

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 618.33-02:[618.3-06:616.154:577.175.44]-008.64-07

Э. П. Касаткина¹, Л. Н. Самсонова¹, В. Н. Ивахненко¹, Г. В. Ибрагимова², А. В. Рябых², Л. Л. Науменко³, Ю. А. Евдокимова⁴**ГЕСТАЦИОННАЯ ГИПОТИРОКСИНЕМИЯ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПОТОМСТВА¹**Кафедры ¹эндокринологии детского и подросткового возраста, ²медицинской радиологии, ³педиатрии, ⁴акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последиplomного образования, Москва

С целью изучения влияния гестационной гипотироксинемии на нейроинтеллектуальный прогноз детей 1-го года жизни, проживающих в условиях промышленного мегаполиса с легким дефицитом йода, у 13 детей от матерей с корригированной препаратами тиреоидных гормонов гестационной гипотироксинемией I триместра и у 10 детей от матерей с нормальным уровнем свободного тироксина проводили оценку когнитивных функций в возрасте 6, 9 и 12 мес с использованием шкалы психического развития "Гном".

Результаты исследования показали, что материнский уровень свободного тироксина на ранних сроках (5–9-я неделя) беременности достоверно коррелирует с коэффициентом психического развития детей в возрасте 6, 9 и 12 мес, т. е. является одним из факторов, определяющих нервно-психическое развитие потомства. При этом ранняя (не позднее 9-й недели) коррекция гестационной гипотироксинемии препаратами левотироксина в средней суточной дозе не менее 1,2 мкг/кг улучшает нейроинтеллектуальный прогноз потомства, повышая коэффициент психического развития детей на 1-м году жизни до 92–97 баллов, что соответствует показателям развития ментальных функций детей от матерей с нормальным уровнем тироксина.

Ключевые слова: материнская гипотироксинемия, беременность, тиреоидные гормоны, нервно-психическое развитие, когнитивные функции, щитовидная железа.

To study the impact of gestational hypothyroxinemia on the neurointellectual prognosis in infants living in an industrial megapolis who had mild-to-moderate iodine deficiency, the authors used a "Gnome" mental development scale to assess cognitive function in 13 babies born to mothers who had first-trimester gestational hypothyroxinemia corrected with thyroid hormonal preparations and in 10 babies born to mothers who had normal free thyroxine levels when the babies were 6, 9, and 12 months old.

The study indicated that the maternal level of free thyroxine in early (at weeks 5-9) pregnancy significantly correlated with the mental development index of babies at the age of 6, 9, and 12 months, i.e. it is one of the determinants of offspring's nervous and mental development. Moreover, early (not later than 9 weeks of pregnancy) correction of gestational hypothyroxinemia with levothyroxine in a mean daily dose of at least 1.2 µg/kg improves the prognosis of progeny's neurointellectual prognosis, by increasing the mental development index up to 92-97 scores in babies in the first year of life, which are consistent with that in babies born to mothers having normal thyroxine levels.

Key words: maternal hypothyroxinemia, pregnancy, thyroid hormones, nervous and mental development, cognitive functions, thyroid.

Беременность с ранних сроков сопровождается повышенной потребностью в гормонах щитовидной железы (ЩЖ) [3, 7]. Это обусловлено, с одной стороны, высоким уровнем обменных процессов во время беременности, с другой — трансплацентарным транспортом от матери к плоду тиреоидных гормонов (ТГ), которые необходимы для процессов эмбриогенеза, созревания всех органов и систем и в первую очередь для формирования и созревания центральной нервной системы ребенка [2, 6, 8]. Одновременно во время беременности за счет увеличивающейся потребности и повышенной почечной экскреции снижается содержание в циркуляции йода — структурного компонента ТГ. Кроме того, природный дефицит йода и антропогенные струмогенные факторы способствуют снижению функциональных возможностей ЩЖ у беременной, что может проявиться гестационной гипотироксинемией [5, 7, 10]. Впервые термин "гипотироксинемия беременных" использовали В. Ман и соавт. [10] для обозначения сниженной функциональной активности ЩЖ без клинических и нередко даже без типичных биохимических признаков гипотиреоза. Единственным лабораторным признаком неблагополучия в ЩЖ такой женщины был

низкий уровень циркулирующего в крови свободного тироксина (fT₄) — ниже 10-го перцентиля здоровых беременных при нормальных значениях тиреотропного гормона (ТТГ). Следует отметить, что данные гормональные показатели не противоречат друг другу, а отражают возможные особенности тиреоидного статуса женщин во время беременности. На сегодняшний день хорошо известно, что дополнительная стимуляция ЩЖ в условиях как природного дефицита йода, так и повышенного расхода йода (пубертат, беременность) приводит к увеличению продукции свободного трийодтиронина (fT₃), который и определяет нормальный, а не повышенный уровень ТТГ даже при наличии достаточно низких значений fT₄.

Возможность наличия подобной гипотироксинемии у беременной и ее роль в нарушении формирования плода широко обсуждаются в литературе, в том числе и в нашей периодической печати [2, 9–11]. G. Monge de Escobar и соавт. [11] в своих исследованиях показали, что ключевым фактором нарушения психомоторного развития ребенка является именно материнская гипотироксинемия, т. е. низкий уровень fT₄. Связь материнской гипотироксинемии I триместра беременности с низкими показателями нервно-психического развития (PDI) подтверждает и работа V. Pop и соавт. [12].

¹Работа выполнена при поддержке компании "Nycomed".

На сегодняшний день наиболее дискуссионными вопросами тиреоидологии, имеющими важное социальное значение, являются не только и не столько необходимость своевременной верификации и лечения гестационной гипотироксинемии (это положение на сегодняшний день не вызывает спора), сколько формирование среди женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, групп риска по развитию гестационной гипотироксинемии и терапевтическая тактика при данном состоянии (назначение препаратов йода или ТГ).

Все вышесказанное и определило цель исследования: оценить тиреоидный статус беременных, проживающих в условиях промышленного мегаполиса с легким дефицитом йода, и роль материнского fT_4 в формировании когнитивных функций потомства.

Материалы и методы

В 2001—2003 гг. обследовано 59 пар: беременные, составившие специально отобранную выборку с критериями включения — наличие или отсутствие эндемического зоба (средний возраст $27,56 \pm 6,23$ года), в отделении патологии беременности родильного дома № 72 и их дети в возрасте 6, 9 и 12 мес, находящиеся в Тушинской детской городской больнице Москвы. Тиреоидный статус исследовали у 24 женщин в I триместре беременности, у 35 — впервые только в III триместре беременности ввиду первичного осмотра этих женщин эндокринологом только на этих сроках гестации. Всем беременным определяли в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на приборе "Roche Elecsys 1010" уровни ТТГ (референтные значения — 0,27—4,2 мЕд/л), fT_4 (референтные значения — 12,0—22,0 пмоль/л), fT_3 (референтные значения — 2,8—7,1 пмоль/л). Антитела к тиреоидной пероксидазе — АТ-ТПО (референтные значения — 0—30 МЕ/мл) исследовали иммуноферментным методом с помощью набора реактивов фирмы "Иммунотех" (Москва). Всем беременным проводили эхографию ЩЖ по традиционной методике на аппарате ACUSON128 X/P датчиком 7,5 МГц. Диффузный эндемический зоб (ДЭЗ) диагностировали при выявлении зоба (объем ЩЖ более 18 мл) средней эхогенности, мелкозернистой структуры тиреоидной ткани и при отсутствии повышения уровня АТ-ТПО в сыворотке крови, смешанный эндемический зоб (СЭЗ) — при выявлении тиромегалии и очаговой патологии диаметром до 10 мм на фоне неизменной тиреоидной ткани и при отсутствии повышения уровня АТ-ТПО в сыворотке крови. У всех детей оценивали данные перинатального анамнеза. В возрасте 6, 9 и 12 мес детей осматривал невропатолог. Для оценки когнитивных функций детей в возрасте 6, 9 и 12 мес использовали стандартизованную клинико-психологическую методику определения уровня нервно-психического развития с вычислением коэффициента психического развития (КПР) детей в возрасте до 3 лет "Гном" (Научный центр психического здоровья РАМН; Г. В. Козловская, А. В. Горюнова, Н. В. Римашевская), которая позволяет распределить об-

следованных детей по 3 группам психического здоровья: дети с КПР 90—110 баллов имеют нормальное нервно-психическое развитие; дети с КПР 80—89 баллов относятся к группе риска по задержке нервно-психического развития; дети с КПР ниже 80 баллов имеют задержку нервно-психического развития.

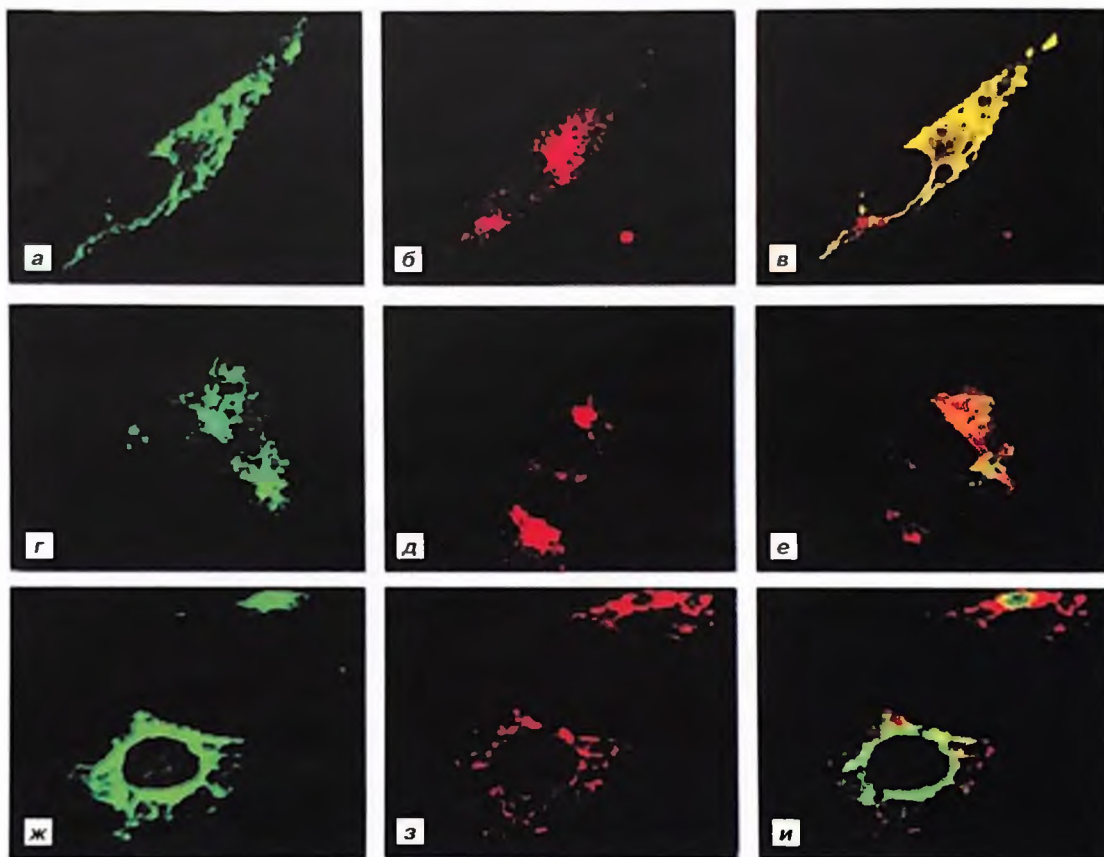
Результаты исследования обработаны с помощью программы BIOSTATISTIKA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill; перевод на русский язык — "Практика", 1998). Использовали критерий Фишера для сравнения относительных показателей, а также критерии Стьюдента и Манна—Уитни. Для оценки взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена с вычислением коэффициента корреляции (r). Данные в тексте представлены в виде $M \pm SD$ (M — средняя арифметическая; SD — среднеквадратическое отклонение) или Me (Me — медиана).

Результаты и их обсуждение

Анализ тиреоидного статуса беременных показал, что группа женщин, обследованных в I триместре беременности ($n = 24$), и группа женщин, обследованных впервые в III триместре беременности ($n = 35$), по распространенности (63 и 60% соответственно; $p = 1$), структуре (ДЭЗ/СЭЗ: 42%/21% и 46%/14% соответственно; $p = 0,709$) тиреоидной патологии и охвату йодной профилактикой (58 и 43% соответственно; $p = 0,295$) не различались. Гестационная гипотироксинемия I триместра беременности была диагностирована у 13 (среднее значение fT_4 $10,95 \pm 0,68$ пмоль/л, медиана ТТГ $1,25$ мЕд/л) из 24 женщин, явная гестационная гипотироксинемия III триместра беременности — у 17 (среднее значение fT_4 $10,78 \pm 1,31$ пмоль/л, медиана ТТГ $1,22$ мЕд/л) из 35 женщин. Таким образом, гестационная гипотироксинемия в нашей выборке у клинически и даже биохимически (при нормальном уровне ТТГ) эутиреоидных беременных, проживающих в условиях промышленного мегаполиса с легким природным дефицитом йода, встречалась с одинаковой частотой в I и III триместрах ($p = 0,792$). Однако обращает на себя внимание тот факт, что у беременных в III триместре значения fT_4 значительно ниже ($p = 0,024$), чем в I триместре. По-видимому, это можно объяснить, с одной стороны, верификацией тиреоидной патологии у беременных только на поздних сроках гестации и по этой причине отсутствием адекватной терапии, а с другой — имеет значение включение к III триместру дополнительных факторов, способствующих развитию гипотироксинемии (нарастание концентрации тироксинсвязывающего глобулина к III триместру беременности, трансплацентарный перенос йода и ТГ от матери к плоду и повышение активности плацентарной дейодиназы 3-го типа).

Анализ случаев ранней гестационной гипотироксинемии показал, что 5 из 13 женщин имели СЭЗ и получали препараты ТГ еще до беременности, развившаяся у них гестационная гипотироксинемия потребовала лишь коррекции дозы препарата. Из оставшихся 8 женщин к моменту верификации гестационной гипотироксинемии 5 беремен-

К ст. И. И. Дедова и соавт.



Анализ внутриклеточной локализации вольфрамина с использованием флюоресцентных антител [67].

Объяснения в тексте.

ных получали йодсодержащие препараты с профилактической целью в дозе 150—200 мкг/сут (4 женщины с ДЭЗ и 1 женщина без зоба) и 3 женщины с впервые верифицированным на этих сроках беременности ДЭЗ терапию не получали. Таким образом, у 1 женщины без зоба, получавшей пренатальную йодную профилактику, к моменту верификации гипотироксинемии еще не включились компенсаторно-приспособительные механизмы в виде формирования зоба, направленные на поддержание стойкого эутиреоза во время беременности. У остальных 7 женщин с зобом на фоне высокой потребности в ТГ во время беременности даже сформировавшийся зоб не позволил предупредить развитие гипотироксинемии.

Следует отметить, что в данном случае в генезе гестационной гипотироксинемии наряду с дефицитом йода можно обсуждать участие и антропогенных струмогенных факторов внешней среды, так как Москва является не только регионом с доказанным легким дефицитом йода, но в первую очередь промышленным мегаполисом, в котором ведущим фактором окружающей среды, оказывающим неблагоприятное влияние на здоровье населения, является загрязненный атмосферный воздух.

Содержание оксида углерода в атмосферном воздухе превышает ПДК (Государственный доклад о состоянии окружающей среды Москвы 1999, 2000 гг.). На сегодняшний день доказано, что повышенная концентрация оксида углерода в атмосферном воздухе как при дефиците йода, так и при его достаточном содержании в пищевом рационе дает струмогенный эффект посредством блокады ключевых ферментов биосинтеза ТГ. Все это дает основание полагать, что в таком промышленном мегаполисе, как Москва, оксид углерода может принимать участие в формировании гестационной гипотироксинемии, снижая эффективность использования йодсодержащих препаратов во время беременности [1, 4].

Как природный дефицит йода, так и антитиреоидный эффект антропогенных струмогенных факторов внешней среды в отсутствие адекватной терапевтической коррекции через пренатальную гипотироксинемию сначала у беременной, а затем и у плода может приводить к нарушению ментальных функций у потомства и, следовательно, снизить интеллектуальный потенциал населения, проживающего не только в йоддефицитных, но и в экологически неблагополучных регионах.

Роль материнского fT_4 на ранних сроках беременности в формировании интеллекта будущего потомства подтверждается и данными нашего исследования.

Так, в ходе наших исследований при проведении корреляционного анализа получена сильная прямая связь только между уровнем материнского fT_4 на 5—9-й неделе беременности и КПР детей в возрасте 6 мес ($r = 0,684$; $p = 0,020$), 9 мес ($r = 0,629$; $p = 0,038$) и 12 мес ($r = 0,708$; $p = 0,014$). В то же время не прослеживалось связи между уровнем материнского fT_4 на 33—40-й неделе беременности и КПР детей в возрасте 6 мес ($r = 0,477$; $p = 0,138$), а также между уровнем материнского ТТГ на 5—9-й неделе беременности и КПР детей в

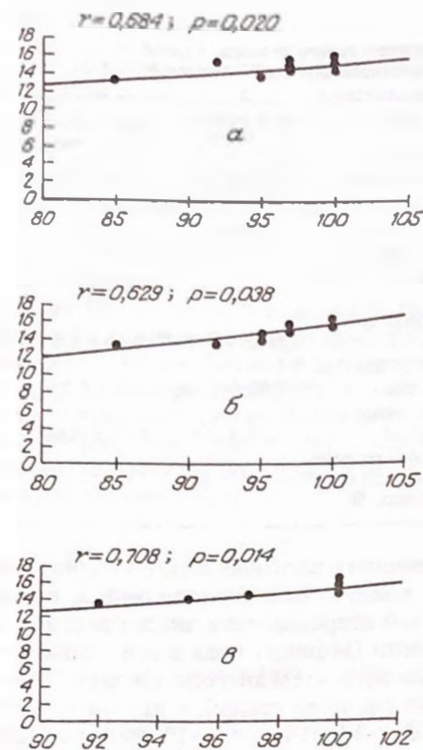


Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь уровня материнского fT_4 на 5—9-й неделе беременности и КПР детей в возрасте 6 (а), 9 (б) и 12 (г) мес.

По осям ординат — уровень fT_4 (в пмоль/л); по осям абсцисс — КПР (в баллах).

возрасте 6 мес ($r = -0,4321$; $p = 0,2124$) и между уровнем материнского fT_4 и КПР детей в возрасте 6 мес ($r = 0,2057$; $p = 0,5686$) (рис. 1).

Таким образом, результаты исследования еще раз подтверждают, что именно уровень материнского fT_4 на ранних сроках (5—9-я неделя) беременности является одним из определяющих факторов формирования интеллекта будущего потомства.

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что выявленная на ранних сроках беременности гипотироксинемия требует терапевтической коррекции.

Учитывая исключительную важность нормального уровня материнского fT_4 в I триместре беременности для формирования и созревания центральной нервной системы будущего ребенка и необходимость быстрой и эффективной коррекции гестационной гипотироксинемии, в нашем исследовании всем беременным, имеющим в I триместре низкий уровень fT_4 (среднее значение $10,95 \pm 0,68$ пмоль/л) при нормальном уровне ТТГ, начиная с 5—9-й недели беременности, назначали препараты ТГ в среднесуточной дозе 1,2 мкг на 1 кг массы тела, что привело к нормализации уровня материнского fT_4 (среднее значение $14,16 \pm 1,17$ пмоль/л; $p < 0,001$).

Целесообразность назначения препаратов ТГ беременным с гестационной гипотироксинемией (низкий уровень fT_4 при нормальном уровне ТТГ),

Таблица 1

Течение перинатального периода у детей от матерей с корригированной гипотироксинемией I триместра

Показатель	Дети от матерей с корригированной гипотироксинемией (n = 13)	Дети от матерей с нормальным уровнем fT ₄ (n = 10)	p
Отягощенное течение беременности, %	38	40	1
Отягощенное течение родов, %	23	30	1
Гестационный возраст, нед	39,58 ± 1,51	39,67 ± 0,86	0,868
Оценка по шкале Апгар I', баллы	7,82 ± 0,40	7,9 ± 0,32	0,611
Оценка по шкале Апгар 5', баллы	8,64 ± 0,51	8,78 ± 0,44	0,497
Осложненное течение раннего неонатального периода, %	36	30	1

проживающих в регионах легкого йодного дефицита, но экологически неблагополучных, определяется, с одной стороны, смешанным генезом гипотироксинемии (дефицит йода в сочетании с антитиреоидным эффектом антропогенных струмогенных факторов внешней среды), с другой — возможностью быстрой (в течение 7—10 дней) нормализации уровня fT₄, что, бесспорно, имеет значение для прогноза развития ментальных функций потомства.

В свою очередь терапия препаратами ТГ ранней материнской гипотироксинемии определила необходимость оценить прогноз развития ментальных функций у потомства женщин этой группы.

С этой целью проведен анализ перинатального анамнеза и психоневрологического статуса у 13 детей от матерей с корригированной препаратами ТГ гипотироксинемией I триместра и у 10 детей от ма-

терей с нормальным уровнем fT₄ на протяжении всей беременности.

Анализ перинатального периода показал, что исследуемые группы были паритетны по течению пре-, интра- и раннего неонатального периодов (табл. 1).

Анализ неврологического статуса выявил, что у 3 (23%) детей от матерей с корригированной препаратами ТГ гестационной гипотироксинемией и у 1 (10%) ребенка из контрольной группы имела место перинатальная энцефалопатия гипоксическо-ишемического генеза (p = 0,604). Таким образом, по частоте перинатальной энцефалопатии группа детей от матерей с корригированной препаратами ТГ гипотироксинемией не отличалась от группы детей от матерей с нормальным уровнем fT₄ на протяжении всей беременности.

Анализ развития когнитивных функций детей показал, что во всех анализируемых возрастах по средним КПР и показателям развития нервно-психических функций дети от матерей с корригированной препаратами ТГ гипотироксинемией I триместра беременности и дети от матерей с нормальным уровнем fT₄ не различались (табл. 2). К тому же по количеству детей с нормальным нервно-психическим развитием во всех анализируемых возрастах группы детей (6 мес — 54%, 9 мес — 77%, 12 мес — 92%) от матерей с корригированной препаратами ТГ гипотироксинемией I триместра беременности и детей (6 мес — 70%, 9 мес — 80%, 12 мес — 90%) от матерей с нормальным уровнем fT₄ не различались (рис. 2).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют об актуальности проблемы гестационной гипотироксинемии у беременных, проживающих в промышленном мегаполисе с легким дефицитом йода, и целесообразности коррекции препаратами ТГ гестационной гипотироксинемии на стадии клинического эутиреоза.

Таблица 2

Сравнительный анализ в возрасте 6, 9 и 12 мес КПР и развития 5 основных нервно-психических функций от матерей с корригированной гипотироксинемией I триместра (M ± SD)

Возраст детей, мес	Показатель, баллы	Дети от матерей с корригированной гипотироксинемией (n = 13)	Дети от матерей с нормальным уровнем fT ₄ (n = 10)	p
6	КПР	92,8 ± 6,79	94,81 ± 6,37	0,465
	Сенсорные функции	20	20	1
	Моторные функции	16,09 ± 4,37	18,18 ± 2,52	0,193
	Эмоционально-волевые функции	20	20	20
	Познавательные функции	17,27 ± 3,13	17,55 ± 2,73	0,825
9	Поведенческие функции	20	20	1
	КПР	93,4 ± 6,41	95,54 ± 6,15	0,415
	Сенсорные функции	20	20	1
	Моторные функции	16,36 ± 4,52	17,73 ± 4,10	0,462
	Эмоционально-волевые функции	20	20	20
12	Познавательные функции	17,91 ± 2,47	18,27 ± 2,10	0,703
	Поведенческие функции	20	20	1
	КПР	97,4 ± 4,54	97,82 ± 3,31	0,801
	Сенсорные функции	20	20	1
	Моторные функции	17,27 ± 3,43	19,09 ± 2,02	0,152
	Эмоционально-волевые функции	20	20	20
	Познавательные функции	18,91 ± 1,51	18,73 ± 1,85	0,800
	Поведенческие функции	20	20	1

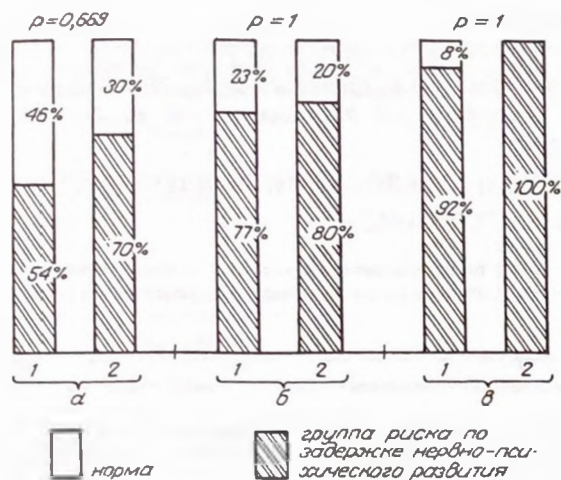


Рис. 2. Распределение детей и матерей с корригированной гипотироксинемией по группам нервно-психического здоровья в возрасте 6 (а), 9 (б) и 12 (в) мес.

1 — дети от матерей с корригированной препаратами ТГ гипотироксинемией, 2 — дети от матерей с нормальным уровнем T_4 .

Резюмируя, следует еще раз подчеркнуть, то актуальность данной проблемы определяется тем, что, с одной стороны, большинство регионов России являются не только йоддефицитными, но и экологически загрязненными, т. е. имеют дополнительные (антропогенные струмогены) факторы риска развития гестационной гипотироксинемии, с другой — негативным влиянием гестационной гипотироксинемии на формирование ментальных функций у потомства, что может снижать интеллектуальный потенциал населения в подобных регионах и, следовательно, в конечном итоге ухудшать прогноз экономического развития общества. Все вышеизложенное определяет необходимость не только своевременной верификации и коррекции гестационной гипотироксинемии препаратами ТГ, но в первую очередь разработки и внедрения мероприятий по ее профилактике. С целью профилактики гестационной гипотироксинемии следует предусмотреть не только индивидуальную йодную профилактику и скрининг тиреопатий у женщин репродуктивного возраста и беременных, но и разработку конкретных мероприятий в рамках региональных экологических программ, направленных на выявление и снижение уровня антропогенных струмогенных факторов внешней среды.

Выводы

1. В условиях промышленного мегаполиса с легким дефицитом йода имеет место угроза развития гестационной гипотироксинемии, начиная с I триместра беременности.

2. Материнский уровень T_4 на ранних сроках (5–9-я неделя) беременности достоверно коррелирует с КПР детей в возрасте 6, 9 и 12 мес, т. е. является одним из факторов, определяющих нервно-психическое развитие потомства.

3. Ранняя (не позднее 9-й недели) коррекция гестационной гипотироксинемии препаратами левотироксина в средней суточной дозе не менее 1,2 мкг/кг улучшает нейроинтеллектуальный прогноз потомства, повышая КПР детей на I-м году жизни до 92–97 баллов, что соответствует показателям развития ментальных функций детей от матерей с нормальным уровнем T_4 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайтан Э. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Браверманна; пер. с англ. — М., 2000. — С. 359–377.
2. Касаткина Э. П. // Лечащий врач. — 2003. — № 2. — С. 24–28.
3. Фадеев В. В., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А. // Клин. тиреолог. — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 17–32.
4. Чупрун В. Ф. Гигиеническая оценка роли оксида углерода и генетических факторов в этиологии эндемического зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1984.
5. Delange F. // Proc. Nutr. Soc. — 2000. — Vol. 59, N 1. — P. 75–79.
6. Glinioer D., Delange F. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 871–887.
7. Glinioer D. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 5. — P. 471–481.
8. Glinioer D. // Horm. Res. — 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 109–114.
9. Klein R. Z., Sargent J. D., Larsen P. R. et al. // J. Med. Screen. — 2001. — Vol. 8, N 1. — P. 18–20.
10. Man B. E. // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. — 1972. — Vol. 3. — P. 203–225.
11. Morreale de Escobar G., Obregyn M. J., Escobar del Rey F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 11. — P. 3975–3977.
12. Pop V. J., Kuijpest J. L., Baar A. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50, N 2. — P. 149–155.

Поступила 17.09.04