процессов у детей с ВУИ.

Цель настоящей работы. Оценить функциональное состояние щитовидной железы при внутриутробных инфекциях у новорожденных и детей грудного возраста и определить целесообразность коррекции гормональных изменений.

Задачи исследования.

1. Установить региональные нормативы объема щитовидной железы у новорожденных и у детей в возрасте одного года.
2. Выявить особенности клинической и гормональной адаптации, общей заболеваемости новорожденных с внутриутробной (хламидийной, уреаплазменной, микоплазменной, токсоплазменной, герпесвирусной, цитомегаловирусной инфекциями, вирусным гепатитом В или С) инфекцией.
3. Дать комплексную оценку состояния гипофизарно-тиреоидной системы у новорожденных и детей первого года жизни в зависимости от нозологических форм внутриутробных инфекций.
4. Разработать рекомендации по своевременной диагностике, лечению и профилактике нарушений гипофизарно-тиреоидной системы у детей, перенесших внутриутробную инфекцию.

Научная новизна. Впервые с помощью ультразвукового метода исследования на территории г. Томска определялся объем и структура щитовидной железы у доношенных и недоношенных новорожденных и детей первого года жизни, что позволило предложить нормативные параметры объема щитовидной железы у детей этих возрастных категорий.

Дана комплексная оценка функционального состояния щитовидной железы у новорожденных на фоне внутриутробной инфекции.

Представлены особенности клинической и гормональной адаптации у новорожденных с ВУИ, проявляющиеся дисфункцией гипофизарно-тиреоидной системы в виде транзиторной гипертиреотропиемии.

Дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы носит транзиторный характер и нормализуется через 3 месяца при проведении заместительной терапии и к 12 месяцам при отсутствии таковой.

Определен комплекс факторов риска рождения детей с транзиторной гипертиреотропиемией, среди которых важными являются отсутствие адекватной йодной профилактики у беременных женщин, а также внутриутробное инфицирование.

Дана характеристика состояния здоровья детей, перенесших внутриутробную инфекцию и транзиторную гипертиреотропиемию в периоде новорожденности и в катамнезе, а именно в декретированные сроки наблюдения на первом году жизни.

Анализ параметров физического и нервно-психического развития новорожденных с различными формами внутриутробных инфекций показал, что антропометрические данные и интеллектуальное развитие у детей с ВУИ зависят от тяжести ее течения.

Практическая ценность работы. Определены показания к исследованию тиреоидного профиля у новорожденных и детей первых месяцев жизни с генерализованной и локализованной формами ВУИ, что позволило прогнозировать возможное развитие тиреоидной патологии на первом году жизни ребенка.

Клинико-лабораторные параллели и результаты гормонального и ультразвукового исследований щитовидной железы, проведенные у детей с внутриутробной инфекцией, могут быть использованы в практической деятельности врача для выделения контингента детей, имеющих симптомы гипотиреоза и нуждающихся в проведении заместительной гормональной терапии.

Разработаны и предложены рекомендации по диспансерному наблюдению детей с ВУИ, перенесших транзиторную неонатальную гипертиреотропинемию в периоде новорожденности, педиатру, неврологу и эндокринологу с определением гормонального статуса не менее 1 раза в течение первого полугодия жизни.

В дополнение к существующему приказу Минздрава России № 50 от 10.02.03. “ О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях” необходимо обязательно обследовать беременных женщин, имеющих положительный или сомнительный результат скринингово обследования на вирусные инфекции: цитомегаловирусную, герпетическую, вирусный гепатит В и (или) С, токсоплазменную, уреоплазменную, микоплазменную и хламидийную инфекции не менее 3 раз (до 12-15 недель беременности, в срок 22-28 недель беременности и за 2-3 недели до родов). Целесообразно динамическое наблюдение указанной группы у эндокринолога с оценкой функционального состояния щитовидной железы и своевременной коррекцией выявленных нарушений.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в практическую деятельность отделений патологии новорожденных и детей раннего возраста Детской больницы №1 города Томска. Материалы диссертации используются в кабинете ультразвуковой диагностики Детской больницы №1 и №4 города Томска. Данные исследования используются в процессе обучения студентов и курсантов на кафедре эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Новорожденных с цитомегаловирусной, герпетической, токсоплазменной, уреоплазменной, микоплазменной или хламидийной инфекцией, вирусным гепатитом В или С необходимо включать в группу риска по развитию транзиторной гипертиреотропинемии с последующим наблюдением педиатром и детским эндокринологом.
2. Включать в комплексную терапию новорожденным с транзиторной гипертиреотропинемией на фоне внутриутробных инфекций препараты тироксина с целью улучшения показателей физического и нервно-психического развития детей на первом году жизни.

3. Женщины репродуктивного возраста, планирующие беременность, при положительном результате скринингово анализа на цитомегаловирусную, токсоплазменную, уреоплазменную и хламидийную инфекции, должны повторять данное обследование не менее 3 раз во время беременности.

Апробация работы. Основные положения диссертации были представлены на кафедральном совещании кафедры эндокринологии и диабетологии и кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета г.Томска; научно-практической конференции, посвященной 70-летию ГОУ ВПО Новосибирской государственной академии, 2005г.; научно-практической конференции “Акушерские и педиатрические проблемы тиреопатий” (Томск, 2006г); научно-практической конференции, посвященной 60-летию педиатрического факультета СибГМУ в Томске; на 11 Конгрессе педиатров России, посвященном актуальным проблемам педиатрии (Москва, 2007).

Объем и структура диссертации. Диссертация написана на 175 страницах печатного текста, содержит 24 рисунка, 26 таблицы и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 клинических примеров из практики и списка литературы, который содержит 144 отечественных и 43 зарубежных источника. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 на страницах журналов из перечня ВАК Министерства образования и науки РФ.

ГРУППЫ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась с 2003 по 2007 г.г. на базе детской больницы №1 города Томска (гл. врач больницы Карташов В.А.), двух поликлинических отделений №1 (гл. врач пол-ки Авдошин П.Д.) и №2 (гл. врач пол-ки Желеховский М.А.), а также на базе ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии ТНЦ СО РАМН г. Томска (директор НИИ д.м.н. Агаркова Л.А.).

На первом этапе работы проводили определение нормативов объема щитовидной железы у 336 условно-здоровых новорожденных детей в возрасте от 7 до 28 дней в зависимости от массы тела ребенка, рожденных от условно-здоровых матерей. Все дети были разделены на две группы: 1-я группа в количестве 204 детей, матери которых во время беременности получали профилактические дозы препаратов йода (200мкг), 2-я группа – 132 ребенка, матери, которых во время настоящей беременности йодную профилактику не проводили или получали неадекватные дозы йода.

Второй этап – исследование новорожденных детей с внутриутробной инфекцией (цитомегаловирусной, неонатальным герпесом, токсоплазменной, хламидийной, уреоплазменной, микоплазменной, вирусным гепатитом В или С), родившихся от матерей перенесших острую или обострение хронической формы выше перечисленных инфекций во время данной беременности. Наблюдения велись за 71 новорожденным с

верифицированным клинико-лабораторным диагнозом нижеперечисленных внутриутробных инфекций распределились следующим образом: с ЦМВИ 19 новорожденных, с неонатальным герпесом – 8, с врожденным токсоплазмозом – 8, с врожденным хламидиозом – 12, с врожденным гепатитом В или С 12 новорожденных, с врожденной уреоплазменной инфекцией – 6, с врожденной микоплазменной инфекцией – 6. Подробная структура клинических форм ВУИ у обследованных новорожденных представлена на рисунке 1.

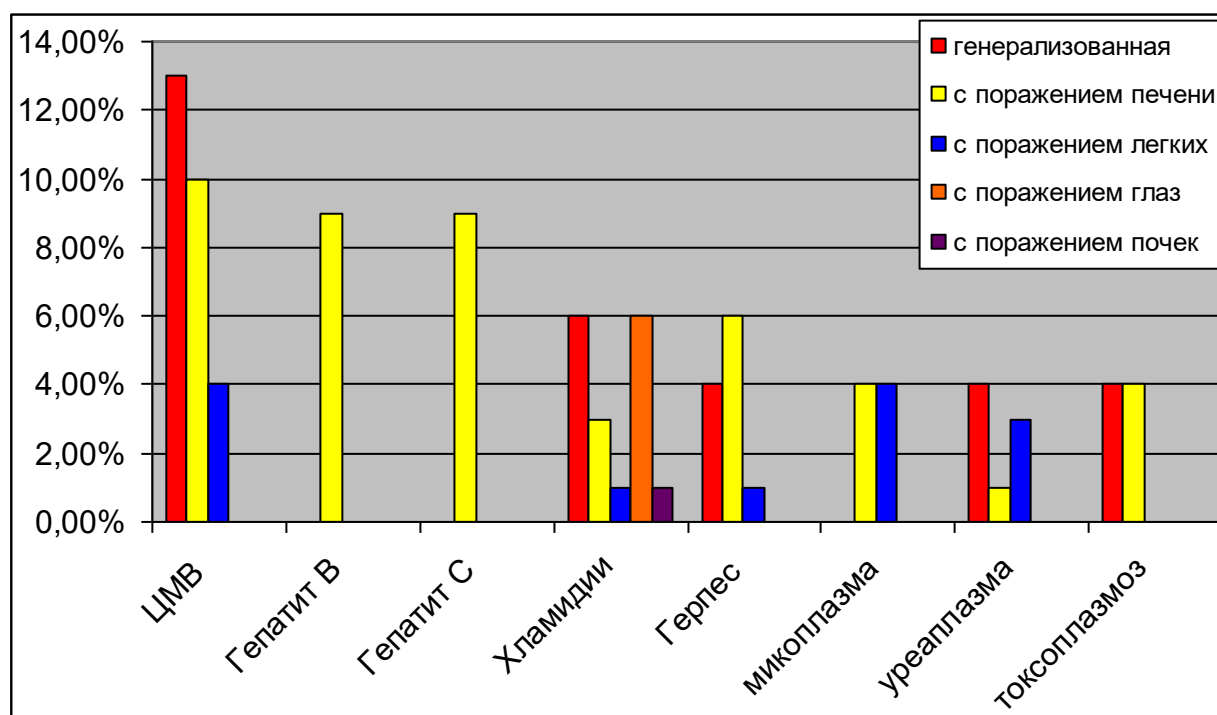


Рис.1 Структура внутриутробных инфекций по нозологии и клинической форме

Для получения информации об особенностях развития ребенка была разработана анкета, включающая сведения о генеалогическом, биологическом, социальном анамнезах, данные течения и лечения основной и сопутствующей патологии, перенесенные заболевания в неонатальном и раннем детском возрасте, сведения о родителях. Для уточнения медицинской информации проводилась выкопировка данных об обследовании и особенностях течения беременности из индивидуальных карт наблюдения беременных женщин (форма 113). Данные о течении родов и периоде новорожденности получены путем ретроспективного анализа истории родов (форма 096-У), истории развития новорожденного. Для изучения особенностей состояния здоровья детей раннего возраста использовались индивидуальные карты развития ребенка (форма 112). Всем новорожденным, находившимся под наблюдением, проводилось комплексное обследование щитовидной железы с помощью пальпации, ультразвуковой диагностики, а также определения гормонов щитовидной железы и уровня тиреотропного

гормона в сыворотке крови. На третьем этапе изучали катамнез 141 ребенка с периода новорожденности до двенадцати месячного возраста.

Критериями включения детей в основную группу являлись:

- 1) Наличие информированного согласия матерей доношенных и недоношенных новорожденных в возрасте 7 – 28 дней, имеющие группу здоровья II Б – V.
- 2) Новорожденные с клиническими и лабораторными признаками внутриутробной инфекции.
- 3) Отсутствие микст инфекций и генетической патологии у новорожденных (болезнь Дауна, Паттау и др.).
- 4) Женщины с верифицированным диагнозом цитомегаловирусная, герпетическая, хламидийная, микоплазменная, уреоплазменная, токсоплазменная инфекции, вирусный гепатит В или С.

Критерии исключения:

- 1) Новорожденные с отсутствием клинических и лабораторных признаков внутриутробной инфекции.
- 2) Новорожденные с микст инфекцией.
- 3) Наличие генетической патологии у детей, находившихся под наблюдением (болезнь Дауна, Паттау и др.).

Критериями включения детей в группу сравнения являлись:

- 1) Новорожденные в возрасте 7 – 28 дней, имеющие группу здоровья I - II А.
- 2) Женщины с отсутствием во время беременности обострений хронических заболеваний и (или) отсутствие клинических и лабораторных признаков выше перечисленных инфекций
- 3) Отсутствие генетической патологии у детей (болезнь Дауна, Паттау и др.).

Критерии исключения:

- 1) Новорожденные, имеющие II Б - V группу здоровья.
- 2) Наличие генетической патологии у новорожденных (болезнь Дауна, Паттау и др.).
- 3) Новорожденные с клиническими и лабораторными признаками внутриутробной инфекции

Наблюдаемые дети обследовались в периоде новорожденности и в декретированные сроки до года.

Методы исследования

Клинико-инструментальные методы. На всех этапах наблюдения за новорожденными и детьми до одного года жизни обследование проводилось по общепринятой методике, включающей осмотр кожных покровов и слизистых оболочек, с оценкой наличия или отсутствия времени появления и степени выраженности желтухи. Определялась частота и ритм сердечных сокращений, частота дыхания, проводилась аускультация легких и сердца. Учитывалось общее состояние, поведение, реакция на осмотр, двигательная активность, способ вскармливания ребенка. Обращалось внимание на

мышечный тонус и рефлексы новорожденного. Проводилось исследование по органам и системам (Яцык Г.В., 1998г.). Состояние детей оценивалось по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни. Определялось физическое развитие новорожденного: масса и длина тела, окружность головы и грудной клетки, пропорциональность телосложения и сопоставление их с должествующими гестационному возрасту ребенка по перцентильным таблицам Дементьевой Г.М. (2000г.); оценка зрелости новорожденного по совокупности клинико-функциональных показателей, где каждый признак оценивался в баллах от 1 до 4, а сумма баллов являлась “индексом зрелости”; состояние трофики и упитанности; выявлялись врожденные пороки и аномалии развития. Оценка нервно-психического развития новорожденного проводилась по общепринятой методике диагностики нервно-психического развития детей раннего возраста (Доскин В.А., 1993г.). Дети осматривались узкими специалистами: невропатологом, окулистом, эндокринологом (по показаниям) в возрасте 1, 3, 6, 9,12 месяцев. Параклинические методы включали: общий анализ крови (7-10 сутки, 3 мес., 9-12 мес.); биохимическое исследование крови (билирубин и его фракции, трансаминазы, щелочная фосфатаза, СРБ – определялись на 7-10 сутки, 1 месяц, 6 мес., 12мес.). УЗИ головного мозга проводилось с помощью аппарата Lodgic-400 (мощность датчика 5 МГц) – в возрасте 1, 6 и 12 месяцев.

Верификация диагноза внутриутробной инфекции осуществлялась серологически с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение АТ методом ИФА проводилось с помощью реактивов Вектор-Бест г. Новосибирска. В настоящее время метод амплификации нуклеиновых кислот полимеразной цепной реакции широко используется в практической медицине и является одним из наиболее достоверных методов лабораторной диагностики инфекционных заболеваний. Исследование генетических маркеров ЦМВ, ВПГ, хламидиоза (*Ch. trachomatis*, *Ch. pneumoniae*), микоплазмоза (*M. hominis*), уреоплазмоза (*U. urealyticus*), токсоплазмоза (*T. gondii*), ВГВ и ВГС с помощью ПЦР проводили согласно инструкциям к наборам НПФ “Литех”, Москва, Россия. Амплификация проводилась на термоцикле “Терцик”, ДНК-технология, Москва, Россия.

Функциональное состояние ЩЖ оценивали с помощью определения базальных концентраций ТТГ, свободного Т3 и общей фракции тироксина (Т4) методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови. Для изучения содержания гормонов *in vitro* был использован прямой конкурентный метод, основанный на усиленной люминесценции с помощью стандартных тест-наборов. При этом учитывались рекомендации фирмы-производителя реактивов (“Hoffmann-La Roche”). Впервые в обследуемой возрастной группе проводилась оценка объема и структуры щитовидной железы с помощью ультразвукографической волнометрии на аппарате Lodgic-400 с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Тиреоидный объем рассчитывали с учетом линейных размеров максимальных срезов долей ЩЖ по формуле: $V = 0,479 \times (\text{длина} \times \text{ширина} \times$

толщина доли справа + длина + ширина + толщина доли слева). В процессе проведения УЗИ ЩЖ у новорожденных использовался следующий способ фиксации: под шею и верхнюю часть спины ребенка клали свернутый из пеленки валик, голову фиксировала мать ребенка, придерживая пальцами подбородок.

Обследование матерей включало анализ соматического, социального и акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов. Пальпаторное и ультразвуковое определение структуры и размеров щитовидной железы, определение тиреоидного статуса оценивали с помощью методов, описанных выше. Исследование сыворотки крови на ЦМВИ, ВПГ, хламидиоза, микоплазмоза, уреаплазмоза, токсоплазмоза, вирусного гепатита В или С методом ИФА проводилось с учетом рекомендаций фирмы-производителя реактивов Вектор-Бест г. Новосибирска, ПЦР проводили согласно инструкциям к наборам НПФ “Литех”, Москва, Россия. Амплификация - на термоцикле “Терцик”, ДНК-технология, Москва, Россия.

Методы статистической обработки результатов исследования. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи пакета программ «Statistica for Windows 6.0». Были рассчитаны специфичность и чувствительность методов исследования. Диапазон нормы для некоторых показателей рассчитывался как двукратное отклонение σ от среднего значения. Для выбора статистических методов анализа данных в первую очередь проводилась проверка о подчиненности распределений вероятностей используемых признаков нормальному распределению. Для этого был использован D-критерий Колмогорова-Смирнова. Использовались методы непараметрической статистики (непараметрические ранговые критерии), T-критерий Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Для проверки однородности двух независимых выборок, использовался U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Для проверки гипотезы об однородности двух независимых выборок, ранговый дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса, многофакторный дисперсионный анализ, корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (H.R. Lindman, 1974). Для более полной характеристики распределения изучаемых параметров в таблицах приведены значения медиан и квартилей (Me (25%; 75%)). При сопоставлении двух выборок по частоте встречаемости признака использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. С целью графического изображения материалов была использована программа фирмы Microsoft-Exsel 97 для Windows. У детей родившихся от матерей, проводивших профилактику йоддефицита, распределение вариационного ряда индивидуальных значений тиреоидного объема соответствовало нормальному (кривая Гаусса), тогда как у получавших неадекватные дозы йода для профилактики йоддефицитных заболеваний оно было асимметричным. Это дало основание использовать для расчета крайних лимитов нормальных величин способ нормальных

отклонений (нижняя граница нормы $-2 SD=3$ перцентили; $+2 SD=97$ перцентили).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели тиреоидного гомеостаза у детей с внутриутробными инфекциями (ВУИ) не изучались, хотя известно, что ВУИ стоят в ряду причин способствующих развитию неонатальной транзиторной гипертиреотропинемии и транзиторного гипотиреоза. Вопросы диагностики, эффективного лечения, действенной профилактики врожденных инфекций в настоящее время являются одной из первоочередных задач современной педиатрии (Н.Н. Володин 2006). Роль тиреоидных гормонов, как ведущих анаболических гормонов влияющих на внутриутробное развитие плода огромна. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) оказывают первостепенное значение в дифференциации нервной системы плода, новорожденных и детей раннего возраста. Гипофункция гипотизарно-тиреоидной системы утяжеляет течение всех патологических синдромов периода новорожденности, что свидетельствует о необходимости и актуальности изучения данной системы у новорожденных с внутриутробными инфекциями с целью своевременной диагностики и лечения гормональной дизадаптации у них.

Нами был рассчитан индивидуальный тиреоидный объем каждого исследуемого ребенка, что позволило говорить о нормативах объема щитовидной железы (ЩЖ) у новорожденных в зависимости от массы тела, срока гестации и использования женщинами во время беременности профилактических доз препаратов йода. Также был рассчитан объем ЩЖ у детей в возрасте 12 месяцев (табл. 1).

Таблица 1

Нормативы объема щитовидной железы у новорожденных в зависимости от массы тела (г)

1-я группа (n=204)			2-я группа (n=132)		
Масса тела (г)	Тиреоидный объем (мл)	p	Масса тела (г)	Тиреоидный объем (мл)	p
1600 - 1699	0,11÷0,87	-	1600 - 1699	0,13÷0,78	-
1700 - 1799	0,16÷0,61	-	1700 - 1799	0,17÷0,56	-
1800 - 1899	0,18÷0,66	-	1800 - 1899	0,19÷0,43	-
1900 - 1999	0,19÷0,72	-	1900 - 1999	0,19÷0,76	-
2000 - 2099	0,22÷0,74	-	2000 - 2099	0,26÷0,76	-

2100 - 2199	0,25÷0,65	-	2100 - 2199	0,28÷0,58	-
2200 - 2299	0,28÷0,81	-	2200 - 2299	0,32÷0,75	-
2300 - 2399	0,30÷0,95	-	2300 - 2399	0,34÷1,02	-
2400 - 2499	0,32÷0,96	-	2400 - 2499	0,35÷0,93	-
2500 - 2599	0,34÷0,87	-	2500 - 2599	0,37÷0,81	-
2600 - 2699	0,36÷1,03	-	2600 - 2699	0,40÷1,13	-
2700 - 2799	0,40÷1,08	-	2700 - 2799	0,42÷0,96	-
2800 - 2899	0,44÷1,21	-	2800 - 2899	0,46÷1,02	-
2900 - 2999	0,46÷1,08	-	2900 - 2999	0,48÷1,01	-
3000 - 3099	0,48÷1,21	-	3000 - 3099	0,50÷1,22	-
3100 - 3199	0,50÷1,08	-	3100 - 3199	0,52÷1,08	-
3200 - 3299	0,52÷1,22	-	3200 - 3299	0,54÷1,24	-
3300 - 3399	0,54÷1,19	-	3300 - 3399	0,54÷1,23	-
3400 - 3499	0,54÷1,24	-	3400 - 3499	0,56÷1,24	-
3500 - 3599	0,56÷1,27	-	3500 - 3599	0,58÷1,29	-

Примечание. р-достоверность различий между группами: $p > 0,05$

Как видно из представленных данных в таблице 1 объем щитовидной железы в группе новорожденных, матери которых получали в течение беременности профилактику препаратами йода и без таковой статистически не отличались. Средние значения объема щитовидной железы представлены в таблице 2.

Таблица 2
Средние значения объема щитовидной железы (2SD ÷ 2SD) у новорожденных в зависимости от массы тела и в возрасте 12 месяцев жизни

Возраст	Масса тела	Объем щитовидной железы, мл
7-28 дней	1600 – 1999,г	0,14 ÷ 0,71
7-28 дней	2000 – 2599,г	0,25 ÷ 0,84
7-28 дней	2600 – 2999,г	0,34 ÷ 1,01
7-28 дней	3000 – 3800,г	0,53 ÷ 1,29
12 месяцев	10 -13,кг	1,68 ÷ 2,09

Все случаи тиреоидного объема со значениями более 1,29мл у доношенных новорожденных и 0,84мл у недоношенных мы считали признаками увеличения щитовидной железы на первом месяце жизни детей, а при значениях менее 0,53мл для доношенных новорожденных и 0,25мл для недоношенных – уменьшением размеров ЩЖ. При ультразвуковом исследовании ЩЖ у новорожденных обеих групп патологических изменений не обнаружено. В возрасте одного года все случаи тиреоидного объема со значениями более 2,09мл можно было считать признаком увеличения ЩЖ, а при значениях менее 1,68мл – уменьшением размеров ЩЖ. Разработанные нами в ходе исследования нормативы объема щитовидной железы для новорожденных по Томску и Томской области, несколько отличались от норм объема ЩЖ у новорожденных детей средней полосы России (Д.Е. Шилин 2004). Возможно, это связано с различными экологическими и климатическими условиями жизни. У новорожденных, находившихся под наблюдением с различными формами внутриутробной инфекции, размеры объема щитовидной железы находились в пределах разработанных нами норм. Исключение составили дети с врожденной цитомегаловирусной и уреоплазменной инфекциями у которых отмечалась тенденция к увеличению размеров объема щитовидной железы. Однако статистической значимости эти отклонения не имели, как в периоде новорожденности, так и у детей в возрасте одного года (табл. 3).

Таблица 3

Средние значения объема щитовидной железы у детей с врожденной цитомегаловирусной и уреоплазменной инфекциями

Дети	Объем щитовидной железы, мл	
	Период новорожденности	12 месяцев жизни
Гр. сравнения	0,88±0,02	2,00±0,02
С врожденной уреоплазменной инфекцией	0,95±0,11	2,18±0,18
С цитомегаловирусной инфекцией	0,93±0,06	2,21±0,11

Примечание. $p > 0,05$

Должное внимание при обследовании детей уделялось выявлению клинических признаков, характерных для тиреоидной патологии. Наблюдение за пациентами обеих групп показало, что у новорожденных с ВУИ достоверно чаще отмечались затяжные конъюгационные желтухи с более ранним началом и волнообразным течением. У 41 новорожденного (58%) обнаружены такие клинические симптомы как одутловатость лица, неустойчивый стул (склонность к запорам), сниженный аппетит, макроглоссия, недостаточная прибавка в массе тела, мышечная гипотония, бледность кожных покровов, которые встречались одинаково часто и

независимо от нозологической формы ВУИ и колебались в пределах от 8% до 33% случаев (Рис. 1). Выявленные особенности, характерные для гипертиреотропинемии, подтверждались определением гормонального статуса у новорожденных с ВУИ. Замечено, что дети с цитомегаловирусной, уреоплазменной, хламидийной, токсоплазменной, микоплазменной инфекциями имели увеличение тиреотропного гормона (ТТГ) в 2 и более раз (табл. 3).

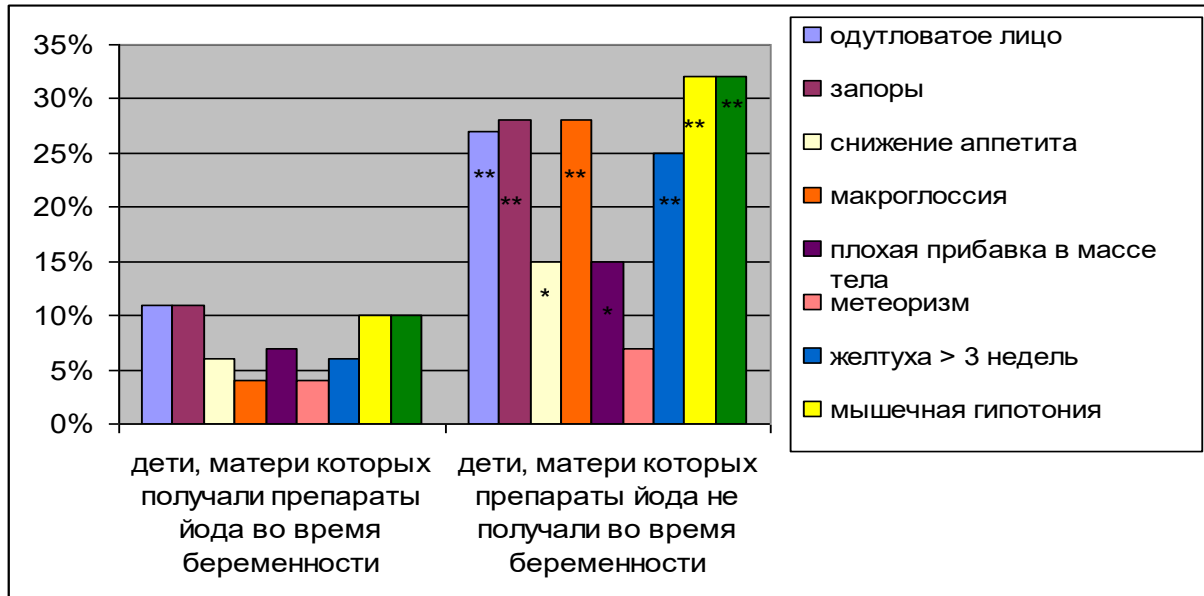


Рис.1 Сравнительная характеристика клинических признаков неонатальной транзиторной гипертиреотропинемии у детей с внутриутробными инфекциями в зависимости от йодной профилактики, которую получали их матери во время настоящей беременности

Таблица 3.

Сравнительная характеристика гормонального статуса у исследуемых новорожденных (M ± m)

Нозологические группы	ТТГ (мМЕ/л)	Т3 (нмоль/л)	Т4(мМЕ/л)
Группа сравнения	2,87 ± 0,09	1,52 ± 0,04	101,13 ± 1,11
ЦМВИ	11,71 ± 0,38**	1,99 ± 0,09	106,85 ± 2,19
Неонатальный герпес	2,82 ± 0,36	1,42 ± 0,12	96,36 ± 2,28
ВВГВ или ВВГС	4,97 ± 0,22	1,61 ± 0,17	105,43 ± 2,69
Врожденная уреоплазменная инфекция	10,22 ± 0,17**	2,14 ± 0,11	108,33 ± 2,34
Врожденная микоплазменная инфекция	6,04 ± 0,17*	1,92 ± 0,19	105,5 ± 1,53
Врожденная хламидийная инфекция	8,84 ± 0,26**	1,82 ± 0,11	124,5 ± 1,92
Врожденная токсоплазменная инфекция	7,2 ± 0,21*	1,83 ± 0,13	109,54 ± 1,41

Примечание: р-достоверность различий между подгруппами основной группы и группы сравнения: *-p<0,05, **-p<0,01

У новорожденных с выявленными клиническими и параклиническими признаками транзиторной гипертиреотропинемии, проявления внутриутробных инфекций характеризовались более тяжелым течением с полисистемным поражением.

Анализ корреляционных взаимосвязей уровня ТТГ и свободного Т3 с тяжестью ВУИ показал, что изменение уровня ТТГ имеет прямую корреляционную зависимость от изменений уровня АЛАТ у детей с ВХИ ($p < 0,01$), а уровень свободного Т3 – от изменений уровня АСАТ у наблюдаемых с ЦМВИ ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с тем, что желтуха является одним из клинических проявлений внутриутробной инфекции, транзиторной неонатальной гипертиреотропинемии, субклинического гипотиреоза, а также мультиорганный поражения (Г. Б. Безнощенко 2003, Д. Е. Шилин 2004, О. У. Сенчук 2006).

Результаты исследования тиреоидного статуса в анамнезе показали, что у 41 ребенка (58%) с перенесенной внутриутробной инфекцией в периоде новорожденности наблюдался повышенный уровень тиреотропного гормона. Двадцать пять детей (35%) получали L-тироксин из расчета 2 - 4 мкг/кг курсом три месяца, 16 детей (23%) заместительную терапию не получали. Анализ полученных данных показал, что у детей, в комплексную терапию которых был включен L-тироксин, восстановление тиреоидного статуса происходило к 3 месяцам жизни и наблюдалось значительное уменьшение клинических проявлений транзиторной гипертиреотропинемии. У детей, не получавших L-тироксин, восстановление тиреоидного статуса происходило к 6-ти и 12-ти месяцам жизни. Данные литературы о необходимости использования L-тироксина у детей с ВУИ и ТГ не однозначны. В ходе проведения настоящего исследования было выявлено, что изменения тиреоидного статуса у новорожденных с ВУИ чаще наблюдались у детей, матери которых во время беременности не получали профилактические дозы препаратов йода или доза была неадекватной ($p < 0,01$). Среди всех обследованных детей с внутриутробными инфекциями обнаружена прямая корреляционная связь между нозологической формой ВУИ и изменениями тиреоидного статуса у детей с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). У этих детей чаще отмечались изменения в виде повышенного уровня ТТГ в 3 и более раз. У детей с генерализованной формой ЦМВИ достоверно чаще имело место повышение уровня свободного Т3 ($p < 0,05$). Возможно, это связано с тем, что идет поражение ЦНС. По мнению многих авторов (В.А. Агейкин, 1990; R.A. Reddiny et al., 1974; Н.И. Пенкина, 1996), снижение уровня трийодтиронина при повышенном или нормальном показателе тироксина в острый период заболевания расценивается как транзиторный гипотиреоз, требующий заместительной гормональной терапии, другие авторы (А. Дельберт, А. Фишер, 2002) считают, что транзиторный гипотиреоз или транзиторную гипертиреотропинемию необходимо лечить только при тяжелом течении, когда есть признаки гипотиреоза. Из наших наблюдений видно, что при

назначении L-тироксина достоверно быстрее происходит восстановление изменений гормонального статуса ($p < 0,01$), что в свою очередь благоприятно влияет на дальнейшее развитие ребенка. Чувствительность и специфичность предложенного метода оказались достаточно высокой 93% и 92% соответственно.

Анализ физического развития у новорожденных с внутриутробными инфекциями, в том числе и в катамнезе показал, что 71% детей на первом году жизни имели гипотрофию I степени. В группе сравнения таких детей не было ($p < 0,01$).

Оценка нервно-психического развития детей с ВУИ показала достоверные различия в группах по характеристикам поведения с детьми сравняемой группы ($p < 0,01$). У каждого ребенка из основной группы к концу первого года жизни отмечалась задержка такого параметра как активная речь, на I эпикризный срок у 41%, на II – у 19%, на III и больше - у 27%. Понимание речи у 46% на I эпикризный срок, у 13% на II, у 25% на III. Выполнение общих движений и движений руками тоже страдало у 46% на I эпикризный срок, у 16% на II, у 26% на III, у остальных детей отклонений от норм НПР не было. В группе сравнения все дети соответствовали по уровню нервно-психического развития возрастным нормативам. Определение уровня психического развития подтвердило снижение речевых навыков в основной группе и обнаружило так же в этой группе тенденцию к задержке развития тонкой моторики ($p < 0,01$). Нельзя исключить, что задержка такого параметра как активная речь, связана также с гипофункцией щитовидной железы. Таким образом, у детей с внутриутробными инфекциями отмечалось более медленное становление нервно-психического развития на первом году жизни по сравнению с детьми группы сравнения. Полученные результаты согласуются с мнением других авторов (Г.Б. Безнощенко, О.У. Сенчук 2006).

При обследовании детей с ВУИ выявлено, что причиной поражения центральной нервной системы (ЦНС) стала перенесенная внутриутробно инфекция. В клинической картине инфекционных поражений ЦНС у новорожденных с ВУИ в неонатальном периоде превалировал синдром двигательных расстройств (34%), и гипертензионно - гидроцефальный синдром (28%). По всей вероятности поражение центральной нервной системы у детей основной группы имеет многофакторный характер. Имеют значение как инфекционно-гипоксическое поражение ЦНС, так и нарушения в гипофизарно-тиреоидных показателях, а именно повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при индивидуальном анализе.

У детей с внутриутробной инфекцией, имеющих повышенный уровень тиреотропного гормона, чаще наблюдался синдром двигательных расстройств (17%), гипертензионный (15%), миотонический (11%) синдромы и синдром угнетения (9%) (рис.2).

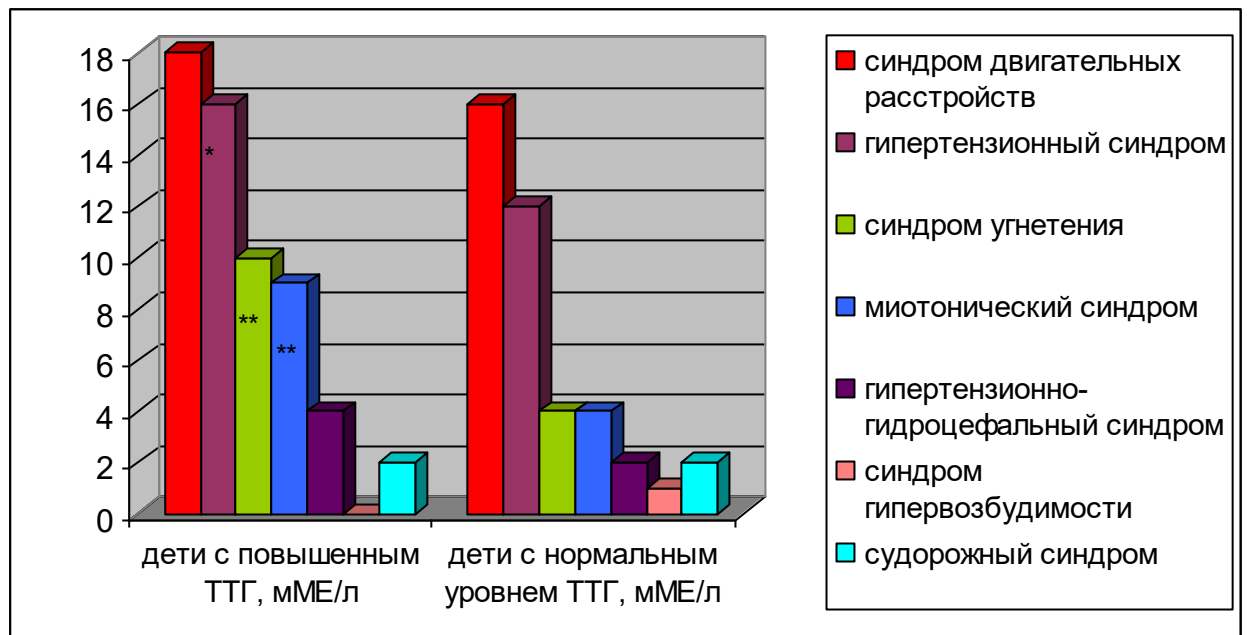


Рис. 2 Структура проявлений перинатального поражения центральной нервной системы у новорожденных основной группы

У детей с внутриутробной инфекцией и высоким уровнем тиреотропного гормона, признаки внутричерепной гипертензии (34%) и кисты сосудистого сплетения (11%) диагностировались значительно чаще, чем у новорожденных с ВУИ и нормальным уровнем ТТГ ($p < 0,05$) (Рис.3).

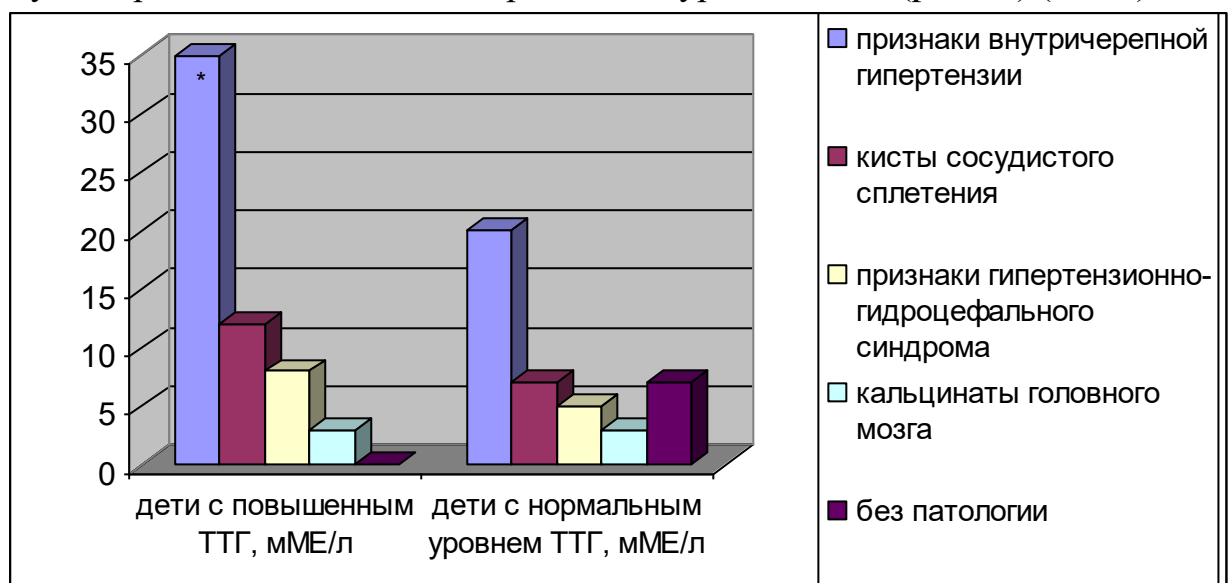


Рис. 3 Характеристика нейросонограммы обследуемых новорожденных основной группы в зависимости от уровня тиреотропного гормона

Анализ корреляционных взаимосвязей уровня свободного Т3 с тяжестью ВУИ показал, что изменение уровня свободного Т3 имеет прямую корреляционную зависимость от степени тяжести поражения ЦНС у детей с ЦМВИ и ВХИ ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Полученные данные совпадают с ранее проводимыми исследованиями Пенкиной Н.И., 1996г.

Гипохромная анемия в активный период различных форм внутриутробной инфекции диагностировалась у 70% новорожденных основной группы. По результатам Н.И. Пенкиной (1996г.) анемия у детей с ЦМВИ в первые месяцы жизни диагностирована у 74% больных. Сведений по другим нозологическим формам ВУИ в доступной литературе мы не встретили. По данным нашего исследования у детей с ВУИ сохранялась тенденция к прогрессированию анемии в 69% случаев. Возможно, это связано с тем, что гормоны ЩЖ ускоряют процессы синтеза трансферрина и усиливают абсорбцию железа в желудочно-кишечном тракте, а также активно стимулируют эритропоэз. Нарушение обменных процессов в костном мозге особенно при тиреоидной патологии часто становятся причиной развития тиреопривной анемии. Наблюдение в катамнезе показало, что в 6-ти месячном возрасте у большинства больных (96%) выше перечисленные нозологические формы внутриутробных инфекций были в неактивной форме.

Таким образом, проявление дизадаптационного синдрома у детей основной группы характеризовалось пролонгированной гипербилирубинемией, значительной потерей и более медленным восстановлением первоначальной массы тела, отечным синдромом, сухостью кожных покровов, адинамией, склонностью к запорам.

Наблюдение за обследуемыми детьми в катамнезе (в течении первого года жизни) показали, что каждый 3-й ребенок с ВУИ на первом году жизни перенес острую респираторную инфекцию (ОРЗ) четыре и более раз, каждый 4-й – два и более раз болел острой пневмонией, каждый второй ребенок имел в анамнезе диагноз острого бронхита 2 и более раз. Каждый 4-й ребенок из группы наблюдения на первом году жизни болел острым отитом четыре и более раз, тогда как в группе сравнения таких детей не было ($p < 0,05$). Результаты, полученные нами, свидетельствуют о том, что все дети с ВУИ относятся к группе часто болеющих детей. Признаки атопического дерматита в 2 раза чаще отмечались у детей с внутриутробными инфекциями ($p < 0,05$). По данным нашего наблюдения видно, что для детей с ВХИ проявления атопического дерматита были наиболее характерны, чем для детей других подгрупп основной группы ($p < 0,05$). Аналогичные данные получены как российскими, так и зарубежными исследователями (R. Pass 2003, О.У. Сенчук 2006).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что дети с ВУИ отставали в физическом и нервно-психическом развитии по сравнению со своими сверстниками. У них чаще развивалась анемия, наблюдалась затяжная конъюгационная желтуха, дисбактериоз кишечника, пищевая аллергия, лимфопролиферативный синдром в форме микрополиаденита, либо гепатоспленомегалии, нарушения со стороны органов зрения, а также признаки гипертиреотропинемии. Таким образом, ранняя верификация диагноза ВУИ и выявляемые транзиторные нарушения тиреостата в периоде новорожденности заслуживают самого пристального внимания. Наличие

транзиторных нарушений в тиреостате у новорожденных с ВУИ требует в каждом конкретном случае дополнительного обследования и проведения профилактических мероприятий.

Анализ акушерско-гинекологического, соматического анамнеза матерей показал, что женщины, дети которых рождены с признаками внутриутробной инфекции достоверно чаще ($p < 0,001$) имели хроническую соматическую патологию, гестоз и анемию во время настоящей беременности, признаки ХФПН и ХВГП. Это не противоречит данным литературы (А. Susana 1997, С. Т. Smallridge 2003, А. Я. Сенчук, З. М. Дубоссарская 2005, Л. Л. Максимова 2007). Первородящие женщины обеих групп составили 1/3 всех родов (32% и 27% соответственно).

Таким образом, не осложненное течение беременности у матерей основной группы зарегистрировано в 4 раза реже, чем в группе сравнения. Экстрагенитальная патология наблюдалась в основной группе в 4 раза чаще, чем в группе сравнения. Родоразрешение у 20% женщин основной группы происходило на ранних сроках гестации (до 36 недель) ($p < 0,01$). Патология течения родов зарегистрирована у 25% женщин первой группы. Достоверно чаще во время настоящей беременности перенесли острую или обострение хронической инфекции матери, дети которых рождены с клиническими признаками внутриутробной инфекции: токсоплазменной у 55%, хламидийной у 54%, уреоплазменной у 9%, микоплазменной у 10% ($p < 0,01$). Полученные данные не противоречат данным имеющимся в литературе (Г. Б. Безнощено 2003, Н. Н. Володин 2006). Так как в детородном возрасте 90% женщин становятся инфицированными этими вирусами.

Анализируя действие различных факторов, усугубляющих нормальное течение беременности, созревание плода, роды, здоровье новорожденных, мы обратили внимание на то, что у женщин, имевших во время настоящей беременности острую или обострение хронической инфекции (токсоплазменной, уреоплазменной, микоплазменной, хламидийной, ВГВ или ВГС, ЦМВИ, ВПГ), значительно чаще во время беременности развивались признаки хронической фетоплацентарной недостаточности, что явилось одной из причин хронической внутриутробной гипоксии плода и привело к родоразрешению на более ранних сроках беременности. Эти данные не противоречат результатам других исследователей (А. Гриноу 2000, О.У. Сенчук 2006).

Функциональное состояние тиреоидной системы у матерей, дети которых, рождены с клиническими проявлениями ВУИ, отличалось от женщин группы сравнения повышенным уровнем ТТГ (> 2 ммоль/л) в сыворотке крови ($p < 0,01$). Матери основной группы детей чаще имели патологию со стороны ЩЖ в виде диффузно-нетоксического зоба (ДНЗ) I степени у 13%, ДНЗ II степени – у 10%, АИТ- у 9% ($p < 0,05$). По данным нашего исследования лишь 1/3 женщин основной группы получали препараты йода в дозе 200 мкг/сут. Это было достоверно меньше, чем у матерей группы сравнения ($p < 0,01$). Остальные женщины исследуемых групп во время беременности либо вообще не получали профилактические дозы

препаратов йода, либо получали неадекватные дозы препаратов йода. Установлено, что удельный вес обследованных женщин, не получающих адекватные количества йода, составил 2/3 от всех матерей, дети которых находились под наблюдением. Наличие у матерей основной группы в большем проценте признаков тиреоидной патологии скорее всего связано с тем, что эти матери во время беременности не получали адекватные дозы препаратов йода.

Выводы

1. Новорожденные с внутриутробной инфекцией представляют собой группу высокого риска по формированию отклонений в функциональном состоянии щитовидной железы, показателях физического и нервно-психического развития, состоянии соматического здоровья. Это свидетельствует о необходимости проведения своевременных комплексных профилактических и реабилитационных мероприятий.
2. Нормативы объема щитовидной железы у доношенных и недоношенных новорожденных находятся в прямой зависимости от качества антенатальной профилактики йодного дефицита у женщин репродуктивного возраста.
3. Ранний неонатальный период у детей с внутриутробной инфекцией: цитомегаловирусной, хламидийной, микоплазменной, уреоплазменной, токсоплазменной, характеризуется клинико-лабораторными проявлениями транзиторной неонатальной гипертиреотропинемии.
4. Доказана особая клинико-диагностическая и прогностическая значимость уровня тиреотропного гормона у новорожденных с внутриутробными инфекциями.

Практические рекомендации

1. Разработанные нормативы объема щитовидной железы у новорожденных и детей в возрасте 12 месяцев жизни рекомендовано использовать для своевременной диагностики тиреоидной патологии у детей города Томска и Томской области.
2. Детей, рожденных от матерей с острой или обострением одной из нозологических форм инфекций (хламидийной, токсоплазменной, уреоплазменной, микоплазменной и цитомегаловирусной), необходимо выделять в группу риска по развитию транзиторной неонатальной гипертиреотропинемии для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.
3. Выявленная транзиторная гипертиреотропинемия требует назначения L-тироксина под динамическим контролем общего состояния при обязательных повторных исследованиях уровня тиреотропного гормона в 3 и 12 месяцев жизни, а также диспансерного наблюдения педиатра и детского эндокринолога.
4. Женщины репродуктивного возраста, планирующие беременность, кроме скринингово анализа на цитомегаловирусную, токсоплазменную, уреоплазменную и хламидийную инфекции (при положительном результате

последнего), должны повторять данное обследование не менее 3 раз в течение беременности (до 12-15 недель беременности, 22-28 недели беременности и за 2-3 недели до родов) согласно разработанному нами алгоритму обследования беременных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Давыдова, Т. В. Состояние тиреоидного статуса у новорожденных, рожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией / Т. В. Давыдова, Е. Б. Кравец, М. Л. Врублевская // Сборник. Актуальные проблемы современной эндокринологии. Материалы научно-практической конференции, посвященной 70-летию ГОУ ВПО Новосибирской государственной академии. – Новосибирск. – 2005. – С. 140.
2. Давыдова, Т. В. Структура заболеваемости детей внутриутробной инфекцией по городу Томску и Томской области за период 2001-2004 годов / Т. В. Давыдова, Е. Б. Кравец, М. Л. Врублевская, В. А. Карташов, Л. Ф. Унжакова // Сборник статей, посвященных 60-летию педиатрического факультета СибГМУ. – Томск, 2005. – С. 44 - 48.
3. Кравец, Е. Б. Влияние йодной профилактики у беременных женщин на объем щитовидной железы и тиреоидный статус новорожденных / Е. Б. Кравец, Ю. Г. Самойлова, Т. В. Давыдова // Сборник. Вопросы современной педиатрии. – 2006г. – Том 5. – №1. – С. 289.
4. Давыдова, Т. В. Оценка объема щитовидной железы у доношенных новорожденных в Томске и Томской области / Т. В. Давыдова, Е. Б. Кравец, М. Л. Врублевская // Научно-практический медицинский журнал. Мать и Дитя в Кузбассе. – 2005. – №3(22). – С.9-11.
5. Давыдова, Т. В. Современные подходы к оценке размеров щитовидной железы у новорожденных детей в Томске и Томской области / Т. В. Давыдова, Е. Б. Кравец // Бюллетень Сибирской медицины. – 2008. – №3. – С. 95-98.
6. Давыдова, Т. В. Состояние тиреоидного статуса рожденных от матерей с хламидийной инфекцией / Т. В. Давыдова, Е. Б. Кравец // Сборник материалов 11 Конгресса педиатров России “ Актуальные проблемы педиатрии “ – Москва, 2007 – С. 191-192.
7. Давыдова, Т. В. Структура заболеваемости внутриутробными инфекциями по Томску за 2001-2006 г.г. / Т. В. Давыдова, Е. Б. Кравец // Сборник материалов 11 Конгресса педиатров России “ Актуальные проблемы педиатрии” – Москва, 2007. – С.192.
8. Давыдова, Т. В. Оценка размеров щитовидной железы у доношенных новорожденных в Томске и Томской области по данным ультразвукового исследования / Т. В. Давыдова, Е. Б. Кравец // Российский педиатрический журнал – 2007. – №3. – С. 23-25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген

АДД – артериальное диастолическое давление

АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АЛАТ – аланинаминотрансфераза
АСАТ – аспаратаминотрансфераза
АСД – артериальное систолическое давление
АТ - антитела
ВВГВ – врожденный вирусный гепатит В
ВВГС – врожденный вирусный гепатит С
ВГВ – вирусный гепатит В
ВГС – вирусный гепатит С
ВМИ – врожденная микоплазменная инфекция
ВПС – врожденный порок сердца
ВТИ – врожденная токсоплазменная инфекция
ВУрИ – врожденная уреаплазменная инфекция
ВУИ – внутриутробные инфекции
ВХИ – врожденная хламидийная инфекция
ВХ – врожденный хламидиоз
ДНЗ – диффузно-нетоксический зоб
ИФА – иммуноферментный анализ
НГ – неонатальный герпес
НТГ – неонатальная транзиторная гипертиреотропиемия
ОРВИ – острые респираторно-вирусные инфекции
ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РИФ – реакция иммунофлюоресценции
ТГ – транзиторная гипертиреотропиемия
ТТГ – тиреотропный гормон
Т3 – трийодтиронин
Т4 –тироксин
ТО – тиреоидный объем
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЦНС – центральная нервная система
ЩЖ – щитовидная железа