

На правах рукописи

Перетягина Наталья Романовна

**ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕВОЧЕК
ПРЕ- И ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА:
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Туровина Елена Фаридовна

Официальные оппоненты:

Латыпова Лилия Фуатовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Шашель Виктория Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 1, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» мая 2021 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета www.usma.ru, а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

д. м. н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Современные исследования констатируют нарастающее ухудшение показателей здоровья у подрастающего поколения, особенно в 15-17 лет (А.А. Баранов с соавт., 2014; О.А. Игнатова с соавт., 2016; Л.С. Намазова-Баранова с соавт., 2017). Анатомо-физиологические особенности подросткового периода определяют риск развития элементзависимых заболеваний. Дефицит железа (ДЖ) является распространенной формой недостаточности микронутриентов (GBD, 2015; M. Akbari et al., 2017) и причиной железодефицитной анемии (ЖДА) (WHO, 2011; WHO/NHD, 2013), оказывающей значимое воздействие на развитие детей (Румянцев А.Г., Захарова И.Н., 2015; A. Allen et al., 2017; M. Akbari et al., 2017; Osendarp S. et al., 2012; Shuxiang LI et al., 2016).

У детей с ЖДА нарушения обмена железа сопровождаются отклонениями функции щитовидной железы (ЩЖ) и тиреотропной функции гипофиза (М.В. Zimmermann, 2002; А.А. Ахлямова, 2007; Shuxiang L.I. et al., 2016; М.А. Hosny El-Masry, 2018). Оказывая влияние на регуляторные механизмы ЩЖ, а также периферический метаболизм и экскрецию гормонов, ДЖ выступает в роли зобогенного фактора (А.М. Ermans, М. Camus, 1972; F. Azizi, 2002; М.Н. Dabbaghmanesh, 2008). М.В. Zimmerman отметил, что высокая распространенность ЖДА среди детей в зонах эндемического зоба (ЭЗ) может снизить эффективность йодной профилактики (М.В. Zimmerman, 2006).

Имеются научные сведения, что ДЖ увеличивает вероятность репродуктивных нарушений и способен оказать влияние на овариальный резерв девочек в подростковом возрасте, ухудшая прогноз состоятельности репродуктивной функции (Г.В. Масликова с соавт., 2014; М.Г. Салий, 2013; Самыкина О.В, 2013; С. Oroz, 2013). Поэтому проблема ЖДС является актуальной, особенно в период становления репродуктивной функции, для которого закономерен наибольший гормональный дисбаланс (О.В. Булавенко, 2013; А.Г. Румянцев с соавт., 2015), что обосновывает необходимость раннего выявления преморбидной стадии ДЖ с целью своевременной коррекции.

На территории Тюменской области проведены исследования, посвященные проблеме профилактики ДЖ (Г.В. Шарухо, 2011; Г.В. Шарухо с соавт., 2014; Т.А. Ербактанова, 2014). Актуальность изучения данной проблемы состоит в комплексной оценке взаимосвязи гипофизарно-тиреоидной и репродуктивной системы с показателями эритропоеза и феррокинетики и оценке эффективности групповой профилактики ЖДС у девочек подросткового возраста.

Цель исследования

На основании клиничко-лабораторных данных оценить влияние ДЖ на гипофизарно-тиреоидную и репродуктивную систему, оптимизировать методы профилактики нарушений здоровья девочек пубертатного возраста.

Задачи исследования

1. Установить особенности анамнеза, клинической картины и лабораторных показателей ЖДС у девочек пре- и пубертатного возраста.

2. Провести клинико-лабораторную оценку йодной обеспеченности и тиреоидного статуса девочек пре- и пубертатного возраста в зависимости от наличия ЖДС.
3. Определить структурно-функциональные особенности репродуктивной системы в зависимости от наличия ЖДС у девочек пубертатного возраста.
4. Выявить наличие взаимосвязи тиреоидной и репродуктивной системы в условиях ЖДС.
5. Оптимизировать методы групповой профилактики ЖДС у девочек пубертатного возраста.

Научная новизна

На основании особенностей анамнеза, клинической картины и лабораторных показателей установлены предикторы и клинико-анамнестические модели развития ДЖ в зависимости от возрастного периода. Так, предикторами формирования ЖДС в возрастной группе 7-11 лет являются: сниженная резистентность, ЙДС, заболевания органов пищеварения, отягощенный по анемии антенатальный анамнез (Лямбда Уилкса=0,43; $p<0,001$). В возрасте 12-14 лет в модели предикторов формирования ЖДС значимыми явились: диеты для снижения массы тела, дефицит массы тела, заболевания органов пищеварения, занятия в спортивных секциях (Лямбда Уилкса=0,43; $p<0,001$). В группе детей 15-17 лет в модели определились следующие значимые предикторы: диеты для снижения массы тела, гиперменорея, занятия в спортивных секциях, дефицит массы тела, (Лямбда Уилкса=0,55; $p<0,001$). Установлено, что при ЖДС у девочек пре- и пубертатного возраста снижение уровня СФ менее 15 нг/мл увеличивает вероятность формирования ЭЗ (OR=10,0 [1,3;79,0]) и наличия йодного дефицита (OR=1,8 [1,2-3,2]).

Выявлены особенности взаимосвязи гипофизарно-тиреоидной системы с показателями обмена железа. При ЛДЖ определяется ассоциативная связь уровня титра А-ТПО и СЖ ($r=-0,43$; $p=0,002$), уровня ТТГ и СФ ($r=-0,36$; $p=0,02$) и на уровне рецепторного аппарата между ТТГ и sTfr ($r=0,67$; $p=0,000$).

Показана ассоциация между показателями функционирования гипофизарно-тиреоидной и репродуктивной системы только в условиях ЖДС – между уровнем ТТГ и ЛГ ($r=-0,45$; $p=0,022$) и между уровнем сТ4 и АМГ ($r=0,61$; $p=0,001$), связь между объемом ЩЖ и уровнем АМГ ($r=-0,36$; $p=0,014$), а также сТ4 и уровнем ЛГ ($r=0,34$; $p=0,038$).

Доказана эффективность вторичной профилактики ЖДС методом саплементации в течение 8 недель препаратом железа ГПК-Fe³⁺ в группе девочек пубертатного возраста в виде снижения частоты ЛДЖ ($\chi^2=12,07$; $p=0,005$), частоты ЭЗ ($\chi^2=29,6$; $p=0,001$), увеличения показателя овариального резерва ($p=0,03$).

Практическая значимость работы и внедрение результатов

Важное практическое значение в группе девочек пре- и пубертатного возраста имеют установленные модели предикторов развития ЖДС в зависимости от возрастного периода. Это позволит расширить возможность диагностики и повысить эффективность ранней профилактики ЖДС. Разработан алгоритм профилактики ЖДС у девочек пубертатного возраста.

Предложенный алгоритм профилактики ЖДС методом саплементации позволит обеспечить профилактику доклинических нарушений в гипофизарно-тиреоидной системе, а также предотвратить дефицит овариального резерва у девочек пубертатного возраста.

Результаты исследования внедрены в работу ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №17» г. Тюмени, используются в учебно-педагогическом процессе кафедры медицинской профилактики и реабилитации Института непрерывного профессионального развития, кафедры педиатрии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Значимость факторов риска ЖДС меняется в зависимости от возрастного периода. Предикторами формирования ЖДС в возрастной группе 7-11 лет является сниженная резистентность, наличие ЙДС, заболевания органов пищеварения, беременность и роды на фоне ЖДА (Лямбда Уилкса=0,43; $p < 0,001$). В возрасте 12-14 лет имеют значение диеты для снижения массы тела, дефицит массы тела, заболевания органов пищеварения, занятия в спортивных секциях (Лямбда Уилкса=0,43; $p < 0,001$). В группе детей 15-17 лет в модели определены следующие значимые предикторы: диеты для снижения массы тела, гиперменорея, занятия в спортивных секциях, дефицит массы тела (Лямбда Уилкса=0,549; $p < 0,001$).
2. При ЖДС у девочек пре- и пубертатного возраста именно снижение уровня СФ менее 15 нг/мл увеличивает вероятность увеличения объема ЩЖ (OR=10,0 [1,3;79,0]) и наличия йодного дефицита (OR=1,8 [1,2-3,2]).
3. Сильных прямых зависимостей репродуктивных нарушений в группе девочек с ЛДЖ не определено. У девочек в группе с ЖДА определяются отрицательные корреляции на фоне снижения уровня эстрадиола в обе фазы менструального цикла при увеличении прогестерона, что сопровождается нарушением менструального цикла.
4. Метод саплементации препаратом ГПК-Fe³⁺ 2,5 мг/кг массы тела в течение 8 недель эффективен в отношении снижения частоты ЛДЖ ($\chi^2=29,6$; $p=0,001$) и профилактики манифестации ЖДА, что сопровождается снижением частоты ЭЗ ($\chi^2 29,6$; $p=0,001$), увеличением показателя овариального резерва ($p=0,03$).

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Материалы диссертации представлены и одобрены на IV Региональном научном форуме «Мать и дитя» (Екатеринбург, 28-30 июня 2010 г.), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство. Урал – 2010» (Тюмень, 26-28 октября 2010 г.), X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2011 г.), V Международной конференции молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Москва, май 2011 г.), International Academic and Research Conference (University Place, University

of Manchester, United Kingdom, August 2011), научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Казань, 20-22 сентября 2011 г.), XVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 24-27 февраля 2012 г.), VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 27-31 мая 2012 г.), XXII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва 6-10 апреля 2015 г.), Международной научно-практической конференции «Эволюция современной науки» (Уфа, 15 июня 2015 г.), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2-5 марта 2016 г.), X международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» (North Charleston USA, 26-27 декабря 2016 г.), XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 10-13 апреля 2017 г.), IX терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (Тюмень, 29-30 ноября 2017 г.), научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды» (Нижний Новгород, 21-28 марта 2018 г.), 52-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (Тюмень, 12 апреля, 2018 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав с выводами, заключения и практических рекомендаций. Она изложена на 155 страницах компьютерного текста, включает 23 рисунка, 48 таблиц, 3 приложения и содержит список литературы из 225 наименований, среди которых 113 отечественных и 112 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования и динамического наблюдения детей и девочек в возрасте от 7 лет до 17 лет 11 месяцев и 29 дней г. Тюмени с целью оценки распространенности частоты ЙДС и ДЖ, оценки влияния дисмикрэлементозов йода и железа на структурно-функциональное состояние ЩЖ и репродуктивную систему в данной популяции при поддержке гранта Президента РФ «МД-4781.2010.7».

Работа проведена на базе Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России (ректор-академик РАН И.В. Медведева). Протокол исследования одобрен Комитетом по Этике ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России (протокол №37 от 27.04.2010), Комитетом по Этике ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (протокол № 77 от 18.11.2017). Исследование проводилось поэтапно, согласно разработанному дизайну (табл.1).

Методы исследования

1. Клинические методы исследования: сбор анамнеза, физикальный осмотр. Определяли биологическую зрелость и гармоничность морфофункционального статуса. При изучении анамнеза использовался

анкетно-опросный метод исследования. Физическое развитие и его гармоничность оценивалось по международным стандартам ВОЗ с использованием программы и ANTHROPLUS 1.0.4.

2. Оценка полового развития проведена на основании последовательности появления и степени выраженности вторичных половых признаков, сопоставленных со стандартами Tanner (1985).
3. Оценка менструальной функции проведена на основании возраста (число лет, без учета месяца) наступления менархе, регулярность менструаций, продолжительность цикла, длительность кровяных выделений (число дней), интенсивность (обильность) менструальных выделений, болезненность менструаций.
4. Пальпаторное определение размеров ЩЖ с использованием классификации ВОЗ, 2001 (ICCIDD/UNICEF/WHO, 2001).
5. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ (УЗИ-сканера 200 PieMedical с датчиком 7,5 МГц).
6. Определение уровня экскреции йода с мочой с определением медианы йодурии (МЙУ) (лаборатории клинической биохимии ГУ ЭНЦ РАМН г. Москвы).
7. Клинический анализ крови (автоматический гематологический анализатора МЕК-6400 J/K (Nihon Kohden Corporation, Корея).
8. Определение уровня сывороточного железа (СЖ), сывороточного ферритина (СФ) и растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) (ВОЗ, 2004) (анализатора ChemWell Combo (Awarness Thechnology, США).
9. Определение тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина свободного (сТ4), титра антител к тиреоидной пероксидазе (А-ТПО).
10. Определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), прогестерона и эстрадиола (оценка по данным Вихляевой Е.М.)
11. Определение антимюллера гормона (АМГ) методом ИФА в сыворотке крови.
12. УЗИ органов малого таза (УЗИ-сканер Siemens Diagnostic Ultrasound System Acuson Cypress).
13. Оценка показателя интеллектуального развития (IQ) (методика ТИП).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа STATISTICA 8.0, SPSS Statistic 23. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel 7.0. Для анализа качественных признаков применялся хи-квадрат (χ^2), двусторонний критерий Фишера. Для сравнения количественных данных при их нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – U-критерий Манна-Уитни. При сравнении более двух независимых групп – критерий Краскела-Уоллиса (KW-H). Критерий Вилкоксона (W) использован для сравнения двух зависимых групп по одному признаку с непараметрическим характером распределения, t-критерий Стьюдента в случае параметрического распределения данных. Различия между зависимыми группами по бинарным признакам оценивались с использованием критерия χ^2

Мак-Немара. Расчет отношения шансов (OR) осуществлялся на основе таблиц сопряженности и его 95% доверительного интервала (ДИ), а для оценки влияния совокупности факторов использовалась бинарная логистическая регрессия. Для определения факторов, имеющих прогностическую значимость, для ранней диагностики ЖДС был использован обобщенный дискриминантный анализ с вычислением Лямбды Уилкса. Диагностическая ценность модели определялась с помощью вычисления специфичности, чувствительности и предсказывающей точности. Для определения чувствительности и специфичности методов использовался ROC-анализ. Анализ зависимостей определялся с помощью линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1 – Этапы исследования

Этап, №	Год	Содержание	Количество детей (n)
I	2010	Оценка йодной обеспеченности, частоты зоба, частоты и выраженности железодефицитных состояний.	Девочки препубертатного возраста (n=118), девочки-подростки (n=304)
II	2010	Оценка влияния железодефицитных состояний на структурно-функциональный статус щитовидной железы и репродуктивной системы. Комплексное лабораторно-инструментальное обследование.	Девочки-подростки (n=280)
III	2011	Наблюдение за группой девочек подростков, групповое профилактическое вмешательство. Оценка эффективности метода саплементации в группе ЛДЖ и сравнение с группой контроля.	Девочки-подростки (n=136)
IV	2017	Оценка распространенности ЖДС в группе девочек-подростков.	Девочки-подростки (n=94)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности анамнеза, клинической картины и лабораторных показателей железодефицитных состояний у девочек пре- и пубертатного возраста

На 1 этапе было проведено изучение частоты распространенности и выраженности ЖДС. В возрастной группе от 7 до 11 лет выявлен ЛДЖ в 20,3% (n=24), а ЖДА легкой степени у 2,5% (n=3) детей. ЖДС в группе девочек от 12 до 14 лет представлены ЛДЖ у 22,1% (n=25), ЖДА в 7,1% (n=8). Удельный вес ЛДЖ в возрастной группе девочек от 15 до 17 лет составил 30,9% (n=59), ЖДА определена в 8,4% (n=16), из них 7,3% (n=14) – легкой степени, и усугубляется до анемии средней степени тяжести у 1,1% (n=2). На рисунке 1 показано, что по мере взросления уменьшается доля девочек без ЖД (рис. 1).

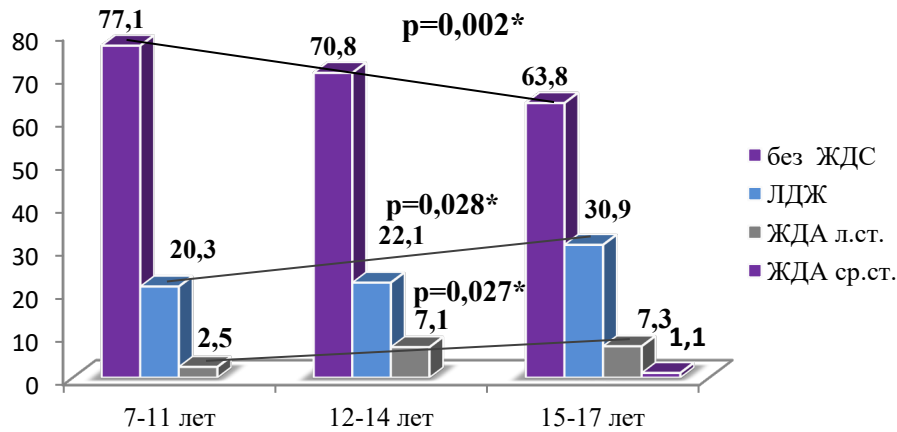


Рисунок 1. Структура ЖДС в группе детей от 7 до 17 лет (%)

При изучении питания использовался анкетно-опросный метод исследования. В процессе анкетирования проведена оценка моделей питания - употребления основных продуктов питания, а также сведения об условиях приема пищи, опыта применения диет для снижения массы тела.

Установлено, что дети раннего школьного возраста с ЖДА питаются преимущественно в домашних условиях в 66,7% (n=3). В возрасте от 12 до 14 лет и 15-17 лет, девочки питаются преимущественно вне дома (школа, места общественного питания) в 62,5% в обеих группах (n=5 и n=10 соответственно). Девочки с ЛДЖ в возрастных группах 12-14 лет, 15-17 лет реже принимают витамины (p=0,04 и p=0,001 соответственно), в сравнении с группой девочек младшего школьного возраста, которые овощи и фрукты употребляют 2-3 раза в неделю (p=0,021 и p=0,022 соответственно). Реже употребляют мясо и мясопродукты, мучные изделия и фастфуд в группе респонденток 15-17 лет (p=0,029 и p=0,04 соответственно).

Участницы исследования с ЛДЖ всех возрастных групп питаются преимущественно в школе – 70%, 72% и 59,3% соответственно. Установлено, что девочки с ЛДЖ в возрасте от 12 до 14 лет достоверно чаще прибегают к снижению массы тела при помощи диет (p=0,022).

В возрастной категории 15-17 лет девочки без ЖДС предпочитают употреблять овощи и фрукты (p=0,004), а не мясопродукты (p=0,000). Наоборот, девочки-подростки в 12-14 лет едят мясо чаще (p=0,005).

Было установлено, что 14,2% (n=60) детей имеют отягощенный анамнез по заболеваниям органов пищеварения (K02, K29.7, K29.9, K82.8), органов дыхания (J35, J30, J40), мочеполовой системы (N30.1, N12, N91-N94), глаза и его придаточного аппарата (H52.0, H52.1), нервной системы (G90), болезнями крови и кроветворения (D90), кожи и подкожной клетчатки (L20, L50), эндокринной системы (E01, E04.0, E34, E66, E30), органов кровообращения (Q21.1, I34.1), костно-мышечной системы (M21, M41). Более трёх острых респираторных заболеваний в год отметили 6,1% (n=24) детей.

По итогам анкетирования выявлено, что 28,8% (n=34) детей в возрасте от 7 до 11 лет предъявляли жалобы на головные боли 35,2% (n=12), утомляемость 38,2%

(n=13), трудности пробуждения 5,9% (n=2), слабость при выполнении привычной работы по дому 8,8% (n=3), избирательный аппетит 11,8% (n=4).

В старшем школьном возрасте – от 12 до 17 лет – каждая третья девочка предъявляла жалобы на сухость кожных покровов 34,2%(n=96), сухость и ломкость волос 26,4% (n=74), ломкость ногтей 19,6% (n=55), снижение толерантности к нагрузкам 12,5% (n=35), боли в мышцах конечностей в покое 9,3% (n=26), головокружения при изменении положения тела 8,9% (n=25), избирательный аппетит 11,4% (n=32). Указанные жалобы укладывались в рамки сидеропенического синдрома. Кроме того, при анализе менструальной функции было установлено, что 5,1 % (n=20) девочек предъявили жалобы на обильные, болезненные – 3,9% (n=12), длительные -1,6% (n=5), редкие -5,2 % (n=18) менструации.

При оценке антенатального анамнеза установлено, что в 20,3% (n=79) случаев беременность и роды протекали на фоне ЖДА.

Проводить досуг в спортивных и танцевальных секциях (восточных единоборств, волейбол, футбол, гимнастика, хореография, плавание) предпочитали 17,7% детей (n=20) в возрасте от 7 до 11 лет, и 11,1% (n=31) в возрасте от 12 до 17 лет.

Между группами детей и подростков достоверных различий по количеству участников, имеющих нормальное физическое развитие, нет. Установлено, что по мере взросления увеличивается количество девочек с отставанием физического развития от паспортного возраста по половому развитию ($p=0,000$) и с дисгармоничным (или резко дисгармоничным) морфофункциональным статусом за счет дефицита массы тела ($p < 0,001$).

При проведении дискриминантного анализа в группе девочек 7-11 лет в модель предикторов ДЖ вошли следующие переменные: наличие ЙДС, заболевания органов пищеварения, сниженная резистентность, отягощенный антенатальный анамнез по ЖДА (рис.2), Лямбда Уилкса=0,43; $p<0,001$ с коэффициентом канонической корреляции 0,75. Правильно классифицируется 92,6% всех наблюдений, Sp – 98,6%, Se – 71,4%.

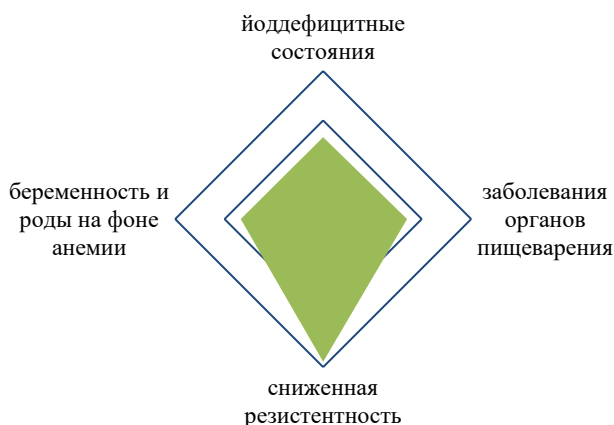


Рисунок 2. Предикторы ЖДС в группе девочек раннего школьного возраста

Наибольший вклад в формирование ЖДС в возрастной группе 12-14 лет вносят значение диеты для снижения массы тела, дефицит массы тела, заболевания органов пищеварения, занятия хореографией или в спортивных секциях (рис.3), Лямбда Уилкса=0,43; $p < 0,001$ с коэффициентом канонической корреляции 0,76. Правильно классифицируется 92,7% всех наблюдений, Se –96,4%, Sp – 85,2%.

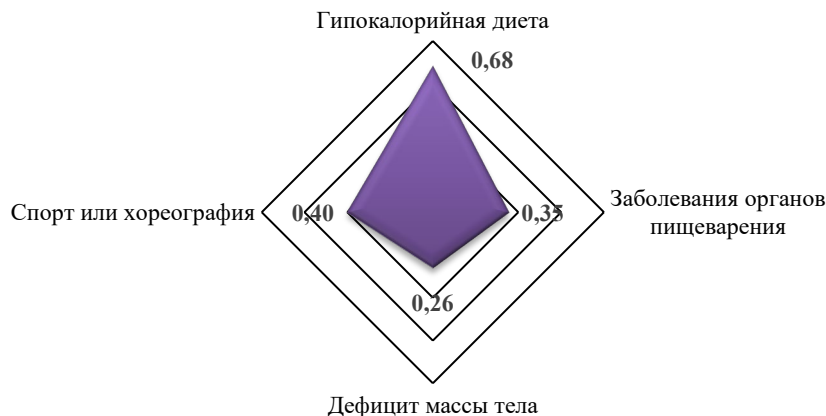


Рисунок 3. Предикторы ЖДС в группе девочек 12-14 лет

В группе детей 15-17 лет в модель определились следующие значимые переменные: диеты для снижения массы тела, обильные менструации, занятия в спортивных и танцевальных секциях, дефицит массы тела (рисунок 4), Лямбда Уилкса=0,55; $p < 0,001$, коэффициент канонической корреляции 0,671. Правильно классифицируется 92,5% всех наблюдений, Se – 91,5% и Sp –94,7% случаев.

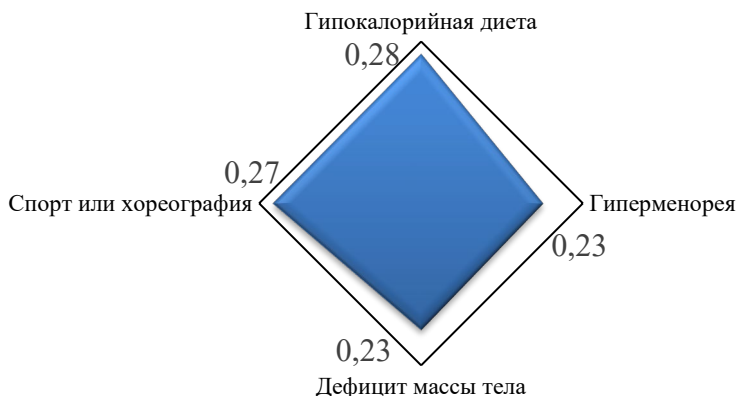


Рисунок 4. Предикторы ЖДС в группе девочек 15-17 лет

При построении модели логистической регрессии получены клиничко-анамнестические модели ДЖ в группах девочек пре- и пубертатного возраста (рисунок 5, рисунок 6). Полученные модели позволяют со специфичностью 76,3% и чувствительностью 76,9%, определить наличие ДЖ в данной возрастной группе, общая предсказывающая ценность 76,5%.

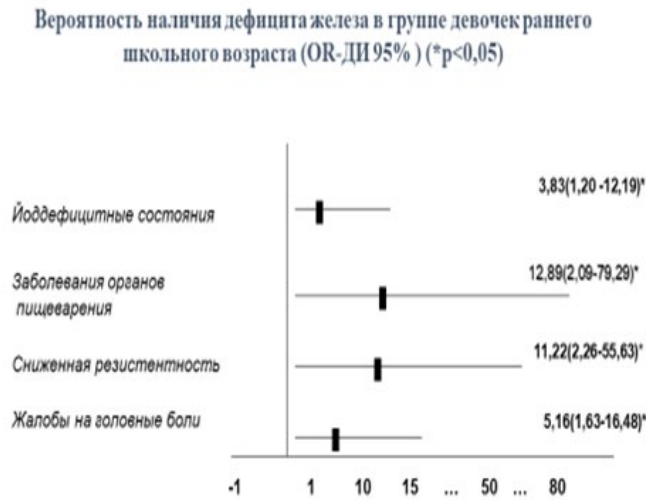


Рисунок 5. Клинико-anamнестическая модель ДЖ в группе девочек от 7 до 11 лет

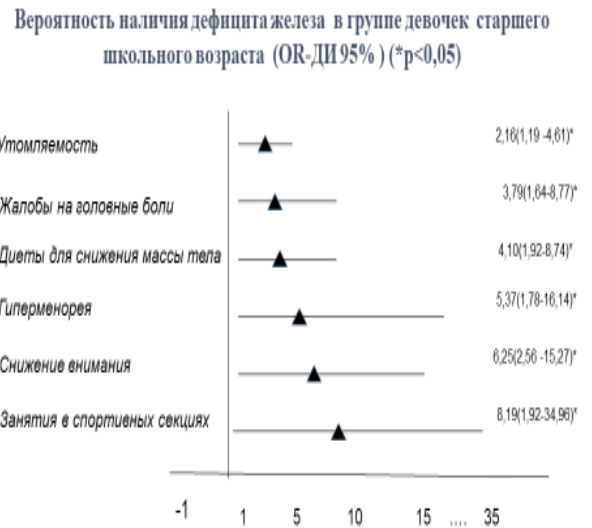


Рисунок 6. Клинико-anamнестическая модель ДЖ в группе девочек от 12 до 17 лет

Для определения чувствительности метода мы использовали ROC-анализ (рисунки 7, 8).

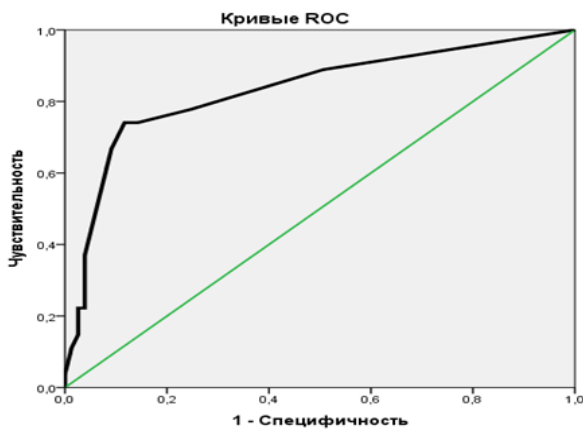


Рисунок 7. ROC-кривая чувствительности модели клинико-anamнестических предикторов ДЖ в группе девочек от 7 до 11 лет

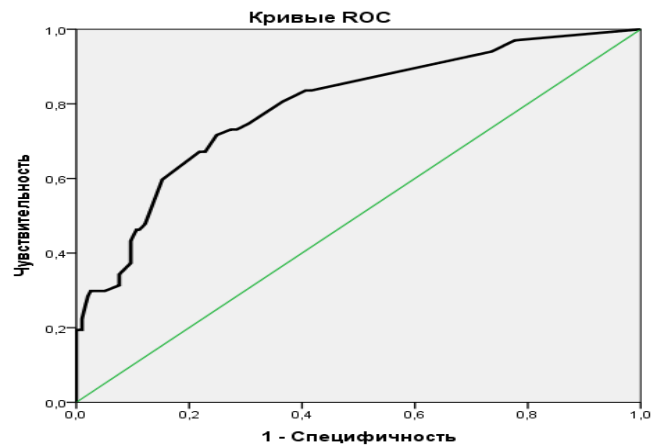


Рисунок 8. ROC-кривая чувствительности модели клинико-anamнестических предикторов ДЖ в группе девочек от 12 до 17 лет

Площадь под кривой 0,831 (p<0,001) 95% ДИ – (0,73; 0,93) и 0,79 (p<0,001), 95% ДИ – (0,73; 0,93), что говорит о хорошем качестве определения истинно-положительных результатов анализа.

Результаты оценки йодной обеспеченности и тиреоидного статуса девочек пре- и пубертатного возраста

При анализе йодообеспеченности в группе обследуемых от 7 до 11 лет (группа 1) МЙУ, мкг/л определена на уровне 126,7 мкг/л, в возрастной группе от 12 до 14 лет (группа 2) – 128,6 мкг/л, в группе девочек от 15 до 17 лет (группа 3) – 114 мкг/л, что отвечает критериям адекватного потребления йода (p=0,95).

Йодный дефицит с МЙУ менее 100 мкг/л: в группе детей младшего школьного возраста – 22 пробы (18,6%), в возрасте от 12 до 14 лет – 31 проба (27,4%), в возрастной группе от 15 до 17 лет – 51 проба йодурии (26,7%).

Частота ЭЗ, определенная по методу УЗИ ЩЖ, соответствует критерию зубной эндемии легкой степени во всех возрастных группах: в группе детей 7-11 лет – 6,8% (n=8), в возрастной группе 12-14 лет – 7,4% (n=7), в группе девочек 15-17 лет – 9,4% (n=18).

Объем ЩЖ в группе девочек препубертатного возраста достоверно меньше, чем у девочек подростков 2 и 3 групп (p=0,000 и p=0,000 соответственно). Значимой корреляционной связи объёма ЩЖ и МЙУ не установлено. В связи с вышеуказанным результатом корреляционного анализа, требуется дополнительный поиск зобогенного фактора.

Результаты оценки влияния дефицита железа на состояние гипофизарно-тиреоидной системы

На 2-ом этапе в зависимости от степени выраженности ДЖ были выделены три группы: с ЖДА – 8,6% (n=24) – группа I, ЛДЖ – 25,7% (n=72) – группа II, и группа без ЖДС – 65,7% (n=184).

Частота проб йодурии с медианой менее 100 мкг/л у девочек в группе без ЖДС составила 18,5% (n=34), у девочек с ЛДЖ – 25% (n=18) и что значительно меньше, чем в группе с ЖДА – 45,8% (n=11) (p=0,049 и p=0,004 соответственно). Расчет отношения шансов показал, что при наличии ЖДС в 1,8 раз увеличивается вероятность формирования ЙДС – (OR=1,8 [1,2-3,2]) $\chi^2=4,2$; p=0,030, по-видимому, в рамках синдрома взаимного отягощения дисмикрэлементозов йода и железа.

По результатам УЗИ в группе девочек с ЖДА увеличение ЩЖ больше 97 перцентиля определено в 8,3% (n=2) случаев, в группе с ЛДЖ-11% (n=8), в группе без ЖДС в 6,5% (n=12) и соответствует лёгкой степени и зубной эндемии.

У девочек с ЖДС достоверно чаще, чем без ДЖ, определяется увеличение объёма ЩЖ по результатам УЗИ (p=0,03), при установленной корреляционной связи объёма ЩЖ с СФ (R=-0,59; p=0,03) и объёма ЩЖ с уровнем sTfR (r=-0,42; p=0,041). Расчет относительного риска показал, что снижение уровня СФ менее 15 нг/мл повышает вероятность увеличения объёма ЩЖ – (OR=10,0 [1,3;79,0]), $\chi^2=0,06$; p=0,008.

При сравнении тиреотропной функции гипофиза у детей с ЖДА, ЛДЖ и без ЖДС значимых отличий не обнаружено. Однако, в группе обследованных девочек с ЖДА было выявлено повышение функции ЩЖ (p=0,02). Увеличение плазменной концентрации тиреоидных гормонов при ЖДА происходит в результате снижения их клеточного захвата в условиях дефицита АТФ в следствии гемической гипоксии.

Установлено наличие корреляционных связей показателей гипофизарно-тиреоидного статуса с показателями гемограммы и обмена железа в условиях ДЖ: сТ4 с Rbc (r=0,28; p=0,02), А-ТПО и СЖ (r=-0,43; p=0,002), ТТГ и СФ (r=-0,36; p=0,02) и между ТТГ и sTfR (r=0,67; p=0,000). Таким образом, наличие связи показателей тиреоидного статуса с показателями гемограммы и обмена железа обуславливают патогенетические механизмы нарушений функции ЩЖ и тиреотропной функции гипофиза в условиях ДЖ.

Результаты оценки состояния репродуктивной системы девочек подростков в условиях дефицита железа

Оценка влияния ДЖ на репродуктивную систему девочек проводилась в группах с ЖДА, с ЛДЖ, и без ЖДС.

Суммарный балл полового развития девочек, возраст наступления менархе, период после менархе были сопоставимы во всех группах сравнения. Значимых различий по продолжительности менструального цикла не выявлено.

На нерегулярные менструации указали 2 девочки (8,3%) с ЖДА, 4 (5,6%) девочки из группы с ЛДЖ, и 5 (2,7%) девочек из группы без ЖДС ($p>0,05$). В условиях ЖДС нерегулярные менструации встречаются с той же частотой, что и в ситуации нормальной обеспеченности железом – ($OR=2,3 [0,7-7,3]$), $\chi^2 = 1,25$; $p=0,26$.

У девочек с ЖДА чаще встречаются интенсивные (обильные) ($OR=5,1 [1,6-16,8]$) и длительные менструации ($OR=8,3 [1,1-6,7]$), что является одним из значимых факторов риска развития ЖДС.

При проведении УЗИ органов малого таза выявлено, что ширина тела матки и длина шейки матки в группе девочек с ЖДА, имеют достоверно меньшие значения, чем у девочек без ЖДС (ширина тела матки $-3,5\pm 0,8$ см и $3,7\pm 2,4$ см, $p=0,000$ соответственно, длина шейки матки $-2,7\pm 0,6$ см и $3,05\pm 2,9$ см, $p=0,000$ соответственно). Корреляционный анализ позволил установить наличие у девочек в группе с ЖДА связь длины тела матки с Rbc ($r=-0,43$; $p=0,04$), ширины тела матки с sTfR ($R=-0,46$; $p=0,03$), в группе с ЛДЖ связь ширины тела матки с Rbc ($r=-0,24$; $p=0,04$), длины шейки матки с Hb ($R=-0,25$; $p=0,03$), в группе без ЖДС корреляционная связь длины тела матки с Rbc ($R=-0,22$; $p=0,002$) и Hb ($R=-0,24$; $p=0,001$).

Оценка гормонального фона проводилась с учетом фаз менструального цикла на момент проведения обследования. В группе обследуемых в возрасте от 13 до 15 лет с ЖДА выявлено снижение уровня ФСГ, эстрадиола и прогестерона в обе фазы менструального цикла в сравнении с возрастными референсными значениями. В возрастной категории 16-17 лет отмечено снижение уровня эстрадиола в обе фазы менструального цикла при увеличении прогестерона в 17 лет. Корреляционным анализом в группе с ЖДА выявлена связь уровня ФСГ и Rbc ($r=-0,50$; $p=0,013$), эстрадиола и СФ ($r=0,63$; $p=0,001$). В условиях ЖДА снижение уровня эстрадиола встречается чаще, чем у девочек без ЖДС ($OR=6,0 [2,4-14,9]$), $\chi^2 = 17,6$; $p=0,0001$.

У девочек с ЛДЖ уровень гипофизарно-гонадных гормонов характеризуется разнонаправленными изменениями: высоким показателем ФСГ, ЛГ и прогестерона в I фазу менструального цикла в возрастных группах 13 лет и 15 лет; снижением концентрации ФСГ, ЛГ, эстрадиола в I и II фазы менструального цикла у девочек в возрасте от 14 лет до 17 лет, снижением уровня прогестерона в возрасте 15 лет (во II фазу цикла) и 17 лет, что сопровождается нерегулярным менструальным циклом. Корреляционный анализ в группе с ЛДЖ выявил наличие обратной ассоциации между уровнем Hb и прогестерона ($r=0,28$; $p=0,02$), Hb и эстрадиола ($r=-0,36$; $p=0,03$).

Значения уровня АМГ выше у девочек в группе без ЖДС, при этом они находятся в пределах референсных значений (Ербактанова Т.А., 2014).

Через год наблюдения на 3 этапе исследования было обнаружено, что у девочек с ЖДА достоверно чаще менструации принимают интенсивный ($p=0,03$), затяжной характер ($p=0,04$), ациклический – у девочек с ЛДЖ ($p=0,03$).

В группе девочек с ЛДЖ значимы изменения уровня ЛГ ($p=0,03$) во II фазу менструального цикла и эстрадиола ($p=0,03$) в I фазу, что согласуется с периодом становления репродуктивной системы и репродуктивного потенциала и сопровождается наличием корреляционной связи эстрадиола с СЖ ($r=0,36$; $p=0,02$), прогестерона с Rbc ($r=-0,32$; $p=0,04$). По результатам УЗИ органов малого таза определяется увеличение размеров матки, но при этом отмечается значительная флюктуация объема яичников в процессе полового развития у девочек с ЛДЖ.

У девочек без ЖДС изменения уровня половых стероидных гормонов соответствует процессу становления репродуктивной системы. За год отмечается выраженная положительная динамика уровня АМГ ($p=0,003$) и половых стероидов – эстрадиола ($p=0,006$) и прогестерона ($p=0,006$) в соответствии с фазой менструального цикла, что соответствует возрастной физиологии репродуктивной системы.

Данные, полученные в группах девочек с ДЖ, отражают наличие недостаточности стимуляции яичников в период становления репродуктивной системы, выявленные корреляционные связи с показателями гемограммы и феррокинетики указывают на возможные неблагоприятные последствия ДЖ, непосредственно на уровень половых гормонов и гонадотропную функцию гипофиза посредством отрицательной обратной связи.

Результаты оценки взаимосвязи тиреоидной и репродуктивной системы в условиях железодефицитных состояний

Сложные взаиморегулирующие отношения между гипофизарно-тиреоидной и репродуктивной системой, преобладанием нарушений гормональной системы подросткового и взрослого возраста обосновывают целесообразность изучения их ассоциации в зависимости от статуса обеспеченности железом.

В группе с ЖДА была установлена отрицательная, средней силы корреляционная связь между уровнем ТТГ и ЛГ ($r=-0,26$; $p=0,042$) у девочек в возрасте 12-14 лет.

В группе девочек 12-14 лет с ЛДЖ установлена отрицательная, средней силы значимая корреляционная связь между уровнем ТТГ и ЛГ ($r=-0,45$; $p=0,022$) и между уровнем сТ4 и АМГ ($r=0,61$; $p=0,001$). В возрастной группе 15-17 лет установлена корреляционная связь объема ЩЖ и уровнем АМГ ($r=-0,36$; $p=0,014$), а также сТ4 и уровнем ЛГ ($r=0,34$; $p=0,038$).

Полученный результат свидетельствует о том, что дисбаланс тиреоидных гормонов условиях ЖДС, способен изменить концентрацию ЛГ, что отражает расстройство механизмов разнонаправленных связей на уровне клеток-мишеней гипоталамуса и гипофиза.

Определенная в исследовании отрицательная корреляционная зависимость показателя овариального резерва АМГ и сТ4, а также с объемом ЩЖ у девочек, имеющих ЛДЖ, обуславливает необходимость проведения профилактики ДЖ с целью предотвращения проблем, связанных с репродуктивным здоровьем девочек подросткового возраста.

Результаты профилактики ЛДЖ препаратом ГПК-Fe3+

Выявленная распространенность ЛДЖ до 30,9% в группе девочек-подростков 15-17 лет, послужило обоснованием начала саплементации у девочек пубертатного возраста с ЛДЖ препаратом ГПК-Fe3+ (Мальтофер®, VIFOR (International) Inc. (Швейцария).

В 1 группу саплементации с ЛДЖ препаратом ГПК-Fe3+ вошли 42 девочки и 2 группу контроля составили 80 девочек от 14 лет 6 месяцев до 17 лет 11 месяцев 29 дней, I или II группы здоровья, сопоставимых по возрасту и физическому развитию. Прием препарата ГПК-Fe3+ в таблетированной форме продолжался в течение 8 недель ежедневно, во время или сразу после приема пищи в дозировке 2,5 м/кг массы тела.

Оценка показателя интеллектуального развития (IQ) проводилась с помощью проведения теста интеллектуального потенциала (ТИП). Нами не было установлено корреляционных связей уровня IQ с показателями гемограммы и феррокинетики в группах сравнения независимо от степени обеспеченности железом.

Всем участницам исследования были выданы дневники самоконтроля приема препарата, оценки самочувствия, календарь менструального цикла.

Период наблюдения за последней участницей из числа включенных в исследование составил 16 недель.

Через 24 недели после приема препарата ГПК-Fe3+ в 1 группе отмечалась значимая динамика уровня СФ в виде повышения ($p=0,000$) и снижения уровня sTfR ($p=0,002$), что свидетельствует в пользу снижения нагрузки компенсаторных механизмов регуляции обмена железа у девочек с ЛДЖ (таблица 2).

Таблица 2. – Показатели гемограммы и феррокинетики у девочек с ЛДЖ после приема препарата железа

Показатель	Группа 1			Группа 2	
	До приема ГПК-Fe3+	После приема ГПК-Fe3+	p*	через 24 недели	p**
Эр, $\times 10^{12}/л$	4,5 \pm 0,30	4,5 \pm 0,27	0,46	4,5 \pm 0,26	0,08
Нб, г/л	132,5 \pm 6,4	132,8 \pm 6,2	0,82	133,9 \pm 5,9	0,65
СЖ, мкмоль/л	15,0 \pm 6,2	17,9 \pm 7,9	0,10	23,8 \pm 17,4	0,01**
СФ, нг/мл	9,0 \pm 4,1	17,5 \pm 8,5	0,000*	23,5 \pm 10,6	0,000**
sTfR, нг/мл	1,8 \pm 0,8	1,4 \pm 0,9	0,002*	1,3 \pm 0,3	0,47

Примечание: * – $p<0,05$ для парного критерия t-Стьюдента для зависимых групп; ** – $p<0,05$ для критерия t-Стьюдента для независимых групп: № 1 – после приема препарата железа и № 2 – через 24 недели наблюдения.

В группе 1 после приема препарата железа наблюдается достоверное снижение частоты ЛДЖ ($\chi^2=12,07$; $p=0,005$). Значит можно сделать вывод об эффективности саплементации в группе девочек-подростков с ЛДЖ.

При анализе гипофизарно-тиреоидного статуса девочек-подростков на фоне саплементации в отношении ЛДЖ получены достоверные данные об изменении объема ЩЖ (табл. 3).

Таблица 3. – Показатели тиреоидного статуса у девочек в группе с ЛДЖ и контроля

Показатель	Группа 1			Группа 2	
	До приема ГПК-Fe3+	После приема ГПК-Fe3+	p	Через 24 недели	p
Объем ЩЖ, млЗ	5,2 [2,5;9,3]	4,6 [2,3;8,7]	0,043*	4,5 [2,3;8,1]	0,22
ТТГ, мкМЕ/л	1,8±1,1	2,3±0,8	0,49	2,0±0,7	0,34
сТ4, пмоль/л	15,4±2,2	16,3±1,7	0,32	16,6±1,9	0,38
А-ТПО, Ед/л	9,9±7,5	7,2±5,8	0,04*	3,8±2,7	0,49

Примечание: * – $p < 0,05$ для парного критерия Стьюдента для зависимых групп; ** – p для критерия Стьюдента для независимых групп: № 1 – после приема препарата железа и № 2 – через 24 недели наблюдения.

Кроме того, на фоне приема препарата железа ГПК-Fe3+ отмечено значимое снижение частоты тиромегалии у девочек пубертатного возраста с 12,5% (n=5) до 6,6% (n=2) ($\chi^2 = 29,6$; $p = 0,001$) в совокупности со снижением объема ЩЖ по результатам УЗИ (ВОЗ, 2003).

Произошло снижение частоты ОПР у девочек в группе 1 с 30,9 до 25% ($p = 0,27$), в группе контроля – с 32,5% до 24,4% ($p = 0,05$). Сравнительный анализ гормонального фона репродуктивного статуса в группе 1 девочек с ЛДЖ после приема препарата выявил изменение уровней ФСГ ($p = 0,000$) и эстрадиола ($p = 0,000$) в первую фазу менструального цикла, что сопровождается снижением количества нерегулярных менструаций с 16,3% до 10,8% ($\chi^2 = 7,03$; $p = 0,008$).

Динамика показателя овариального резерва на фоне приема препарата железа была различна в группах сравнения (табл. 4).

Таблица 4. – Уровень гонадотропных гормонов и половых стероидов в группах девочек с ЛДЖ

Показатель	До приема ГПК-Fe3+	После приема ГПК-Fe3+	Достоверность различий, p
	I фаза цикла n=20	I фаза цикла n=16	
ФСГ, МЕ/л	16,5±1,4	6,7±5,6	0,000*
ЛГ, МЕ/л	12,4±6,4	5,5±2,8	0,183
Эстрадиол, пмоль/л	6,8±6,04	75,7±65,4	0,001*
Прогестерон, нмоль/л	8,4±7,7	17,5±15,5	0,314

Уровень АМГ на фоне приема препарата железа у девочек в группе 1, в сравнении с исходным значением, достоверно увеличился с 4,4±2,7 нг/мл до 6,0±3,4 нг/мл ($p = 0,03$).

Сравнительный анализ значений IQ через 24 недели у девочек в группе № 1 показал, что достоверно значимого изменения уровня IQ по сумме баллов не произошло (102,5±18,5 и 97,7±18,9 соответственно, $p = 0,39$), и результаты сопоставимы со значением IQ у девочек из группы контроля 99±22,9 ($p = 0,78$).

На 4 этапе проведена оценка применимости результатов 1 этапа исследования. Участницы 4 этапа в предыдущих этапах исследования участие не принимали. Был определен популяционно - значимый уровень распространенности ЖДС – 48,9% в популяции девочек-подростков. Было показано, что ДЖ имеет тенденцию к усугублению, что обосновывает необходимость раннего его выявления с целью проведения своевременных превентивных мероприятий, направленных на сохранение и улучшение здоровья девочек подростков.

С целью своевременной профилактики дефицита железа предложен алгоритм с учетом Приказа Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 г. № 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» (рисунок 9). В случае, если по результатам профилактического медицинского осмотра в декретированные сроки девочки пубертатного возраста выявлены предикторы железодефицитных состояний, при этом по результату общего анализа крови нет данных за ЖДА, необходимо верифицировать латентный дефицит железа. В случае подтвержденного ЛДЖ (СЖ < 12,5 мкмоль/л, СФ < 15 нг/мл, sTfR > 1,7 нг/мл) следует применить метод саплементации препаратом ГПК-Fe3+ 100 мг в сутки в течение не менее 8 недель до достижения уровня СЖ > 12,5 мкмоль/л, СФ > 15 нг/мл и sTfR – 1,1-1,7 нг/мл.

Алгоритм профилактики железодефицитных состояний (ЛДЖ, ЖДА)
у девочек пубертатного возраста

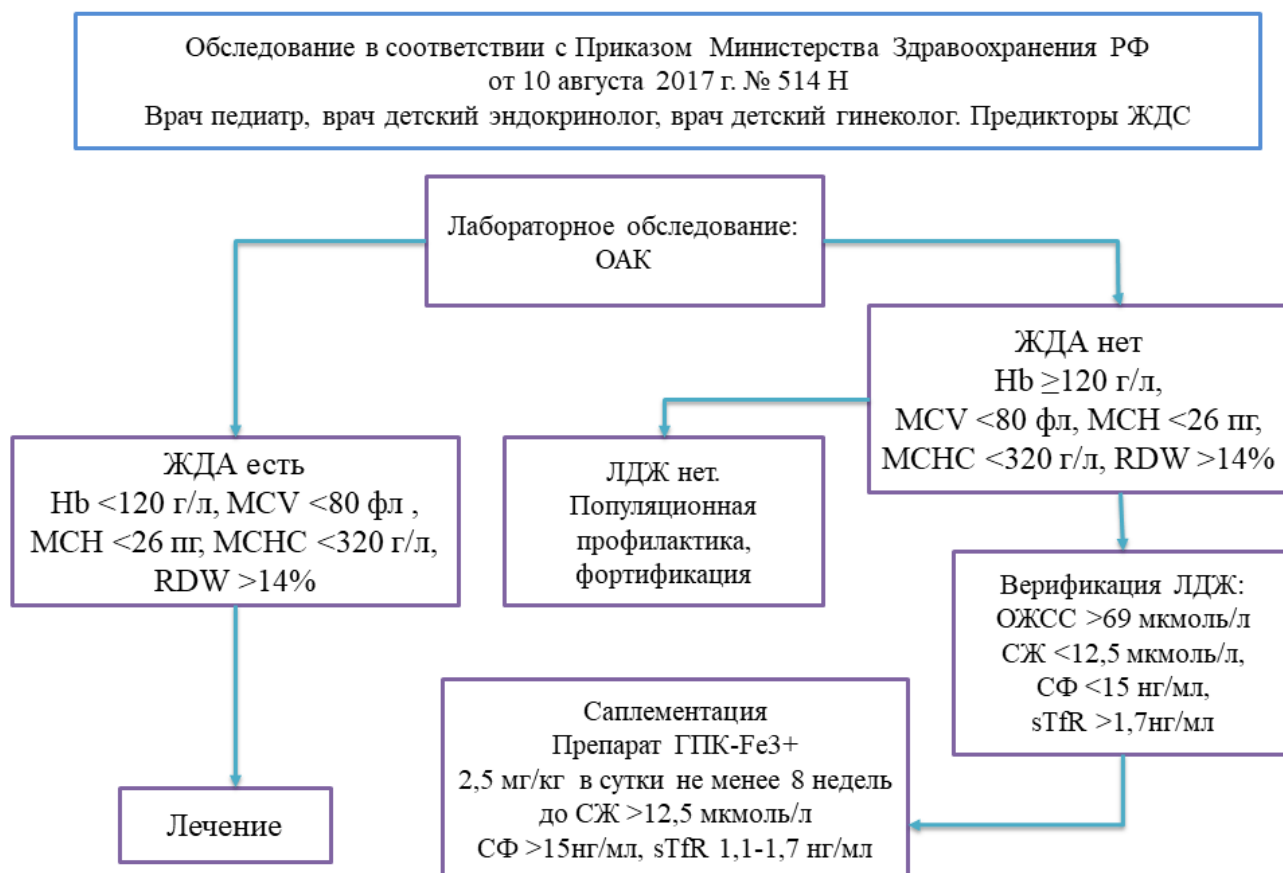


Рисунок 9. Алгоритм профилактики ЖДС у девочек пубертатного возраста

ВЫВОДЫ

1. В возрастной группе от 7 до 11 лет ЖДС встречаются в 22,8% случаев, что сопровождается жалобами на головные боли, сниженной резистентностью, ЙДС, наличием болезней органов пищеварения, отягощенным антенатальным анамнезом; в группе от 12 до 14 лет установлено наличие ЖДС у 29,2% девочек; и увеличивается до 32,3% в возрасте от 15 до 17 лет. В возрасте пубертата ЖДС сопровождаются жалобами на утомляемость, головными болями и снижением внимания, наличием обильных менструаций, более частым, чем в группе препубертата, увлечением диетами для снижения массы тела ($p=0,022$), дефицитом массы тела ($p<0,001$).
2. В группе девочек с ЖДА частота зоба составила 8,3% ($n=2$) случаев, в группе с ЛДЖ – 11% ($n=8$), в группе без ЖДС – в 6,5% ($n=12$) на фоне нормальной йодной обеспеченности по критерий МЙУ. У девочек с ЖДС чаще определяется увеличение объема ЩЖ по результатам УЗИ (χ^2 , $p=0,034$) при умеренной корреляции между показателями объема ЩЖ и уровнями СФ ($r=-0,59$; $p=0,03$), объема ЩЖ с MCV ($r=-0,23$; $p=0,04$) и MCH ($r=-0,24$; $p=0,04$), объема ЩЖ с уровнем sTfR ($r=-0,42$; $p=0,041$).
3. Наличие связи показателей гипофизарно-тиреоидного статуса с показателями гемограммы и обмена железа обуславливают патогенетические механизмы нарушения функции ЩЖ в условиях дефицита железа: сТ4 с Rbc ($r=0,28$; $p=0,02$), А-ТПО и СЖ ($r=-0,43$; $p=0,002$), ТТГ и СФ ($r=-0,36$; $p=0,02$) и между ТТГ и sTfR ($r=0,67$; $p=0,000$).
4. Наличие связи репродуктивных нарушений с ЖДС определяется у девочек пубертатного возраста с ЖДА: снижение уровня эстрадиола в I фазу менструального цикла при увеличении прогестерона в обе фазы менструального цикла, что сопровождается интенсивными ($p=0,018$) и длительными ($p=0,033$) регулами при установленной взаимосвязи ФСГ и Rbc ($r=-0,50$; $p=0,013$), эстрадиола и СФ ($r=0,63$; $p=0,001$). Основными проявлениями нарушения менструального цикла у девочек в группе с ЛДЖ являются нерегулярный характер цикла ($p=0,03$) при установленной ассоциация между уровнем Hb и прогестерона ($r=0,28$; $p=0,02$), Hb и эстрадиола ($r=-0,36$; $p=0,03$).
5. Значимые взаимосвязи структурно-функциональных показателей тиреоидной и репродуктивной систем определяются в условиях дефицита железа: между уровнем ТТГ и ЛГ ($r=-0,45$; $p=0,022$) и между уровнем сТ4 и АМГ ($r=0,61$; $p=0,001$), связь между объемом ЩЖ и уровнем АМГ ($r=-0,36$; $p=0,014$), а также сТ4 и уровнем ЛГ ($r=0,34$; $p=0,038$).
6. На фоне саплементации препаратом ГПК-Fe³⁺ 2,5 мг/кг массы тела в течение 8 недель выявлено снижение частоты ЛДЖ, что сопровождается снижением частоты ЭЗ с уменьшением объема ЩЖ по данным УЗИ (ВОЗ, 2003), повышением уровня АМГ, в сравнении с исходным значением, с $4,4\pm 2,7$ нг/мл до $6,0\pm 3,4$ нг/мл ($p=0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении у девочек препубертатного возраста жалоб на головные боли, наличия отягощенного атенатального анамнеза (течение беременности и родов на фоне анемии), низкой резистентности (группа часто болеющих детей), эутиреоидного зоба, болезней органов пищеварения, рекомендуется провести диагностическое обследование на наличие железодефицитного состояния.
2. При выявлении у девочек пубертатного возраста жалоб на головные боли, утомляемость, снижение внимания, обильных менструаций, соблюдения принципов нерационального питания (диеты для снижения массы тела), увлечения спортом или хореографией, а также сопутствующего дефицита массы тела, рекомендуется провести диагностическое обследование на наличие железодефицитного состояния.
3. При установлении ЛДЖ применить тактику вторичной профилактики методом саплементации препаратом гидроксид-полимальтозного комплекса железа (III) 2,5 мг/кг массы тела в сутки в течение не менее 8 недель до достижения уровня СЖ > 12,5 мкмоль/л, СФ > 15 нг/мл, sTfR 1,1-1,7 нг/мл
4. При наличии железодефицитных состояний (ЖДА, ЛДЖ) у девочек пубертатного возраста следует исключить нарушения в структурно-функциональном статусе щитовидной железы и репродуктивной системы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка тиреоидной функции у девочек-подростков, проживающих в районе зубной эндемии и латентного дефицита железа / Е.Ф. Туровина, Л.А. Суплотова, Н.Р. Тавлетбаева, Т.А. Ербактанова, О.Б. Макарова // Сборник материалов российского национального конгресса «Человек и лекарство. Урал – 2010», Тюмень, 2010. – С. 147.
2. Состояние репродуктивной системы девушек на фоне латентного дефицита железа / Е.Ф. Туровина, Л.А. Суплотова, Т.А. Ербактанова, Н.Р. Тавлетбаева, О.Б. Макарова // Сборник материалов российского национального конгресса «Человек и лекарство. Урал – 2010», Тюмень. – 2010 – С. 146.
3. Аспекты оценки состояния репродуктивной системы у девочек-подростков на фоне зубной эндемии и латентного дефицита железа / Е.Ф. Туровина, Л.А. Суплотова, Т.А. Ербактанова, О.Б. Макарова, Н.Р. Тавлетбаева, Г.В. Шарухо // Мат. IV регионального науч. форума «Мать и дитя» – 2010. – С. 291.
4. Оценка функциональных резервов репродуктивной системы девочек-подростков на фоне латентного дефицита железа / Т.А. Ербактанова, Е.Ф. Туровина, О.Б. Макарова, Н.Р. Тавлетбаева // **Вестник РГМУ**. – 2011. – №2. – С. 65-67.
5. Диагностика тиреоидной функции девочек-подростков на фоне зубной эндемии и латентного дефицита железа / Е.Ф. Туровина, Н.Р. Тавлетбаева, Т.А. Ербактанова, О.Б. Макарова // **Вестник Российской военно-мед. академии**, СПб. – 2011. – №1 (33) – С. 218.

6. Оценка возрастной динамики показателей дисмикроэлементозов йода и железа в группе девочек-подростков / Е.Ф. Туровина, О.Б. Макарова, Н.Р. Тавлетбаева, Т.А. Ербактанова // Мат. научно-практ. конф. с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». Казань. – 2011. – С. 181.
7. Динамика состояния латентного дефицита железа на фоне групповой профилактики у девочек-подростков в условиях зубной эндемии / Е.Ф. Туровина, Н.Р. Тавлетбаева, Т.А. Ербактанова, О.Б. Макарова. Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва. – 2012. – С. 768.
8. Аспекты диагностики нарушений репродуктивной системы девушек 14-17 лет на фоне латентного дефицита железа / Т.А. Ербактанова, О.Б. Макарова, Е.Ф. Туровина, Н.Р. Тавлетбаева // Мат. VI Всеросс. конгресса эндокринологов. Москва. – 2012. – С. 551.
9. Estimation of goiter endemic severity and iron deficiency prevalence in adolescent girls living in the region of Tyumen/ Murycheva K.A., Tavletbaeva N.R., Turovinina E.F.// Conferens Booklet International Academic and Reserch Conference, University of Manchester, UK, 2011, – p. 106.
10. Состояние щитовидной железы на фоне латентного дефицита железа у девочек-подростков Тюменской области. Перетягина Н.Р., Туровина Е.Ф. Мат. XXII российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва. – 2015. – С. 146.
11. Перетягина Н.Р., Туровина Е.Ф. Оценка влияния тиреоидного статуса на репродуктивную систему девушек подростков Тюменской области в условиях латентного дефицита железа. Сборник статей Международной научно-практической конференции «Эволюция современной науки», Уфа, 2015. – С. 239-245.
12. Туровина Е.Ф., Перетягина Н.Р. Уровни растворимых рецепторов трансферрина в диагностике латентного дефицита железа у девочек в подростковом возрасте. Материалы X международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные науки сегодня», 26-27 декабря 2016 г. North Charleston, USA, V. 3, с. 32-35.
13. Оценка зависимости индекса массы тела и объема щитовидной железы у девушек-подростков. В книге: «Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов». ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». 2016. С. 316
14. Показатели структурно-функционального состояния щитовидной железы и репродуктивной системы девушек подростков в условиях латентного дефицита железа. Туровина Е.Ф., Перетягина Н.Р., Ербактанова Т.А. «**Медицинская наука и образование Урала**». № 2/2016, с. 49-54
15. Оценка зависимости индекса массы тела и объема щитовидной железы девушек-подростков. Туровина Е. Ф., Перетягина Н.Р., Ербактанова Т.А. Мат. XXIV российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва – 2017.

16. Распространенность железодефицитных состояний среди девочек-подростков до 18 лет. Сборник трудов Научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды». Приволжский исследовательский медицинский университет. г. Нижний Новгород, 21-22 марта 2018 г. **Перетягина Н.Р.**, Гагина Т.А.
17. Туровина Е.Ф., Фролова О.И., **Перетягина Н.Р.**, Гагина Т.А., Багиров Р.Н., Верясов Д.А. Распространенность железодефицитной анемии среди студенток 1 курса медицинского университета. Материалы IX терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» 29-30 ноября. Тюмень, 2017, с.136
18. Скворцов В.А., **Перетягина Н.Р.**, Гагина Т.А. Структура и распространенность железодефицитных состояний среди девушек – студенток 1 курса Тюменского ГМУ. Материалы 52-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации», 12 апреля 2018 г., г. Тюмень, с. 377
19. Перетягина Н.Р., Туровина Е.Ф., Гагина Т.А., Фролова О.И. Оценка распространенности железодефицитных состояний в группах девочек подросткового возраста. «**Медицинская наука и образование Урала**». № 3/2018, Тюмень, с. 36-40.
20. Субклинические проявления сидеропенического синдрома у девочек в подростковом возрасте/ Перетягина Н.Р., Туровина Е.Ф.// Российский педиатрический журнал. №22 (4). – 2019. – С. 226-230.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А-ТПО	– антитела к тиреоидной пероксидазе
АМГ	– антимюллеровый гормон
ГПК-Fe ³⁺	– гидроксида полимальтозный комплекс железа (III)
ДЖ	– дефицит железа
ЖДА	– железодефицитная анемия
ЖДС	– железодефицитные состояния
ИФА	– иммуноферментный анализ
ЙДС	– йододефицитные состояний
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛДЖ	– латентный дефицит железа
НМЦ	– нарушение менструального цикла
ОПР	– отставание полового развития
СБПР	– суммарный балл полового развития
сТ4	– тетрайодтиронин (тироксин) свободный
СФ	– сывороточный ферритин
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЩЖ	– щитовидная железа
ЭЗ	– эутиреоидный зоб
sTfR	– растворимые рецепторы трансферрина

Перетягина Наталья Романовна

**ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕВОЧЕК
ПРЕ- И ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА:
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 22.03.2021 г.
Заказ № 245-21. Формат 60 × 84 /16. Усл. печ. л. 1,0.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman суг.
Печать цифровая. Тираж 100 экз.

Отпечатано в РИЦ «Айвекс» (ИП Батулин А.В.)
г. Тюмень, проезд 7-й Губернский, д.43.
Тел. 8-908-869-84-89, e-mail: aiveks@mail.ru.