

Состояние щитовидной железы у детей раннего возраста, перенесших церебральную гипоксию-ишемию

С.Б. Бережанская, З.И. Малиненко

The thyroid in infants after cerebral hypoxia-ischemia

S.B. Berezhanskaya, Z.I. Malinenko

Ростовский НИИ акушерства и педиатрии; Консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону

С целью выявления морфофункциональных нарушений щитовидной железы обследованы 99 детей раннего возраста, перенесших церебральную гипоксию-ишемию I—II степени. На фоне субклинических проявлений тиреоидной дисфункции выявлено достоверное различие ($p<0,05$) по уровню тиреотропного гормона и показателям тиреоидного объема в сравнении с группой контроля (362 здоровых ребенка). Нарушение структуры тиреоидной ткани отмечено в 17% случаев. Проведенное исследование подтверждает мнение о нарушении функции щитовидной железы у детей, перенесших церебральную гипоксию-ишемию, и значении тиреоидной недостаточности для последующего неврологического развития.

Ключевые слова: дети, щитовидная железа, церебральная гипоксия-ишемия, тиреоидный объем, тиреоидная дисфункция.

Ninety-nine infants were examined after first-two degree cerebral hypoxia-ischemia to detect thyroid morphofunctional disorders. The subclinical manifestations of thyroid dysfunction showed a significant difference in thyroid-stimulating hormone levels and thyroid volume as compared to a control group of 362 healthy children ($p<0,05$). Thyroid structural abnormalities were noted in 17% of cases. The study confirmed the opinion that the children who have sustained cerebral hypoxia-ischemia have thyroid dysfunction and the latter is of importance for further neurological development.

Key words: infants, thyroid, cerebral hypoxia-ischemia, thyroid volume, thyroid dysfunction.

Проблема патологии щитовидной железы у детей раннего возраста остается одной из малоизученных. Актуальность ее обусловлена тем, что заболевания щитовидной железы в настоящее время выходят на первое место среди всей эндокринной патологии у детей [1]. Это вызывает беспокойство не только эндокринологов, но и педиатров и неврологов, что объясняется значимостью влияния тиреоидных гормонов на развитие и рост ребенка, особенно на процессы нейрогенеза, определяющие важнейшие церебральные функции.

Неблагоприятную роль в развитии дисфункций щитовидной железы плода и новорожденного играют факторы, следствием которых является патологическое течение беременности, родов и периода новорожденности. Активно участвуя в регуляции и становлении основных физиологических функций организма, щитовидная железа вовлекается в общий патологический процесс, в результате чего нередко

нарушается ее функциональное состояние.

Чтобы предупредить изменения в тиреоидной системе плода и новорожденного, а также своевременно обратить внимание на начальные проявления дисфункции щитовидной железы, необходимо не только знать причины, способствующие развитию патологических процессов, но и располагать четкими нормативными показателями, характеризующими ее функциональное и морфологическое состояние. Это согласуется с мнением ряда авторов о том, что региональные стандарты имеют исключительное значение, особенно в педиатрической практике [2, 3].

В настоящее время невозможно представить диагностику патологии щитовидной железы без ультразвукового исследования (УЗИ), позволяющего оценить ее расположение, структуру, объем. Вопрос об окончательной интерпретации нормативов тиреоидного объема, особенно у детей раннего возраста, является интенсивно изучаемым, но не решенным [2, 4, 5]. Тем не менее, нормативные показатели для данной возрастной группы необходимы, поскольку могут помочь в выработке диагностической и лечебной тактики у новорожденных и детей раннего возраста, а также в оценке эффективности пренатальной йодной профилактики и в определении показаний к постнатальной терапии.

Актуальность данной проблемы и отсутствие

© С.Б. Бережанская, З.И. Малиненко, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 5:51–55

Адрес для корреспонденции: Бережанская Софья Борисовна — д.м.н., проф., гл.н.с. Ростовского НИИ акушерства и педиатрии 344012 Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

Малиненко Зинаида Ивановна — к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики Консультативно-диагностического центра 344007 Ростов-на-Дону, пр. Ворошиловский, д. 61

четких критериев, позволяющих оценить размеры и объем щитовидной железы в сопоставлении с ее функциональными особенностями, обуславливают необходимость проведения комплексного исследования, цель которого — выявление морфофункциональных нарушений щитовидной железы у детей, перенесших церебральную гипоксию-ишемию, их своевременная диагностика, коррекция и предотвращение формирования тиреоидной патологии.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась по двум направлениям: первое — определение региональных нормативных показателей гормонов щитовидной железы и ее объема у здоровых детей раннего возраста; второе — изучение особенностей функционального и морфологического состояния щитовидной железы у детей, перенесших церебральную гипоксию-ишемию.

Методом свободной выборки обследован 461 ребенок в возрасте от 1 мес до 3 лет. Из исследования исключены дети с наследственной патологией и врожденными пороками развития, врожденным гипотиреозом, повышенным уровнем неонатального тиреотропного гормона, хронической соматической и инвалидизирующей неврологической патологией. Дети были разделены на две группы:

группа наблюдения — дети ($n=99$), перенесшие церебральную гипоксию-ишемию I — II степени;

контрольная группа — здоровые дети ($n=362$), не имевшие морфофункциональных нарушений щитовидной железы, по данным клинико-инструментального и лабораторного исследований.

Динамическое проспективное наблюдение за детьми проводилось в возрастные периоды 1–3, 3–6, 6–12, 12–24, 24–36 мес.

Наличие и степень гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС) диагностировались с учетом заключения невропатолога, окулиста, данных УЗИ головного мозга (нейросонографии) и доплеровских характеристик церебральной гемодинамики. При формулировке диагноза использовалась классификация перинатальных поражений нервной системы у детей в возрасте до 1 года жизни, предложенная А. С. Бурковой и соавт. (2007).

Функциональное состояние гипоталамико-тиреоидной системы оценивали с помощью иммуноферментного анализа с определением тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3), свободного тироксина (св. T_4) тест-наборами Delfia фирмы «Wallac», Финляндия (регистрационный номер 9717) в сыворотке крови на высокоразрешающем флуорометре Аркус 1230–32. Чувствительность метода для цельной крови при определении ТТГ — 2 мМЕ/л; T_3 — 0,3 нмоль/л, св. T_4 — 5 пмоль/л. Всем обследованным

проведено УЗИ щитовидной железы с использованием аппаратов Aloka-630 (Япония), Vivid-3 (США), оснащенных линейными датчиками 7,5–12,0 МГц.

Ультразвуковая биометрия щитовидной железы выполнялась по единой методике J. Brunn (1981) в модификации (А. Ф. Цыб и соавт., 1990). Объем щитовидной железы рассчитывали по формуле J. Brunn (1981):

$TO = (D \cdot T \cdot Ш \text{ правой доли} + D \cdot T \cdot Ш \text{ левой доли}) \cdot 0,479$,

где TO — тиреоидный объем; D — длина, T — толщина; Ш — ширина доли; 0,479 — поправочный коэффициент.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью персонального компьютера Pentium-4 с использованием программы Exel-2005 (функция «описательная статистика»). Данные наблюдений обрабатывались с применением пакета прикладных статистических программ (для медико-биологических исследований — STATGRAPHICS, версия 2.1). Так как некоторые признаки не подчинялись нормальному распределению, применялись непараметрические критерии оценки. Результаты представлены как медиана, нижний и верхний квартили (Me , Q_1 — Q_3). Изучались следующие показатели: средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка средней величины (m). Для определения взаимосвязи переменных вычисляли коэффициенты корреляции: r Пирсона, R Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значимая роль в развитии транзиторных функциональных нарушений щитовидной железы отводится состоянию материнского организма, что свидетельствует о целесообразности проведения анализа факторов риска антенатального периода. В группе наблюдения процент женщин с неблагоприятным акушерским анамнезом, осложненным течением беременности и родов был достоверно ($p<0,05$) выше, чем в контрольной группе: предшествующие медицинские аборт отмечены в 25,25% случаев; выкидыши — в 9,09%, угроза прерывания беременности — в 17,2%; анемия — в 23,2%; ранний гестоз — в 31,3%; поздний гестоз — в 22,2%; фетоплацентарная недостаточность — в 26,3%; внутриутробная гипоксия — в 44,44%, слабость родовой деятельности — в 11,1%; стремительные роды — в 5,05%; стимуляция родовой деятельности — в 19,2%; обвитие плода пуповиной — в 9,1%.

Анализ клинических проявлений перенесенной церебральной гипоксии-ишемии выявил, что лидирующее положение занимал гипертензионный синдром (у 57,6% детей), за ним следовал синдром гипер-

активного поведения и гипервозбудимости (у 38,4%). Почти с одинаковой частотой отмечались синдромы нарушения моторного развития (у 28,3%) и сочетанных форм задержки (у 25,25%). Синдром нарушения моторного развития встречался в виде транзиторного нарушения мышечного тонуса, отстроченного формирования возрастных физиологических моторных реакций и носил преходящий характер. В отдельных случаях мышечная гипотония сочеталась с нейрогенной кривошеей, доплерографическими признаками сосудистой вертебробазилярной недостаточности, что свидетельствовало о перенесенной, наряду с церебральной ишемией, натальной травме шейного отдела позвоночника.

Доброкачественная внутричерепная гипертензия проявлялась срыгиваниями, не связанными с приемом пищи, повышенной возбудимостью, поверхностным сном, метеочувствительностью. У некоторых детей отмечалось напряжение большого родничка, что сочеталось с признаками нарушения ликвородинамики на нейросонограмме и повышением скорости кровотока в базальных венах мозга при транскраниальной доплерографии.

Наиболее характерной для синдрома гипервозбудимости оказалась нерегулируемая чрезмерная двигательная активность с элементами мышечной дистонии, что нередко сопровождалось трудностью засыпания и поверхностным прерывистым сном, эмоциональной лабильностью, неустойчивостью концентрации внимания.

Изучение исходов неврологических нарушений к концу первого года жизни показало, что в $\frac{3}{4}$ случаев неврологическая симптоматика сохранялась. У детей старше года основными неврологическими проявлениями были негрубые нарушения мышечного тонуса, чаще по типу дистонии, отличавшиеся стойкостью и в отдельных наблюдениях сочетавшиеся с непроизвольными движениями в виде тремора, миоклоний, гиперкинезов. Кроме того, отмечалось отставание в развитии тонких дифференцированных движений пальцев, формировании предметно-манипулятивной деятельности.

Психомоторное развитие почти у каждого второго ребенка было задержано, отмечались признаки снижения эмоциональных реакций, низкая познавательная активность. Отставали наиболее дифференцированные и поздно развивающиеся функции: зрительно-моторная координация, формирование коммуникативных реакций, предречевых и речевых навыков. Указанные симптомы могли сочетаться с рефлекторной асимметрией (в 32,3% случаев), нарушениями черепно-мозговой иннервации (в 23,2%), гипертензионным (в 51,5%) и гипердинамическим (в 29,3%) синдромами, синдромом вегетативных расстройств (в 22,2%).

Клинические проявления синдрома вегетативных

расстройств у детей 1–3 лет имели некоторые особенности. Нарушения сердечной деятельности, дыхания и терморегуляции, как правило, отмечались у детей с расстройствами сна, повышенной возбудимостью, склонностью к реакциям страха, особенно при сохранявшихся признаках внутричерепной гипертензии на фоне церебральных гемодинамических нарушений, выявленных при реоэнцефалографии и транскраниальной доплерографии. Отмечены изменения со стороны кожных покровов — «мраморный» рисунок, периорбитальный и периоральный цианоз, общий и локальный гипергидроз. Практически у каждого ребенка наблюдались признаки желудочно-кишечной дискинезии в виде срыгиваний, рвоты, метеоризма, неустойчивого стула и дисфункции гепатобилиарной системы.

Определение гормонального профиля щитовидной железы по уровню тиреотропного и тиреоидных гормонов является критерием ее функционального состояния [6]. Поскольку нет единого мнения о достоверности общепринятых нормативных показателей тиреоидных гормонов [7–9], и практически они отсутствуют для детей грудного и раннего возраста, определение нормативов в обследованных возрастных группах имело практическую значимость. Наши данные показали, что значения уровня ТТГ у детей контрольной группы укладывались в пределы 0,5–2,5 мМЕ/л, являющиеся критерием истинно реального эутиреоидного состояния у 95% здоровых лиц [10].

Полученные результаты изучения параметров гипоталамико-тиреоидной системы подтвердили правомочность отнесения показателей тиреоидного объема у детей контрольной группы к нормативным и использования их для сопоставления с аналогичными данными у детей группы наблюдения для оценки морфофункционального состояния щитовидной железы.

Сопоставление показателей в обеих группах выявило достоверные различия ($p < 0,05$) уровня ТТГ у здоровых и у детей группы наблюдения во всех возрастных подгруппах, за исключением возраста 6–12 мес. Определены особенности возрастной динамики уровня ТТГ (табл. 1). У здоровых детей после 1 года жизни его уровень снижался и достигал минимального значения (1,30 [1,1; 1,8] мМЕ/л) в возрасте 3 лет. У детей группы наблюдения отмечались волнообразные подъемы и снижения значений указанного гормона, достигавшие максимума в возрасте 3–6 мес и на 3-м году жизни. Повышенные показатели в ряде наблюдений сохранялись до 3 лет и сочетались с вялостью ребенка, гипотонией, затянувшейся желтухой, локальной сухостью кожи, запорами в первые месяцы жизни, а в последующем и задержкой моторного и речевого развития. Эти случаи были расценены как снижение компенсаторных возможностей щитовидной железы, тенденция к гипотиреоидному

Таблица 1. Показатели гипотазарно-тиреоидной системы у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет (Me [25;75])

Группа	Гормон	Возрастной период				
		1—3 мес	3—6 мес	6—12 мес	12—24 мес	24—36 мес
Наблюдения (n=99)	T ₃ , нмоль/л	1,90 [1,2;2,9]*	1,9 [1,1;3,0]	1,9 [1,1;2,9]	1,8* [1,2;3,9]	1,75 [1,2;2,8]
	Св. T ₄ , пмоль/л	16,8 [10,1;22,7]	16,05 [11,2;27,9]	17,6* [12,7;24,3]	17,05* [11,8;27,0]	15,35 [10,5;22,4]
	ТТГ, мМЕ/л	2,1* [0,5;3,7]	2,4* [0,43;5,4]	2,2 [0,29;4,8]	1,95* [0,81;4,0]	2,55* [0,5;5,4]
Контрольная (n=362)	T ₃ , нмоль/л	1,75 [1,62;1,9]	1,90 [1,6;2,1]	1,85 [1,6;2,2]	1,5 [1,4;1,7]	1,60 [1,4;1,8]
	Св. T ₄ , пмоль/л	16,95 [14,2;19,4]	15,3 [13,8;18,2]	15,4 [13,3;18,4]	15,15 [14,2;16,3]	14,70 [13,7;16,7]
	ТТГ, мМЕ/л	1,82 [1,4;2,2]	1,8 [1,2;2,2]	1,95 [1,6;2,6]	1,50 [1,1;1,9]	1,30 [1,1;1,8]

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой.

состоянию вследствие перенесенной хронической антенатальной гипоксии и особенно высоких требований к гипотазарно-тиреоидной системе в первые не только месяцы, но и годы постнатальной жизни.

Представляет интерес сопоставление у детей группы наблюдения индивидуальных показателей ТТГ и тиреоидных гормонов, выявившее у детей в возрасте 1—3 мес преобладание повышенных значений ТТГ (в 61,3% случаев) с одновременным увеличением уровня T₃ (в 42,1%) и разнонаправленными изменениями уровня св. T₄, но с преобладанием сниженных (в 36,8%) и нормальных (в 42,1%) показателей. В возрасте 3—6 и 6—12 мес почти у каждого второго ребенка сохранялась тенденция к повышению уровня ТТГ, не сопровождавшаяся четким снижением уровня тиреоидных гормонов. В отдельных наблюдениях имели место повышенные значения св. T₄, что может быть, с одной стороны, выражением принципов регуляции по типу прямой — обратной связи, с другой — являться следствием дисрегуляции контроля секреции и функции тканевой реализации тиреоидных гормонов.

Результаты анализа уровня тиреоидных гормонов, обнаружение случаев субклинических проявлений дисфункции гипотазарно-тиреоидной системы у детей группы наблюдения поставили перед нами задачу определения дополнительных достоверных критериев изменений морфофункционального состояния щитовидной железы по данным УЗИ, которое включало изучение ее структуры, линейных размеров обеих долей и тиреоидного объема. Эхоструктура описывалась как неоднородная при неравномерном (очаговом или диффузном) расположении отраженных сигналов, различающихся по размерам и интенсивности. Для большинства детей группы наблюдения была характерна эхографически неизменная тиреоидная ткань, однако у 13 (16,9%) детей отмечалась ее диффузная неоднородность в виде незначительной гиперэхогенной исчерченности (у 4), наличия участков пониженной эхогенности неправильной формы (у 9).

В детском и подростковом возрасте максимальная доля нарушений структуры тиреоидной ткани (95%) приходится на диффузную форму. Узловая патология щитовидной железы у детей составляет не более 5% [11]. Чаще всего узлы в щитовидной железе удается обнаружить у старших детей и подростков, т.е. в период полового созревания. Вместе с тем в последние годы стали отмечаться случаи выявления узлов в щитовидной железе у детей дошкольного возраста [12].

В нашем исследовании единичные гипозоногенные образования до 5 мм в диаметре отмечены у 4 (5,2%) детей. Принимая во внимание, что с современных позиций эхографии под узлом щитовидной железы подразумевают очаговое поражение доли органа (или его перешейка), размеры которого превышают 4 мм [12], мы сочли возможным считать выявленные образования узлами в тиреоидной ткани. Эти образования имели округлую форму, четкие ровные контуры, однородную гипозоногенную структуру. Всем детям, у которых при УЗИ было выявлено узловое образование, проводилось повторное обследование щитовидной железы через 3 мес и затем через 6 мес. Изменений со стороны образования не наблюдалось: размеры и структура оставались прежними. Анализ крови на содержание тиреоидных гормонов у 2 детей выявил при первом обследовании тенденцию к повышению уровня ТТГ, а при повторных обследованиях все значения гормонов щитовидной железы не превышали возрастной нормы.

Размер щитовидной железы мы оценивали по показателям тиреоидного объема, значения которого были достоверно выше ($p < 0,05$) у детей группы наблюдения (табл. 2). Это согласуется с тем, что у детей, перенесших церебральную гипоксию-ишемию, даже к 3 годам жизни значения ТТГ (2,55 [0,5; 5,4] мМЕ/л) были достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми в контрольной группе (1,30 [1,1; 1,8] мМЕ/л). Эти данные подтверждают мнения о возможном нарушении функции щитовидной железы у детей, перенесших церебральную гипоксию-ишемию [1], и о значении тиреоидной недостаточности для последующего неврологического развития.

Следовательно, УЗИ щитовидной железы четко

Таблица 2. Тиреоидный объем (в см³) в зависимости от возраста у детей от 1 мес до 3 лет жизни (Me [25;75])

Группа	Возрастной период				
	1—3 мес	3—6 мес	6—12 мес	12—24 мес	24—36 мес
Наблюдения (n=99)	0,650* [0,6; 0,7]	0,815* [0,7; 0,96]	0,950* [0,85; 1,41]	1,165* [1,03; 1,35]	1,815* [1,5; 2,11]
Контрольная (n=362)	0,465 [0,42; 0,51]	0,630 [0,6; 0,65]	0,735 [0,7; 0,78]	0,860 [0,82; 0,94]	1,020 [1,0; 1,08]

определяет отклонения тиреоидного объема и является важной составляющей комплексной оценки гипотизарно-тиреоидной системы, поскольку на фоне даже незначительно измененных показателей тиреоидных гормонов при ультразвуковом сканировании обнаруживаются нарушения морфологического состояния щитовидной железы, чаще всего в виде увеличения ее объема. По-видимому, гипоксия уже в антенатальном периоде активизировала адаптационные возможности плода, а в последующие периоды жизни явилась дополнительным фактором, повышающим требования к системам адаптации.

В заключение следует подчеркнуть, что у детей,

перенесших хроническую гипоксию, ряд симптомов (длительно затянувшаяся желтуха, неудовлетворительная прибавка массы, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития и др.) чаще всего оцениваются как последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Наши исследования подтвердили их связь не только с перенесенной гипоксией, но и с дисфункцией гипотизарно-тиреоидной системы, что обуславливает необходимость выделения этих детей в группу риска по развитию более серьезных изменений со стороны тиреоидной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э.П. Врожденный гипотиреоз: диагностика, профилактика и лечение ментальных нарушений. Справочник поликлинического врача 2005; 1: 27—30.
2. Свиначев М.Ю. Нормативы тиреоидного объема у детей: в поисках истины. Ультразвук и функции диагн 2003; 1: 19—33.
3. Шилин Д.Е., Пыков М.И., Окминян Г.Ф. Ультразвуковые параметры щитовидной железы у детей. К вопросу о нормативах ВОЗ — 2001. Ультразвук и функции диагн 2002; 2: 59—61.
4. Шилин Д.Е. К вопросу о внедрении международных нормативов ультразвукового объема щитовидной железы (ВОЗ, 1997 г.) в педиатрическую практику. Тиронет 2000; 3: 14—21.
5. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. Eur J Endocrinol 2002; 136: 180—187.
6. Шилин Д.Е. Актуальные вопросы лабораторной диагностики заболеваний щитовидной железы (современные рекомендации международных организаций). Лаборатория 2002; 3: 22—26.
7. Долгов В.В., Шабалова И.П., Гитель Е.П., Шилин Д.Е. Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы. Тверь: Триада 2002; 98.
8. Фадеев В.В. Нормативы уровня ТТГ: нужны ли изменения? Клиническое эссе. Клинический тиреоидол 2004; 3: 31—35.
9. Горенский М.М. О методах диагностики патологии щитовидной железы и достоверности их результатов. Методические рекомендации для врачей. М 2007; 42.
10. Шилин Д.Е. Эндемический зоб у детей и подростков Российской Федерации: диагностика, лечение и профилактика в условиях дефицита йода. Педиатрия (Приложение к Consilium Medicum) 2005; 2: 1—15.
11. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Горобец В.Ф. и др. Определение объема щитовидной железы у здоровых детей и подростков с помощью ультразвукового метода. Педиатрия 1990; 5: 51—55.
12. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей и подростков. Пособие для врачей. М 1999; 53.

Поступила 25.02.11