

УДК 616 - 053.2:616.44 - 053.2/.5

М.Є. Маменко¹, Г.О. Шлєєнкова², Н.А. Бєлих³, К.М. Донцова⁴

Вплив порушень функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи на нервово-психічний розвиток та неврологічний статус дітей раннього віку

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна³ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна⁴Луганський обласний будинок дитини № 2, м. Северодонецьк, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):105-108; doi 10.15574/SP.2015.65.105

Мета: вивчити взаємозв'язок між функціональним станом гіпофізарно-тиреоїдної вісі, характером ураження нервової системи та рівнем нервово-психічного розвитку дітей раннього віку.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилось 118 вихованців будинку дитини. Проводили оцінку неврологічного статусу та психомоторного розвитку. Для поглибленого вивчення нервово-психічного розвитку та визначення психічного статусу використовували графік нервово-психічної оцінки малюка (тест «ГНОМ»). Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи вивчали за допомогою визначення рівня тиреотропіну, вільного тироксину та вільного трийодтироніну у сироватці крові методом конкурентного твердофазового хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу.

Результати. У дітей раннього віку, позбавлених батьківського піклування, спостерігається висока частота клінічних проявів перинатальних уражень нервової системи ($94,1 \pm 2,2\%$). У структурі неврологічних порушень домінує синдром затримки стато-кінетичного, психічного і передмовленневого розвитку ($49,2 \pm 4,7\%$, $p < 0,001$). У третини обстежених дітей спостерігалася напруга у функціонуванні гіпофізарно-тиреоїдної системи, рівень ТТГ більше $4,0$ мОд/л ($27,1 \pm 4,1\%$). Найбільш виразні зміни були у пацієнтів із синдромом затримки стато-кінетичного, психічного і передмовленневого розвитку ($32,7 \pm 6,1\%$, $p < 0,05$). Між рівнем тиреотропіну та значенням коефіцієнта психічного розвитку спостерігається виразний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,68$), а між рівнем вільного тироксину та КПП – прямий кореляційний зв'язок помірного ступеня ($r = 0,52$).

Ключові слова: неврологічний статус, нервово-психічний розвиток, гіпофізарно-тиреоїдна система, діти раннього віку.

Вступ

Формування ендокринної та нервової систем плоду та дитини раннього віку відбувається у тісному взаємозв'язку. В ембріональному періоді розвитку тиреоїдні гормони впливають на процеси нейрогенезу, міграції нейронів, дозрівання аксонів та беруть участь у рості дендритів [2]. Достатній рівень цих гормонів після народження потрібен для нормального функціонування головного мозку, забезпечення своєчасної мієлінізації та формування достатньої кількості синаптичних зв'язків [12]. Дефіцит тиреоїдних гормонів на різних етапах анте- та післянатального розвитку призводить до порушення цих механізмів, що в свою чергу відбивається на нервово-психічному стані дитини [13]. З іншого боку, у значній кількості новонароджених та дітей раннього віку має місце порушення функціонування нервової системи, обумовлене впливом негативних факторів під час вагітності або в період пологів, що вимагає напруження у роботі гіпофізарно-тиреоїдної системи для адекватного пристосування до позаутробного існування [1,11].

Мета: вивчити взаємозв'язок між функціональним станом гіпофізарно-тиреоїдної вісі, характером ураження нервової системи та рівнем нервово-психічного розвитку дітей раннього віку.

Матеріал і методи досліджень

У первинному обстеженні взяли участь 123 дитини віком від 2 до 3,5 місяців, які були передані на виховання до будинку дитини у період з 2010 до 2012 року як діти, позбавлені батьківського піклування (безперервна суцільна вибірка). Дослідження здійснювалося після одержання висновку етичної комісії, згоди органів місцевої влади та опікунів. Після виключення дітей із вродженими аномаліями розвитку ($5/123$, $4,1 \pm 1,7\%$) під спостереженням залишилось 118 вихованців будинку дитини:

56 ($47,5 \pm 4,6\%$) дівчаток та 62 ($52,5 \pm 4,6\%$) хлопчики.

Оцінку неврологічного статусу проводили на підставі неврологічного огляду згідно із класифікацією уражень нервової системи у дітей та підлітків (В.Ю. Мартинюк, 2001) [6]. Психомоторний розвиток дітей оцінювали згідно з наказом МОЗ України № 149 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [7]. Для поглибленого вивчення нервово-психічного розвитку та визначення психічного статусу використовували графік нервово-психічної оцінки малюка (тест «ГНОМ», Г.В. Козловська, 2007 р.) [5].

Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи вивчали за допомогою визначення рівня тиреотропіну (ТТГ), вільного тироксину (вл. Т₄) та вільного трийодтироніну (вл. Т₃) у сироватці крові методом конкурентного твердофазового хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу.

Статистична обробка отриманих даних проводилася із розрахунком параметричних та непараметричних критеріїв за допомогою стандартних засобів Microsoft Excel 2007 та пакету прикладних програм Statistica 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення

При первинному огляді дітей показники психомоторного розвитку відповідали віку лише у $4,1 \pm 1,7\%$ ($5/118$) випадків. Відставання появи навиків на один місяць спостерігалось у $16,0 \pm 3,4\%$ ($19/118$) дітей, однак достовірно частіше ($p < 0,001$) мало місце відставання появи навиків на два місяці – у $66,1 \pm 4,4\%$ ($78/118$) випадків.

За результатами клінічного неврологічного обстеження $94,1 \pm 2,2\%$ ($111/118$) вихованців будинку дитини мали симптоми перинатального ураження нервової системи. У структурі неврологічних порушень відновного



Рис. 1. Структура неврологічних порушень у вихованців будинку дитини

періоду (період немовляти) домінував синдром затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленневого розвитку (рис. 1). Його ознаки були встановлені у $49,2 \pm 4,7\%$ ($58/118$) обстежених дітей. Синдром рухових порушень мав місце у $26,3 \pm 4,1\%$ ($31/118$, $p < 0,001$) вихованців дитячого будинку. Прояви синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості спостерігалися у $18,6 \pm 3,6\%$ ($22/118$) випадків ($p < 0,001$). Не виявлені порушення з боку ЦНС лише у $5,9 \pm 2,2\%$ ($7/118$) обстежених дітей.

Незважаючи на те, що більшість лабораторій використовують як референтний інтервал вмісту ТТГ у сироватці крові $0,3-4,0$ мОд/л, питання норми стосовно продукції тиреотропіну, особливо у дітей раннього віку, досі залишається дискусійним [4,9,10]. Так, за даними досліджень NHANES III, J.G. Hollowel та співавт. вважають нормальними показники ТТГ у сироватці крові у межах $1,18-1,40$ мОд/л та вказують, що понад 95% населення здорової популяції мають рівень ТТГ не вище $2,5$ мОд/л. З урахуванням цього L. Wartofsky та R.A. Dickey (2005) пропонують прийняти за нормальні показники тиреотропіну від $0,3$ мОд/л до $2,5$ мОд/л. За даними Joseph E. Rain та Malcolm D.C. Donaldson, у дітей віком від 2 до 20 тижнів рівень ТТГ може коливатися в межах від $1,7$ до $9,1$ мОд/л, однак при показниках ТТГ вище $6,0$ мОд/л дитина потребує додаткового обстеження та спостереження в динаміці [11]. Чинні в Україні стандарти надання медичної допомоги дітям із захворюваннями ендокринної системи визначають рівень ТТГ понад $2,0$ мОд/л при зниженні вмісту вільного тироксину до нижньої межі норми як стан субклінічного гіпотиреозу без специфікації залежно від віку дитини [8]. Враховуючи вищевикладене, під час оцінки результатів визначення вмісту ТТГ у сироватці крові обстежених дітей вважали за оптимальний коридор значень $0,3-2,0$ мОд/л, підвищення концентрації тиреотропіну понад $2,0$ мОд/л оцінювали як ознаку напруженого функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи, понад $4,0$ мОд/л — як ризик субклінічного гіпотиреозу.

Вивчення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної вісі у дітей раннього віку, що брали участь у дослідженні, дозволило встановити, що рівень ТТГ у сироватці крові від $0,3$ до $2,0$ мОд/л спостерігався лише у $34/118$ ($28,8 \pm 4,1\%$) випадків. Показники ТТГ знаходилися в інтервалі $2,0-4,0$ мОд/л у $52/118$ ($44,1 \pm 4,5\%$) обстежених. Рівень тиреотропіну перевищував $4,0$ мОд/л у $32/118$ ($27,1 \pm 4,1\%$) випадків.

Підвищення рівня ТТГ $>4,0$ мОд/л статистично частіше спостерігалось у дітей із синдромом затримки стато-кі-

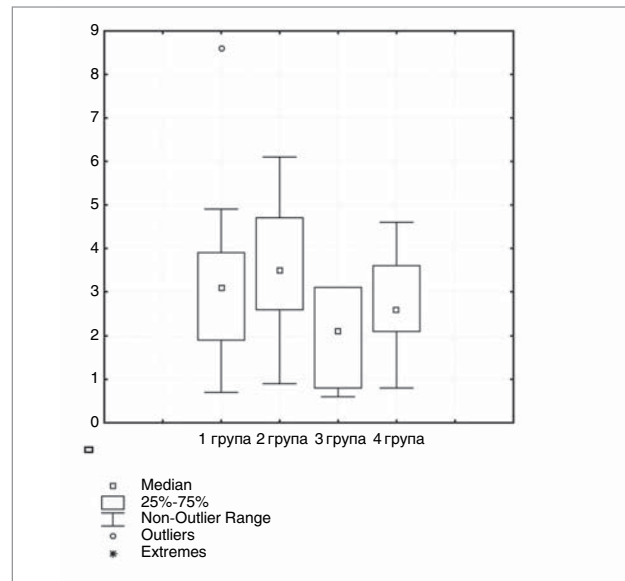


Рис. 2. Рівень ТТГ у дітей раннього віку залежно від характеру клінічних проявів ураження нервової системи.

Примітки: 1 група діти із синдромом рухових порушень; 2 група діти із синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленневого розвитку; 3 група діти без неврологічної патології; 4 група діти із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості.

нетичного та передмовленневого розвитку — у $39,6 \pm 6,3\%$ випадків ($23/58$) проти $19,3 \pm 7,1\%$ ($6/31$) вихованців із синдромом рухових порушень ($p = 0,087$) та $13,5 \pm 7,2\%$ ($3/22$) — із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p = 0,051$).

У групі дітей із синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленневого розвитку медіана тиреотропіну становила $3,5$ мОд/л [QR: $2,6; 4,7$] проти $3,1$ мОд/л [QR: $1,9; 3,9$] у дітей із синдромом рухових порушень ($p = 0,076$) та $2,83$ мОд/л [QR: $1,82; 3,70$] у пацієнтів із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p = 0,697$) та $2,1$ мОд/л [QR $0,8; 3,1$] у дітей без порушень функціонування нервової системи ($p = 0,637$) (рис. 2).

При оцінці нервово-психічного розвитку за допомогою методики «ГНОМ» КПП нижче 80 балів мали $17,8 \pm 3,5\%$ ($21/118$) обстежених вихованців дитячого будинку; КПП в межах $80-90$ балів — $73,6 \pm 4,1\%$ ($87/118$) дітей. Лише у $8,6 \pm 2,6\%$ ($10/118$) випадків КПП перевищував 90 балів. Клінічні прояви психічних змін залежали від характеру ураження нервової системи. При всіх синдромах ураження нервової системи домінував середній рівень психічного розвитку (КПП від 80 до 90 балів). Низький КПП частіше виявлявся у дітей із синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленневого розвитку ($29,3 \pm 5,9\%$, $17/58$, $p = 0,021$). КПП вище 90 балів з високим ступенем достовірності визначався у дітей без неврологічної патології ($50,0 \pm 15,7\%$) ($p < 0,001$) та у дітей із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($50,0 \pm 15,7\%$), ніж у вихованців із синдромом рухових порушень ($p < 0,001$).

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між рівнем ТТГ та коефіцієнтом нервово-психічного розвитку було встановлено сильний зворотний зв'язок ($\rho = -0,68$, $p < 0,001$) (рис. 3).

Між рівнем вільного тироксину та КПП, навпаки, існував прямий кореляційний зв'язок ($\rho = 0,52$, $p < 0,001$) (рис.4). Отже, при напруженні функціонування гіпофізар-

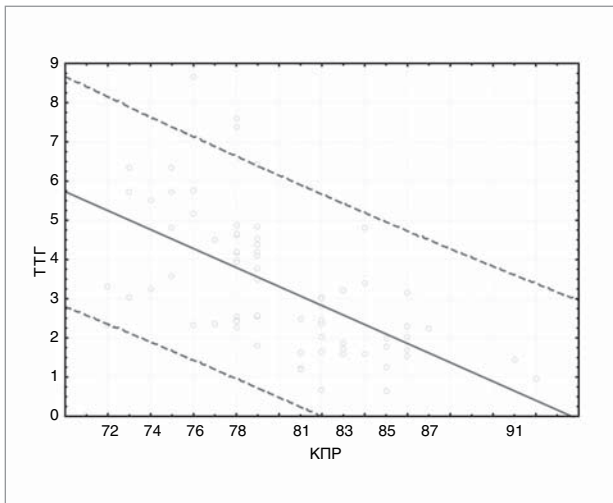


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та коефіцієнтом нервово-психічного розвитку.
Примітки: ТТГ рівень тиреотропного гормону (мОд/л); КПП-коефіцієнт нервово-психічного розвитку (бали).

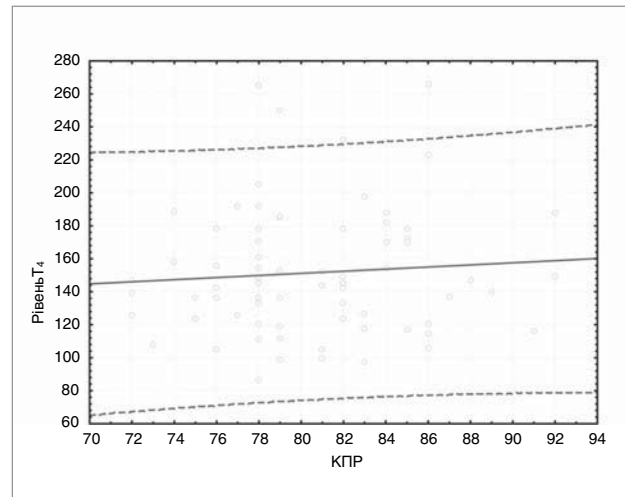


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між рівнем вільного Т4 та коефіцієнтом нервово-психічного розвитку.
Примітки: КПП коефіцієнт нервово-психічного розвитку (бали); рівень Т4 рівень вільного тироксину (нмоль/л).

но-тиреїдної системи спостерігаються порушення нервово-психічного розвитку, що об'єктивно відображає знижений КПП. Отримані результати збігаються із даними щодо негативного впливу гіпотироксинемії на розвиток та функціональну активність центральної нервової системи [12].

Клінічно у дітей із рівнем ТТГ більше 4,0 мОд/л достовірно частіше, ніж у вихованців з показниками тиреотропіну в межах 0,3–2,0 мОд/л та 2,0–4,0 мОд/л, спостерігались зміни моторних функцій: у 59,3±8,6% (19/32) випадків проти 5,8±4,0% (2/34 $p < 0,001$) та 13,5±4,6% (7/52 $p < 0,001$) відповідно. Міміка та дрібна моторика були порушені у дітей із високими значеннями ТТГ у 43,7±8,6% (14/32) випадках порівняно із пацієнтами з оптимальними значеннями тиреотропіну (8,7±4,7%, 3/34, $p = 0,003$) та з нормально високими показниками ТТГ (9,5±4,0%, 5/52, $p = 0,001$). Частота порушень в емоційно-вольовій сфері статистично не відрізнялась.

Висновки

Абсолютна більшість дітей раннього віку, котрі передаються на виховання до будинку дитини, мають неврологічні порушення за рахунок перинатально обумовленої патології (94,1±2,2%). У структурі неврологічних порушень відновного періоду домінує синдром затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленневого розвитку (49,2±4,7%). Підвищення рівня ТТГ понад 4,0 мОд/л мають 27,1±4,1% вихованців. Найбільш виразне напруження функціонування гіпофізарно-тиреїдної системи спостерігається серед дітей із синдромом затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленневого розвитку. Між рівнем тиреотропіну та значенням коефіцієнта психічного розвитку спостерігається виразний зворотний кореляційний зв'язок ($\rho = -0,68$), а між рівнем вільного тироксину та КПП – прямий кореляційний зв'язок помірного ступеня ($\rho = 0,52$).

ЛІТЕРАТУРА

- Бадалян Л. О. Детская неврология / Л. О. Бадалян — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — 608 с.
- Балаболкин М. И. Фундаментальная и клиническая тиреоидология (руководство) / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремлинская. — М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2007. — 816 с.
- Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии / И. И. Дедов, В. А. Петеркова — М. : Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.
- Зосин А. И. Значение скрининга для выявления субклинических нарушений функции щитовидной железы / А. И. Зосин // Международный эндокринологич. журн. — 2009. — № 1 (19). — С. 33–45.
- Козловська Г. В. «ГНОМ» : метод. посібн. / Г. В. Козловська. — М., 2007. — 152 с.
- Мартинюк В. Ю. Основи медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи: навчально-методичний посібник / В. Ю. Мартинюк, С. М. Зінченко. — К. : Інтермед, 2005. — 416 с.
- Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років : наказ МОЗ України від 20.03.2008 № 149 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
- Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» : наказ МОЗ України від 27.04.2006 № 254 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
- Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита / А. В. Кияев, Л. И. Савельев, Л. Ю. Герасимова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2008. — № 4 (54). — С. 14–17.
- Самсонова Л. Н. Нормативы уровня тиреотропного гормона в крови: современное состояние проблемы / Л. Н. Самсонова, Э. П. Касаткина // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 40–42.
- Biondi B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi, D.S. Cooper // Endocr Rev — 2008. — Vol. 29. — P. 76–131.
- McQuillen P. S. Selective vulnerability in the developing central nervous system / P. S. McQuillen // Pediatric Neurology. — 2004. — Vol. 4. — P. 227–235.
- Perlman J. M. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy / J. M. Perlman // Pediatrics. — 2006. — Vol. 3. — P. 2833.

Влияние нарушений функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы на нервно-психическое развитие и неврологический статус детей раннего возраста

М.Е. Маменко¹, Г.О. Шлеенкова², Н.А. Белых³, К.М. Донцова⁴

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Харьковская медицинская академия последиplomного образования, Украина

³ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

⁴Луганский областной дом ребенка № 2, г. Северодонецк, Украина

Цель: изучить взаимосвязь между функциональным состоянием гипофизарно-тиреоидной оси, характером поражения нервной системы и уровнем нервно-психического развития детей раннего возраста.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 118 воспитанников дома ребенка. Проводили оценку неврологического статуса и психомоторного развития. Для углубленного изучения нервно-психического развития и определения психического статуса использовали график нервно-психической оценки ребенка (тест «ГНОМ»). Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы изучали при помощи определения уровня тиреотропина, свободного тироксина и свободного трийодтиронина в сыворотке крови методом конкурентного твердофазового хемилюминесцентного иммуноферментного анализа.

Результаты. У детей раннего возраста, лишенных родительской опеки, наблюдается высокая частота клинических проявлений перинатальных поражений нервной системы (94,1±2,2%). В структуре неврологических нарушений доминирует синдром задержки стато-кинетического, психического и предречевого развития (49,2±4,7%, $p < 0,001$). У трети обследованных детей наблюдалось напряжение в функционировании гипофизарно-тиреоидной системы, уровень ТТГ более 4,0 мОд/л (27,1±4,1%). Наиболее выраженные изменения были у пациентов с синдромом задержки статокинетического, психического и доречевого развития (32,7±6,1%, $p < 0,05$). Между уровнем тиреотропина и значением коэффициента психического развития наблюдается выраженная обратная корреляционная связь ($\rho = -0,68$), а между уровнем свободного тироксина и КТР — прямая корреляционная связь умеренной степени ($\rho = 0,52$).

Ключевые слова: неврологический статус, нервно-психическое развитие; гипофизарно-тиреоидная система; дети раннего возраста.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):105-108; doi 10.15574/SP.2015.65.105

Influence of functional disorders of pituitary-thyroid system on neuropsychological development and neurological status of infants

M.E. Mamenko¹, A.A. Shleyenikova², N.A. Belih³, E.M. Doncova⁴

¹National Medical Academy of Postgraduate Education P. L. Shupyk, Kiev, Ukraine

²Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

³PI «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

⁴Lugansk regional children's home № 2, Severodonetsk, Ukraine

The objective of investigation. To study the relationship between the functional state of the pituitary-thyroid axis, the state of the nervous system and the level of mental development of young children.

Materials and Methods. In the original survey 123 children aged from 2 to 3.5 months participated, which came to the nurture children's home during the period from 2010 to 2012 as children deprived of parental care.

Results and Discussion. The high frequency of neurological disorders in children deprived of parental care was demonstrated (94.1±2.2%). The most commonly the syndrome of static, kinetic, mental and pre-speech retardation was diagnosed (49.2±4.7%, $p < 0.001$). One-third of surveyed children proved to have minimal thyroid dysfunction (TSH-levels over 4.0 mU/L in 27.1±4.1% of cases). Reference intervals considered content TSH 0.3 mU/L to 4.0 mU/L. Issues of normal values of TSH remains disputable. According to research NHANES III JG Hollowel and collaborators normal levels of TSH in serum are within 1.18–1.40 mU/L, and more than 95% of the healthy population have TSH above 2.5 mU/L. Given that L. Wartofsky and RA Dickey (2005) believe that normal levels of TSH levels must accept values 0.3–2.5 mU/L. According to Joseph E. Rain and Malcolm D.C. Donaldson in children aged 2 to 20 weeks TSH was normal interval from 1.7–9.1 mU/L, but in terms of TSH above 6.0 mU/L they recommend more tests and follow-up. The most often changes in thyroid status were detected in children with the syndrome of static, kinetic, mental and pre-speech retardation (32.7±6.1%, $p < 0.05$).

Conclusions. The vast majority of infants at the orphanage have neurological damage caused by perinatal pathology (94.1±2.2%, 111/118). The structure of neurological disorders recovery period dominated syndrome of static, kinetic, mental and pre-speech retardation 49.2±4.7% ($p < 0.001$). Minimal thyroid dysfunction was detected in 27.1±4.1% (32/118) children. The most deep changes in functional activity of pituitary-thyroid system were observed in children with the syndrome of static, kinetic, mental and pre-speech retardation. Reduced activity of the pituitary-thyroid axis has a negative impact on the neuro-psychological development of the child, reflecting the negative correlation ($\rho = -0.68$) between TSH and ratio of mental development, and a direct correlation ($\rho = 0.52$) between the level of free T4 and ratio of mental development.

Key words: neurologic status; psychological development, pituitary-thyroid system; young children.

Сведения об авторах:

Маменко Марина Евгеньевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 Национальной медицинской академии последиplomного образования им. П. Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Шлеенкова Г.О. — Харьковская медицинская академия последиplomного образования.

Адрес: г. Харьков, пр. Героев Сталинграда, 160.

Белых Наталья Анатольевна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии ФОП ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Адрес: г. Луганск, кв. 50 лет Оборона Луганска, 1г; тел. (0642) 58-55-03.

Донцова Катерина Михайловна — Луганский областной дом ребенка № 2 г. Северодонецк.

Адрес: г. Луганск, пл. Ленина, 43а; тел. (0642) 42-19-62.

Статья поступила в редакцию 15.01.2015 г.