

**ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С ГИПЕРТИРЕОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЙОДОДЕФИЦИТА****Ш. Т. Муратова**

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

**Ключевые слова:** перинатальный анамнез, гипертиреоз, дети, подростки, щитовидная железа.**Таянч сўзлар:** перинатал анамнез, гипертиреоз, болалар, ўсмирлар, қалқонсимон без.**Key words:** perinatal anamnesis, hyperthyroidism, children, teenagers, thyroid.

Проведен анализ течения беременности, антропометрических показателей при рождении, анамнеза жизни 146 детей с гипертиреозом. Дети с гипертиреозом имели отягощенный перинатальный анамнез. Выявлена достоверная прямая корреляция между паритетом матери и сроком развития гипертиреоза, обратная корреляционная связь - между антителами к щитовидной железе у детей с гипертиреозом и оценкой по шкале Апгар, уровнем витамина D у детей и возрастом матери, максимальной убылью массы тела и уровнем остеокальцина.

**ЙОД ТАНҚИСЛИГИ ШАРОИТИДА ЯШОВЧИ ГИПЕРТИРОЗ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БОЛАЛАРНИНГ ПЕРИНАТАЛ АНАМНЕСТИК ХУСУСИЯТЛАРИ****Ш. Т. Муратова**

Академик Ё.Х. Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Гипертиреоз билан касалланган 146 боланинг ҳомиладорлик жараёни, туғилишдаги антропометрик кўрсаткичлари, ҳаёт анамнези таҳлили тадқиқ қилинди. Она паритети ва болаларида гипертиреознинг ривожланиш даври ўртасида сезиларли ижобий корреляция аниқланди; гипертиреоздаги қалқонсимон без антителолар ва Апгар шкаласи баҳолари, болалардаги D витамини даражаси ва она ёши, максимал вазн йўқотиш ва остеокальцин ўрталарида салбий корреляция аниқланди.

**PERINATAL ANAMNESTIC FEATURES OF CHILDREN WITH HYPERTHYROIDISM LIVING IN CONDITIONS OF IODINE DEFICIENCY****Sh. T. Muratova**

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Endocrinology Named after Academician Ya.Kh. Turakulov, Tashkent, Uzbekistan

The analysis of the anamnesis of pregnancy, anthropometric indicators at birth, anamnesis of life of 146 children with hyperthyroidism was carried out. Children with hyperthyroidism had a burdened perinatal history. A significant direct correlation was found between maternal parity and the period of development of hyperthyroidism, an inverse correlation was found between antibodies to the thyroid gland in children with hyperthyroidism and Apgar scores, vitamin D levels in children and maternal age, maximum weight loss and osteocalcin levels.

**Введение.** Зачаток щитовидной железы (ЩЖ) у плода образуется на 17-е сутки эмбрионального развития из эпителиального тяжа пищеварительной трубки. Примерно в это же время из нервной пластинки происходит закладка центральной нервной системы (ЦНС) – активно начинаются процессы дендритного и аксонального роста, синаптогенез, нейрональная миграция и миелинизация, которые не могут адекватно развиваться без достаточного количества тиреоидных гормонов [6]. Практически всю первую половину беременности ЩЖ плода еще не функционирует, а правильные закладка и развитие органов и систем ребенка в полной мере зависят от здоровья матери [4]. Именно этой закономерностью обусловлен тот факт, что патология здоровья женщины в период гестации любого генеза будет иметь наиболее неблагоприятные последствия на формирование ребенка [7].

Плод в процессе своего развития нуждается в здоровом материнском организме. Правильное морфологическое и функциональное развитие в антенатальном периоде онтогенеза создает реальные предпосылки для правильного функционирования организма в постнатальной жизни. Хронические заболевания матери во время беременности являются антенатальными факторами, оказывающими негативное влияние на здоровье ребенка [2]. Доказано, что патологическое течение беременности и осложненное течение перинатального периода оказывают негативное воздействие на формирующуюся нейроэндокринную систему и нередко являются причиной патологического течения пубертата, в том числе щитовидной железы (ЩЖ) [5].

Здоровье ребенка во многом детерминировано характером течения перинатального периода [10]. В настоящее время не вызывает сомнения факт, что патологическое течение

беременности может приводить не только к нарушению развития плода, но и к высокой перинатальной заболеваемости, нарушению постнатальной адаптации новорожденных, негативно воздействовать на формирующуюся нейроэндокринную регуляцию [8]. Установлено, что условия развития человека на этапах раннего онтогенеза имеют большое значение для его здоровья на протяжении всей дальнейшей жизни. Именно период внутриутробного развития и раннего детства являются собой чувствительными этапами в закладке, росте и развитии организма, когда данные процессы имеют наибольшую пластичность и могут быть подвержены деформации [3].

Гипертиреоз редко наблюдаемая патология среди детей и подростков. В среднем, уровень заболеваемости у детей и подростков в различных странах составляет от 0,7 до 2,9 на 100 000 человеко-лет [9, 11]. В виду этого, особенности гипертиреоза в детском возрасте является малоизученными. На сегодняшний день нет единого мнения касательно предрасполагающих факторов возникновения гипертиреоза у детей. В литературе нет данных об особенностях анамнеза матери детей, у которых был сформирован гипертиреоз.

В связи с этим нами была поставлена **цель** - определить перинатальные анамнестические особенности детей с гипертиреозом, проживающих в условиях йододефицита, которые возможно способствуют развитию гипертиреоза у пациентов педиатрической группы.

**Материалы и методы исследования:** проведен анализ особенностей течения беременности, антропометрических показателей при рождении, анамнеза жизни 146 детей и подростков с гипертиреозом, получавших стационарное и амбулаторное лечение в РСНПМЦЭ им. акад. Ё.Х. Туракулова в период с 2014 по 2021 гг. путем опроса матери/опекунов, анализа амбулаторной карты семейной поликлиники/СВП по месту жительства и страницы из обменной карты о состоянии здоровья ребенка в период новорожденности и особенностях родов. Критериями включения были концентрация тиреотоксикоза (ТТГ) в сыворотке крови  $<0,3$  мМЕ/л с одновременным повышением концентрации свободного трийодтиронина (свТ3) или тироксина (свТ4) в сыворотке. Контрольную группу составили 97 относительно здоровых ребенка до 18 лет, родители которых дали согласие на участие. Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ4), свободного трийодтиронина (свТ3), антител к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ) и к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), а также витамина D и остеокальцина проводили иммуно-хемилюминисцентным анализатором «Cobas e 411 Hitachi» фирмы «Hoffman Le Roche» (Швейцария) с использованием его же коммерческих тест-наборов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистического программного обеспечения «SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, США). Данные измерений, соответствующие нормальному распределению, выражены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SDS$ ). Для вычисления отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) использованы модели множественной логистической регрессии. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использован коэффициент ранговой корреляции Пирсона ( $r$ -Пирсона). Интерпретация коэффициента корреляции производится исходя из уровня силы связи:

- $r > 0,01$  -  $\leq 0,29$  – слабая положительная связь;
- $r > 0,30$  -  $\leq 0,69$  – умеренная положительная связь;
- $r > 0,70$  -  $\leq 1,00$  – сильная положительная связь;
- $r > -0,01$  -  $\leq -0,29$  – слабая отрицательная связь;
- $r > -0,30$  -  $\leq -0,69$  – умеренная отрицательная связь;
- $r > -0,70$  -  $\leq -1,00$  – сильная отрицательная связь. Достоверность различий устанавливали при  $p < 0,05$ .

**Полученные результаты.** При изучении перинатального анамнеза внимание было акцентировано на характер течения беременности и родов у матерей пациентов с гипертиреозом, возраст матерей на момент родов, наличие сопутствующих заболеваний, в том числе ЩЖ, эндокринной и системной аутоиммунной патологии, а также состояние детей и подростков с гипертиреозом при рождении.

Анализ особенностей течения беременности, антропометрических показателей при рождении и течения неонатального периода детей и подростков с гипертиреозом представлены в таблице 1. Ретроспективный анализ здоровья матерей показал, что средний возраст

Таблица 1.

Перинатальные анамнестические показатели детей с гипертиреозом и группы контроля.

	Гипертиреоз, M±SDS	Контроль, M±SDS	W <sub>к</sub>	P <sub>к</sub>
Возраст матери при родах, лет	24,2±4,1	30,1±5,7	0,00	***
Беременность, п	2,5±1,4	2,1±1,2	0,01	**
Роды, п	2,2±1,0	2,0±1,1	0,06	
Срок родов, нед	37,7±2,3	39,5±1,3	0,00	***
Вес при рождении, г	2981,9±391,3	3416,8±404,2	0,00	***
Длина при рождении, см	49,1±5,4	53,5±2,1	0,00	***
Максимальная убыль массы тела, г	344,5±197,4	196,3±127,2	0,00	***
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, балл	6,7±0,7	7,8±0,5	0,00	***
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, балл	7,6±0,7	8,7±0,5	0,00	***
Длительность желтушного периода, день	10,9±10,8	2,0±2,4	0,00	***

Примечание: W<sub>к</sub> - коэффициент достоверности по отношению к контрольной группе;  
\*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001

женщин в период беременности ребенком с гипертиреозом оказался значимо ниже, чем возраст женщин группы контроля, но при этом в группе гипертиреоза паритет матерей был значимо выше.

Дети с гипертиреозом в среднем в анамнезе жизни имели меньший гестационный возраст и, соответственно, меньшие вес и длину тела при рождении, меньшие значения по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни. При этом у них была выявлена достоверная большая максимальная убыль массы тела и затяжной желтушный период.

Анамнез заболеваний матери на момент наступления беременности ребенком, у которого в последствии развился гипертиреоз, представлен в таблице 2.

Таблица 2.

Анамнез заболеваний матери в период беременности исследуемых детей.

Заболевания	Группы	n	%	Хи-квадрат	p	ОШ (ДИ)
БГ	Гипертиреоз	11	7,5	0		
	Контроль	0	0			
АИТ	Гипертиреоз	45	30,8	<0,001	***	8,2 (3,1-21,5)
	Контроль	5	5,2			
ДЗ	Гипертиреоз	12	8,2	0,36		1,4 (0,5-3,8)
	Контроль	6	6,2			
Ревматизм	Гипертиреоз	11	7,5	0,69		2,6 (0,7-9,4)
	Контроль	3	3,1			
Витилиго	Гипертиреоз	1	0,7	0		
	Контроль	0	0			
СД	Гипертиреоз	3	2,1	0		
	Контроль	0	0			
Ожирение	Гипертиреоз	16	11	0,03	*	3,9 (1,1-13,6)
	Контроль	3	3,1			
СПКЯ	Гипертиреоз	1	0,68	0		
	Контроль	0	0			
Анемия	Гипертиреоз	35	24	<0,001	***	5,8 (2,2-15,4)
	Контроль	5	5,2			

Примечание: БГ – болезнь Грейвса; АИТ – аутоиммунный тиреодит; ДЗ – диффузный зоб; СД – сахарный диабет; СПКЯ – синдром поликистозных яичников.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие аутоиммунного поражения ЩЖ у матери повышает риск развития гипертиреоза у ребенка в 7,5-8,2 раз (ОШ=8,2 (95% ДИ 3,1-21,5), p<0,001), тогда как эндемический зоб матери в период беременности и системные аутоиммунные заболевания (ОШ=2,6 (95% ДИ 0,7-9,4), p=0,69) не является достоверным провоцирующим фактором (ОШ=1,4 (95% ДИ 0,5-3,8), p=0,36). Кроме того, избыточный вес и ожирение (ОШ=3,9 (95% ДИ 1,1-13,6), p=0,03), а также анемия разной сте-

Таблица 3.

Корреляция анамнестических данных и тиреоидного статуса детей с гипертиреозом.

Анамнез		Возраст, лет	ТТГ	Т3св	Т4св	АТ-ТПО	АТ-рТТГ
Возраст при родах	r	0,04	-0,13	0,07	0,01	-0,03	0,11
	p	0,78	0,29	0,60	0,93	0,80	0,43
Беременность	r	0,32**	0,06	-0,03	-0,12	-0,15	0,08
	p	0,00	0,57	0,80	0,24	0,13	0,47
Роды	r	0,25**	-0,01	0,01	-0,01	-0,08	0,14
	p	0,01	0,89	0,94	0,93	0,41	0,19
Срок родов, нед	r	0,05	0,02	0,04	0,09	0,02	0,19
	p	0,61	0,82	0,71	0,41	0,84	0,09
Вес при рождении	r	-0,09	-0,04	-0,17	-0,13	-0,07	-0,04
	p	0,34	0,64	0,07	0,15	0,44	0,68
Длина при рождении	r	-0,06	0,02	-0,10	-0,08	-0,08	0,05
	p	0,50	0,86	0,29	0,37	0,44	0,61
Апгар на 1 мин	r	0,01	-0,04	-0,16	-0,09	-0,26*	0,02
	p	0,91	0,67	0,15	0,40	0,01	0,86
Апгар на 5 мин	r	0,01	-0,10	-0,19	-0,04	-0,23*	0,05
	p	0,94	0,31	0,07	0,73	0,03	0,64
Желтушный период	r	0,10	0,12	0,11	0,00	-0,10	-0,05
	p	0,34	0,25	0,35	1,00	0,37	0,64
Отпадение пуповины	r	0,04	-0,01	0,13	0,19	-0,05	0,16
	p	0,70	0,90	0,21	0,06	0,59	0,12

Примечание: p – сила достоверности, r – сила корреляции, \* - достоверная корреляция слабой силы, \*\* - достоверная корреляция средней силы.

пени тяжести беременных (ОШ=5,8 (95% ДИ 2,2-15,4), p<0,001) может повышать риск развития гипертиреоза у детей.

В тоже время, витилиго (0,7%), сахарный диабет 2 типа (2,1%), синдром поликистозных яичников (0,7%) диагностировались только у матерей, дети которых имели гипертиреоз.

С целью статистического изучения связи между перинатальными явлениями и развитием гипертиреоза у детей нами был высчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (таблица 3). Выявлена достоверная умеренная прямая сила корреляционной связи между паритетом матери и сроком развития гипертиреоза у детей (r=0,3, p=0,001). Уровни ТТГ, тиреоидных гормонов и АТ-рТТГ у детей с гипертиреозом не имели достоверную корреляционную связь с анамнезом жизни ребенка. Однако выявлена обратная корреляционная связь между АТ-ТПО у детей с гипертиреозом и оценкой по шкале Апгар у детей на 1-ой (r=-0,3, p=0,01) и 5-ой (r=-0,2, p=0,03) минутах жизни умеренной и слабой силы. Таким образом, можно предположить, что тиреоидный статус детей с гипертиреозом не зависит от



Рис. 1. Корреляционная связь уровня витамина D и возраста матери на момент родов.

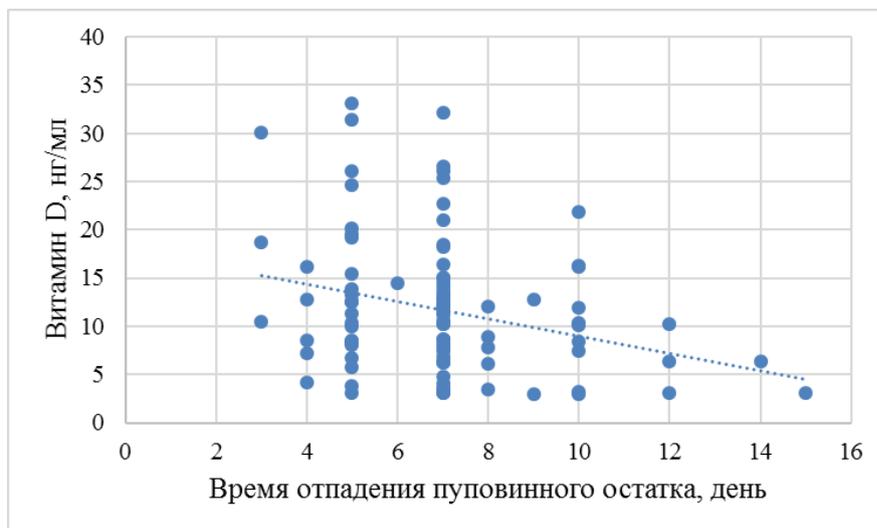


Рис. 2. Корреляционная связь уровня витамина D и времени отпадения пуповинного остатка.

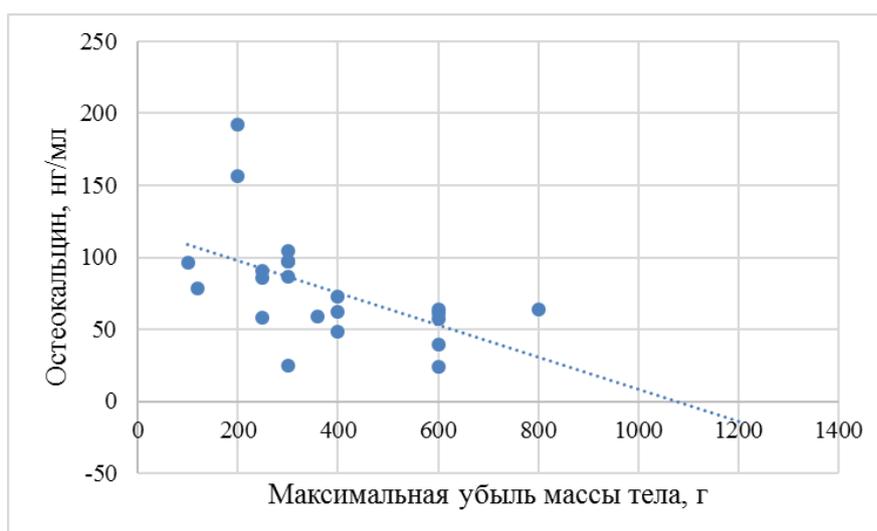


Рис. 3. Корреляционная связь уровня остеокальцина и максимальной убыли массы тела.

перинатального анамнеза, но общая аутоиммунная агрессия, возможна, будет превалировать у детей, рожденных с асфиксией.

Витамин D обладает плеiotропными эффектами, оказывая влияние не только на костный метаболизм, но и на иммунную и эндокринную систему [1]. Нами выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь уровня витамина D у детей и подростков с манифестным гипертиреозом и возрастом матери на момент рождения данного ребенка ( $r = -0,3^*$ ,  $p=0,01$ ) и сроком отпадения пуповинного остатка ( $r = -0,3^*$ ,  $p=0,005$ ), свидетельствующая о значимом влиянии перинатального периода на уровень витамина D у детей (рисунок 1, 2).

Как видно из рисунка 1, что возраст матери более 30-35 лет на момент родов ребенка, у которого развился гипертиреоз, сопровождался более низким уровнем витамина D в сыворотке крови у детей при развитии болезни.

На рисунке 2 видно, что чем позже отпадал пуповинный остаток, свидетельствующее о незрелости процессов общей адаптации в неонатальный период, тем ниже был уровень витамина D в сыворотке крови у детей на момент разгара гипертиреоза.

Также было выявлена значимая обратная корреляционная связь средней силы между максимальной убылью массы тела в период новорожденности и уровнем остеокальцина ( $r = -0,6^*$ ,  $p=0,002$ ) у детей с развившимся гипертиреозом (рисунок 3).

**Выводы:** возможными факторами, увеличивающими риск развития гипертиреоза у детей, проживающих в условиях йододефицита, являются следующие анамнестические показатели матери в период беременности: паттерн матери, наличие болезни Грейвса, ауто-

иммунного тиреоидита, избыточный вес и ожирение, анемия беременных, сахарный диабет 2 типа, витилиго и синдром поликистозных яичников, а также асфиксия при рождении. Возраст матери, срок отпадения пуповинного остатка, степень максимальной убыли массы тела в период новорожденности имеют достоверную корреляцию с уровнем витамина D и остеокальцина у детей с гипертиреозом. Полученные данные требуют проведения дальнейшего широкомасштабного многоцентрового исследования.

#### Использованная литература:

1. Захарова И.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Кипкеев Ш.О., Цуцаева А.Н., Ягупова А.В., Енина Е.А., Автандилян Л.Л., Атанесян Р.А., Дятлова А.А., Пономарёва М.Е., Карасёва А.А. Роль витамина D в формировании здоровья детей дошкольного возраста // Медицинский Совет. 2021. №(1). С.37-49. DOI 10.21518/2079-701X-2021-1-37-48.
2. М. М. Каримова Йод билан таъминланганлик ва йод танқислиги шароитида тугунли буқокнинг шакллари кўринишлари бўйича бажарилган жарроҳлик операциялар сони ва ҳажмининг динамик ўзгаришлари // Доктор ахборотномаси, № 1, 2019. С.57-61.
3. Киртбая А.Р., Ляпин В.М., Епифанцева А.А., Щеголев А.И., Балашова Е.Н., Голубцова Ю.М., Ионов О.В., Дегтярев Д.Н. Патоморфологические особенности поражений головного мозга в зависимости от гестационного возраста // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022. №10(1). С.16–22. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-1-16-22>
4. Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Бережная И.В., Коба Ю.В., Дятлова А.А. Хронические болезни взрослых запрограммированы в детском возрасте? // Медицинский Совет. 2022. №(6). С.138-143. DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-6-138-143
5. Степанов А.А., Яцык Г.В., Бомбардинова Е.П., Беляева И.А., Драгунас Т.Н. Функция эндокринных желез у новорожденных // Российский педиатрический журнал. 2007. №3. С.55-58.
6. Удовикова Н. А. Перинатальный анамнез девочек-подростков с первичной олигоменореей и особенности функции репродуктивной системы у их матерей // Перинатология и педиатрия имени академика Е.М. Лукьяновой. 2014. №3. С.101-104. ISSN 1992-5891.
7. Фадеев В., Перминова С., Назаренко Т., Ибрагимова М., Топалян С. Патология щитовидной железы и беременность // Врач. 2008. №5. С.11-16.
8. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Moleti M, Maggio Savasta L, De Dominicis at.al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. Thyroid. 2010. Vol.20(6). P.633-7. DOI: 10.1089/thy.2009.0323. PMID: 20470201.
9. Kentner A.C., Pittman Q.J. Minireview: early-life programming by inflammation of the neuroendocrine system. Endocrinology. 2010. Vol.151(10). P.4602-6. doi: 10.1210/en.2010-0583.
10. Muratova Sh. Changes in Bone Metabolism in Juvenile Hyperthyroidism. American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2021. Vol.11(6). P.482-9. DOI:10.5923/j.ajmms.20211106.05 <http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20211106.05.html>.
11. Muratova Sh., Alimov A., Azimova Sh. Influence of the mother's history during pregnancy on the development of hyperthyroidism in children living in conditions of iodine deficiency. 24th European Congress of Endocrinology 2022. 21 –24 May Milan, Italy. Endocrine Abstracts. 2022;81:EP997. DOI: 10.1530/endoabs.81.EP997.
12. Williamson S., Greene S. Incidence of Thyrotoxicosis in Childhood: a national population based study in the UK and Ireland. Clinical endocrinology. 2009. Vol.72. P.358-63. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x.