

Рис. 3. Динамика компонентов МС (в %) у детей на фоне лечения сиофором ($n = 28$) и монотерапии диетой ($n = 20$).

1 — лечение сиофором (исходные показатели); 2 — диета (исходные показатели); 3 — лечение сиофором (через 6 мес); 4 — диета (через 6 мес).

чении — с 64,3 до 35,7%, тогда как в группе монотерапии удельный вес этого компонента немного повысился — с 45 до 50%.

Таким образом, применение сиофора в сочетании с диетотерапией при ИР у детей приводило к более выраженному улучшению и нормализации метаболических показателей по сравнению с монотерапией диетой. Из всех компонентов МС в большей степени отмечено влияние сиофора на уровень ОХС, фибриногена плазмы крови, САД, отношение ОТ/ОБ. Не выявлено значимого преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией диетой в плане влияния на показатели массы тела и ИМТ. Отмечено, что при МС у детей и подростков чаще имеется нарушение углеводного обмена в виде уплощенной гликемической кривой с низкими цифрами гликемии и отношением максимального повышения уровня гликемии к гликемии натощак менее 1,3. Применение сиофора в отличие от монотерапии диетой приводило к норма-

лизации не только исходно сниженных показателей глюкозы, но и гликемической кривой в целом.

У всех подростков, получавших сиофор, отмечена хорошая переносимость препарата, диспепсических явлений не отмечалось.

Выводы

1. Распространенность МС при ожирении у детей школьного возраста (9—17 лет) составила 42,9%.

2. Применение препарата "Сиофор" у детей с выявленным МС позволило значительно улучшить клинические и метаболические показатели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова И. Ю., Игнатова Н. Г., Рейдис И. М. // Клин. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 3—27.
2. Клязев Ю. А., Картелищев А. В. Ожирение у детей. — М., 1982.
3. Сахарный диабет: доклад исследовательской группы ВОЗ. — М., 1987.
4. Avignon A., Baegner C., Mariano-Goulart D. et al. // Int. J. Obesity. — 1999. — Vol. 23. — P. 512—517.
5. Caro J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73, N 4. — P. 691—696.
6. Fendri S., Debussche X., Pue H. et al. // Diabet. Metab. — 1993. — Vol. 19. — P. 245—249.
7. Guigliano D., De Rosa N. D., Maro G. et al. // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16, N 9. — P. 1387—1390.
8. Himes J. H., Dietz W. H. Report from Expert Panel on Assessment of Weight and Stature in Adolescents. — Chicago, 1993.
9. Himes J. H., Dietz W. H. // Am. J. Clin. Nutr. — 1994. — Vol. 59. — P. 307—316.
10. Juhan-Vague I., Alessi M. C. // Thrombos. Haemostas. — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 656—660.
11. Levenberg P. B., Elster A. B. Guidelines for Adolescent Preventive Services: Clinical Evaluation and Management Handbook. — Chicago, 1995.
12. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. — 1991.
13. Pemeilo G., Misericordia P., Volpi E. et al. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 920—928.
14. Reaven G. M. // Ibid. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595—1601.
15. WHO. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series No. 854. — Geneva, 1995.

Поступила 08.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-008.64-053.2:159.922.72

Н. А. Филимонова, Д. Е. Шилин, О. Л. Печора, А. П. Андрейченко, Э. П. Касаткина

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Кафедры эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) и поликлинической педиатрии с курсом детской реабилитологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ, Городской эндокринологической диспансер Комитета здравоохранения Москвы

Целью исследования был поиск причин, оказывающих негативное влияние на умственное развитие пациентов с врожденным гипотиреозом (ВГ). Обследовано 85 детей 5—17 лет (65 больных с ВГ и 20 здоровых сверстников из их семей). Оценку умственного развития проводили путем тестирования по методике Д. Векслера на фоне клинко-гормональной компенсации. Результаты исследования показали, что старт терапии на 1-м месяце жизни обеспечивает высокие адаптационные возможности и приводит

The purpose of the study was to search for causes that exert a negative effect on the mental development of patients with congenital hypothyroidism (CH). A total of 85 children aged 5-17 years (65 patients with CH and 20 healthy individuals of the same age from their families) were examined. Their mental development was assessed by the D. Veksler test in the presence of clinical and hormonal compensation. The results have demonstrated that the start of therapy at month 1 of life provides high adaptive capacities and results in the normal level of mental

к достижению нормального уровня умственного развития у детей с ВГ (средний IQ 103 ± 4 балла). Адекватность проводимой терапии в дальнейшем также влияет на умственное развитие больных с ВГ: при нормальном интеллекте (IQ > 90 баллов) в 90% случаев дети получали адекватную заместительную гормональную терапию в течение 1-го года жизни, тогда как среди детей с пограничной интеллектуальной недостаточностью (IQ 70–89 баллов) гормональная компенсация на 1-м году отмечена только у 38%. Перинатальную патологию чаще выявляли у детей с задержкой умственного развития: при олигофрении по сравнению с нормальным интеллектом патологическое течение беременности отмечали у 56% детей против 22%, а асфиксию в родах — у 33% против 15%. Семейно-социальные факторы играли роль в формировании интеллектуального уровня ребенка с ВГ, но не решающую. Сделан вывод о том, что ведущую роль в формировании интеллекта играют сроки начала и адекватность проводимой терапии. Наши данные указывают на необходимость оптимизации системы диспансерного наблюдения детей с ВГ: более жесткого клинико-гормонального мониторинга пациентов силами эндокринолога и консультирование детей с ВГ с раннего возраста неврологом и медицинским психологом.

development in children with CH (the mean IQ, 103 ± 4 scores). The adequacy of the therapy performed also affects the mental development of patients with CH in future: children with normal intellect (IQ > 90 scores) received adequate hormonal replacement therapy within the first year of life in 90% of cases whereas hormonal compensation within the first year of life was noted only in 38% of the children with borderline intellectual deficiency (IQ = 70–89 scores). Perinatal pathology was more frequently detected in children with mental retardation: in children with oligophrenia and those with normal intellect, their maternal pathological pregnancy was observed in 56 and 22%, respectively. Birth asphyxia was noted in 33% versus 15%. Familial and social factors played a role (but not decisive) in the formation of the intellectual level of a child with CH. It is concluded that the time of initiation and the adequacy of therapy play the leading role in the formation of intellect. The authors' findings show it necessary to optimize a follow-up system for children with CH: a stricter clinical and hormonal monitoring of patients by an endocrinologist and consulting of children with CH by a neurologist and a medical psychologist from their infancy.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в педиатрической эндокринологии (1:3500–4000 новорожденных). Известно, что дефицит тиреоидных гормонов неблагоприятно влияет практически на все органы и системы ребенка. При поздней диагностике и задержке заместительной гормональной терапии ВГ ведет к инвалидизации с детства [2]. Единственным способом предотвратить задержку умственного развития (ЗУР) при ВГ служит максимально раннее начало лечения — с первых дней жизни [1]. Поскольку клинические признаки ВГ в первые месяцы жизни малоинформативны и неспецифичны, во многих странах внедрен массовый скрининг новорожденных, позволяющий поставить диагноз и начать терапию на 2-й неделе жизни. В зарубежной литературе [5, 8, 11] сообщается, что у детей с ВГ, выявленных при скрининге, ЗУР впоследствии развивается намного реже, чем в "доскрининговую эпоху".

В то же время появились данные, свидетельствующие о том, что прогноз интеллектуального развития ребенка с ВГ зависит не только от срока начала терапии, но и от других причин [6, 9, 12, 13]: тяжести пренатального дефицита тиреоидных гормонов, адекватности проводимой заместительной гормональной терапии — ЗГТ (особенно в первые годы жизни ребенка), иных перинатальных факторов (патологии беременности и родов, наследственности и воспитания) [15]. Поскольку возможности медико-социальной реабилитации детей с ВГ во многом определяются наличием и степенью тяжести интеллектуальных нарушений, целью нашего исследования явился анализ факторов, оказывающих влияние на умственное развитие детей с ВГ.

Материалы и методы

Обследовано 85 детей 5–17 лет, проживающих в условиях легкого дефицита йода в промышленном мегаполисе (Москва): 65 больных с ВГ (34 мальчика и 31 девочка; основная группа) и 20 здоровых сверстников из их семей (5 братьев и 15 сестер;

контрольная группа). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, условиям проживания, характеру воспитания и наследуемым интеллектуальным возможностям. Для оценки умственного развития пациентов с ВГ впервые в отечественной практике проведено психологическое тестирование в баллах по методике Д. Векслера, адаптированной А. Ю. Панасюком [4], по 12 субтестам с расчетом интеллектуального индекса (IQ), вербального и невербального IQ (табл. 1).

Перед тестированием все дети осмотрены эндокринологом, а пациентам с ВГ проведена гормональная оценка компенсации заболевания. Больных с некомпенсированным заболеванием включали в основную группу только после подбора адекватной дозы левотироксина и достижения нормальных показателей тиреоидного статуса (ТТГ, сТ₄, сТ₃) в течение не менее 3 мес.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ для медико-биологических исследований STATGRAPHICS, она включала в себя традиционные методы вариационной статистики. Результаты представлены средними величинами со стандартной ошибкой ($M \pm m$). Степень достоверности различий между группами оценивали по критерию *t* Стьюдента и χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты психологического тестирования показали, что средний уровень интеллекта у обследо-

Таблица 1

Краткая характеристика исследуемых групп

| Показатель | Основная группа | Контрольная группа |
|-----------------------|------------------|--------------------|
| Число обследованных | 65 | 20 |
| Мальчики, % | 52 | 25 |
| Девочки, % | 48 | 75 |
| Средний возраст, годы | $10,55 \pm 0,84$ | $10,52 \pm 1,33$ |

Таблица 2

Уровень интеллектуального развития и частота его задержки при ВГ в зависимости от системы диагностики по сравнению с контролем ($M \pm m$)

| Показатель | Группа обследованных | | | |
|--------------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------|------------------------|
| | А ($n = 43$) | А (контроль; $n = 17$) | Б ($n = 22$) | Б (контроль; $n = 3$) |
| Средний срок начала терапии, дни | 576 | 576 | 43 | — |
| IQ , средние баллы | $83,3 \pm 3,1$ | 114 | $97,3 \pm 3,5$ | 120 |
| Частота ЗУР ($IQ < 90$), % | $62,8 \pm 7,5$ | 0 | $31,8 \pm 10,2$ | 0 |
| Частота ПИН ($IQ 70-89$), % | $32,6 \pm 7,2$ | 0 | $27,3 \pm 9,7$ | 0 |
| Частота олигофрении ($IQ < 70$), % | $30,2 \pm 7,0$ | 0 | $4,5 \pm 4,5$ | 0 |

ванных детей с ВГ находился на уровне нижней границы нормы (< 90 баллов) — $89,75 \pm 1,82$ балла, тогда как в контрольной группе средний IQ соответствовал нормальному диапазону — $115,33 \pm 4,05$ балла, т. е. у пробандов IQ был снижен — на 26 баллов, или на 23% ($p < 0,05$).

1. Влияние внедрения неонатальной скрининг-диагностики на уровень IQ детей с ВГ

Для оценки влияния внедрения неонатальной скрининг-диагностики на уровень IQ детей с ВГ проведена сравнительная оценка интеллектуального уровня детей с ВГ, родившихся до и после внедрения неонатального скрининга на гипотиреоз (в Москве — с 1990 г.). В группу А ($n = 43$) вошли дети, диагноз которым поставлен до внедрения массового скрининга, а в группу Б ($n = 22$) — те, кто был выявлен в ходе скрининга (табл. 2). Установлено, что дети, диагноз которым поставлен при скрининге, получали лечение с более раннего возраста (в среднем с 1,5 мес), чем пациенты, родившиеся в "доскрининговую эру" (в среднем почти с 1,5 лет). Тем не менее, несмотря на реализацию программы скрининг-диагностики и связанные с этим позитивные сдвиги, средний срок старта терапии нельзя признать удовлетворительным, поскольку, согласно международным рекомендациям (Европейское общество педиатров-эндокринологов — ESPE, 2000 г.), оптимальными сроками начала ЗГТ при ВГ являются первые 2 нед жизни ребенка [7].

2. Влияние сроков начала ЗГТ на уровень IQ детей с ВГ

Для оценки влияния сроков начала терапии проведено разделение больных с ВГ в зависимости от сроков начала терапии на 4 группы: 1-я — 9 детей, лечение которых начато до 30-го дня жизни включительно, 2-я — 10 детей, лечение которых на-

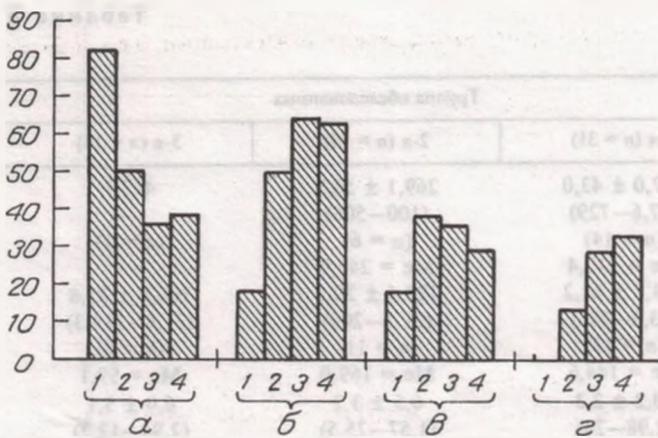
чато с 31-го по 60-й день жизни, 3-я — 19 детей, которых начали лечить с 61-го по 180-й день, 4-я — 22 ребенка, лечение которых начато позже 180-го дня жизни.

Результаты тестирования показали достаточно высокий уровень интеллектуального развития в 1-й группе, где средний IQ составил 103 балла, соответствуя диапазону нормы (> 90 баллов; табл. 3). При этом максимально высокий IQ (125 баллов) отмечен у девочки, лечение которой начато раньше всего — на 10-й день жизни (у остальных — не ранее 19-го дня). Во 2–4-й группе средние значения не превышали нижний порог нормы: во 2-й — 89 баллов, в 3-й — 85 баллов, в 4-й — 82 балла (см. табл. 2). Данные показатели меньше значений в 1-й группе на 15 баллов и более, что отражает прогрессирующее снижение IQ по мере задержки лечения. По мере запаздывания терапии явно нарастала (в 3,5 раза) и частота случаев ЗУР ($IQ < 90$ баллов): от 18% в 1-й группе до 63% в 3–4-й группе ($p < 0,05$) (см. рисунок). Кроме того, неблагоприятным последствием отсрочки терапии стало не только учащение ЗУР, но и очевидное нарастание ее тяжести. Так, при лечении, начатом на 1-м месяце жизни, относительно редкие случаи ЗУР имели всегда легкую степень интеллектуальной недостаточности — на уровне пограничной (70–89 баллов), тогда как среди детей, лечение которых начато позже, отмечено не только учащение случаев ЗУР, но и качественно иные, более тяжелые ее варианты. При этом пограничная интеллектуальная недостаточность (ПИН) выявлена во 2–4-й группе в 1,6–2 раза чаще, чем в 1-й группе, а в остальных случаях наблюдалась еще более грубая умственная отсталость, которая не встречалась при раннем начале терапии. Так, при задержке лечения у 20% больных выявлена олигофрения ($IQ < 70$ баллов): у 12 детей — дебильность ($IQ 50-69$ баллов), у 2 — имбецильность ($IQ 25-49$ баллов). Эти дети посещали вспомогательные школы для умственно отсталых, а до-

Таблица 3

Уровень интеллектуального развития и частота его задержки при ВГ в зависимости от сроков начала терапии по сравнению с контролем ($M \pm m$)

| Показатель | Группа обследованных | | | | | | | |
|----------------|----------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|------------------------------|
| | 1-я ($n = 11$) | 1-я (контрольная; $n = 0$) | 2-я ($n = 16$) | 2-я (контрольная; $n = 4$) | 3-я ($n = 14$) | 3-я (контрольная; $n = 5$) | 4-я ($n = 24$) | 4-я (контрольная; $n = 11$) |
| IQ , баллы | $102,9 \pm 4,1$ | — | $88,7 \pm 4,1$ | $114 \pm 4,6$ | $85,3 \pm 6,4$ | $116 \pm 2,3$ | $82,3 \pm 4,1$ | $114,5 \pm 4,5$ |
| Частота ЗУР, % | $18,2 \pm 12,2$ | — | $50 \pm 12,9$ | 0 | $64,3 \pm 13,3$ | 0 | $62,5 \pm 10,1$ | 0 |



IQ (в баллах) у детей с ВГ и у их здоровых сибсов.

1 — 1-я группа; 2 — 2-я группа; 3 — 3-я группа; 4 — 4-я группа а — $IQ > 90$; б — ЗУР ($IQ < 90$); в — ПИН ($IQ = 70-80$); г — олигофрени ($IQ < 70$). По оси ординат — частота случаев (в %)

полнительная терапия сосудистыми и ноотропными препаратами не могла привести к существенному улучшению их умственных способностей. Это указывает на большие сложности в реабилитации детей с поздним началом терапии — в противоположность тем, кого лечить начинают вовремя, т. е. в ранние сроки после рождения.

Таким образом, представленные данные подчеркивают важность раннего старта ЗГТ новорожденных с ВГ, так как лечение с 1-го месяца жизни обеспечивает высокие адаптационные возможности детей и достижение ими нормального уровня интеллектуального развития. Напротив, задержка терапии приводит к ЗУР, при этом тяжелые формы ЗУР формируются только при позднем старте ЗГТ (с 3-го месяца жизни).

3. Зависимость уровня умственного развития детей основной группы от тяжести ВГ и общего состояния при рождении, характера течения заболевания и социальных факторов

С целью выявления причин, влияющих на формирование ЗУР у детей с ВГ, которых начинают лечить даже в ранние сроки после рождения, выполнен анализ зависимости интеллектуального статуса детей с ВГ от его тяжести при рождении, характера течения заболевания на постнатальном этапе развития и влияния социальных факторов. Для этого больные были разделены на 3 группы в зависимости от достигнутого на момент настоящего обследования уровня умственного развития: 1-я группа ($n = 31$) — дети с нормальным IQ (90—125 баллов);

2-я ($n = 20$) — дети с ПИН и IQ 71—89 баллов; 3-я ($n = 14$) — дети с олигофренией и IQ 38—68 баллов (табл. 4). Средний срок начала терапии был наименьшим в 1-й группе (249 ± 67 дней, $Me = 53$), наибольшим — в 3-й группе (508 ± 187 дней, $Me = 180$). При этом доля детей, лечение которых начато в течение 1-го месяца жизни, также существенно различалась, составив в 1-й группе почти 1/3 (29%), во 2-й — всего 10%, тогда как в 3-й группе таких случаев вообще не было (0%). В то же время, несмотря на то что 71% детей 1-й группы начали лечиться явно позже — вплоть до 1,5 лет, они имели в последующем нормальный интеллект. Таким образом, представленные данные указывают на то, что нормальный уровень умственного развития встречается даже у детей с ВГ, лечение которых начато с опозданием. Это свидетельствует о потенциальном участии в созревании высшей нервной деятельности ребенка с ВГ наряду со сроками начала ЗГТ и иных факторов.

3.1. Зависимость уровня умственного развития от тяжести ВГ при рождении

Проведено сопоставление величины IQ на момент обследования с ретроспективными данными о первичных гормональных маркерах ВГ (ТТГ цельной крови, ТТГ и cT_4 сыворотки до начала лечения) (табл. 5). В клинической практике врачи-эндокринологи часто отмечают, что у детей с наиболее высоким патологическим уровнем ТТГ впоследствии имеется тяжелая ЗУР. Результаты нашего анализа не показали четкой связи между исходными показателями тиреоидного статуса при рождении и уровнем умственного развития в последующем у ребенка с ВГ, однако выявлена тенденция к нарастанию уровня ТТГ и уменьшению содержания cT_4 от 1-й группы к 3-й, что может свидетельствовать о тяжелом гипотиреозе у детей с ЗУР. Данные некоторых зарубежных исследователей [5, 15] свидетельствуют об отсутствии корреляции между первичным уровнем ТТГ и IQ в последующем. Высказывается предположение о том, что высокий уровень первичного ТТГ не всегда соотносится с тяжестью пренатальной гипотироксинемии (ПГТ) и вследствие этого со степенью умственного развития ребенка в дальнейшем. Что касается связи уровня тироксина и IQ , то имеющиеся в литературе данные достаточно противоречивы. Так, часть авторов [9, 10] сообщают о прямой корреляции между низкой концентрацией гормона в сыворотке крови больных ВГ до начала ЗГТ и низким уровнем умственного развития в последующем. Однако в других публикациях [15] приводятся

Таблица 4

Характеристика детей с ВГ с разделением по уровню IQ по сравнению с контролем ($M \pm m$)

| Показатель | Группа обследованных | | | | | |
|----------------------|---|--|--|--|--|---|
| | 1-я ($n = 31$) | 1-я контрольная ($n = 5$) | 2-я ($n = 20$) | 2-я контрольная ($n = 7$) | 3-я ($n = 14$) | 3-я контрольная ($n = 8$) |
| IQ , средние баллы | $104,9 \pm 1,9$ (90—125) $Me = 104$ | $119,4 \pm 4,6$ (104—128) $Me = 125$ | $81,6 \pm 1,1$ (71—89) $Me = 81,5$ | $116,6 \pm 2,3$ (106—122) $Me = 118$ | $59,7 \pm 2,6$ (38—68) $Me = 64$ | $110,5 \pm 4,5$ (95—128) $Me = 107$ |

Клинико-гормональная характеристика групп ($M \pm m$)

| Показатель | Группа обследованных | | |
|---|--|--|--|
| | 1-я (n = 31) | 2-я (n = 20) | 3-я (n = 14) |
| ТТГ на этапе скрининга (цельная кровь), мЕ/л | 247,0 ± 43,0 (87,6–729) n = 14 Me = 212,4 | 269,1 ± 56,9 (100–508) n = 6 Me = 240,9 | 443,7 — n = 1 Me = 99,1 |
| ТТГ к началу терапии (сыворотка), мЕ/л | 194,7 ± 62,2 (13,2–986) n = 17 Me = 144,6 | 128,4 ± 20,2 (31,1–200) n = 11 Me = 169,0 | 106,8 ± 25,8 (21,6–219,3) n = 8 Me = 99,1 |
| сТ ₄ к началу терапии (сыворотка), пмоль/л | 10,2 ± 2,3 (2,98–24) n = 10 Me = 8,1 | 6,5 ± 3,2 (1,57–25,5) n = 7 Me = 3,8 | 6,0 ± 3,1 (2,94–12,2) n = 3 Me = 2,9 |
| Шкала Апгар, баллы | 7,6 ± 0,14 (6–8) n = 27 Me = 8 | 7 ± 0,22 (4–8) n = 19 Me = 7 | 6,5 ± 0,42 (4–8) n = 12 Me = 7 |
| Асфиксия в родах, требующая реанимации, % | 14,8 ± 6,97 n = 27 | 15,8 ± 8,6 n = 19 | 33,3 ± 14,2 n = 12 |
| Средние сроки начала ЗГТ, годы | 0,7 ± 0,2 (0,01–3,9) Me = 0,1 | 1,2 ± 0,4 (0,04–5,7) Me = 0,3 | 1,4 ± 0,5 (0,1–7) Me = 0,5 |
| ТТГ на момент обследования (сыворотка), мЕ/л | 6,2 ± 3,1 n = 31 | 5,1 ± 2,4 n = 20 | 11,6 ± 4,5 n = 14 |
| Гормональная декомпенсация на момент обследования, % | 19,4 ± 7,2 n = 31 | 20 ± 9,9 n = 20 | 42,9 ± 13,7 n = 14 |
| Патологическая задержка роста < -2σ | 0 n = 31 | 0 n = 20 | 14,3 ± 9,7 n = 14 |
| Патологическое отставание костного возраста < -2σ | 6,5 ± 4,5 n = 31 | 15 ± 8,2 n = 20 | 28,6 ± 12,5 n = 14 |

альтернативные данные и делается вывод о том, что уровень тироксина сыворотки новорожденного не всегда точно отражает действительную тяжесть гипотиреоза, поэтому он неинформативен для прогнозирования умственных способностей при ВГ. Это объясняется тем, что возможный трансплацентарный перенос тироксина от матери к плоду непосредственно перед родами насыщает организм плода, что позволяет обнаруживать гормон в циркуляции в раннем неонатальном периоде даже в случаях атиреоза [15]. В настоящее время в литературе активно обсуждается вопрос о протективной роли материнских тиреоидных гормонов. Известно, что недостаточная функция щитовидной железы матери в I триместре беременности может приводить к тяжелым поражениям ЦНС у ребенка вплоть до кретинизма. Предполагают также, что влияние материнских тиреоидных гормонов возможно и в последующие гестационные сроки. В случае формирования дефектной щитовидной железы при ВГ частичная трансплацентарная передача материнских тиреоидных гормонов может способствовать уменьшению пренатальной гипотироксинемии плода. Несомненно, значимым фактором является состояние функции щитовидной железы матери, поскольку только здоровая материнская щитовидная железа способна оказывать протективное действие на любом сроке гестации.

Таким образом, представленный анализ данных свидетельствует о том, что уровень гормональных маркеров не всегда отражает степень пренатальной

гипотироксинемии и вследствие этого не может использоваться в качестве прогностического критерия умственного развития у ребенка с ВГ.

Известно, что задержка дифференцировки костного скелета коррелирует с тяжестью гипотиреоза и является прогностически неблагоприятной для головного мозга. Поэтому в качестве раннего маркера тяжести ПГТ у ребенка с ВГ за рубежом часто используют рентгенографию коленного сустава при рождении, по результатам которой выявляют задержку созревания дистального эпифиза бедренной кости на момент постановки диагноза [14]. В рамках нашего исследования подобная оценка не проведена, поскольку в отечественной практике диагностики ВГ этот подход до сих пор не использовался.

3.2. Зависимость умственного развития ребенка с ВГ в старшем возрасте от состояния его здоровья в периоде новорожденности

Факторами, усугубляющими тяжесть поражения ЦНС у новорожденного с ВГ, наряду с ПГТ может служить гипоксия перинатального периода, которая ведет к возникновению гипоксически-травматической энцефалопатии в результате ишемии тканей головного мозга и/или (микро)геморрагических нарушений в них. Несомненно, пренатальная гипоксия у ребенка с ВГ негативно влияет на формирование ЦНС, которая дефектна уже исходно — за счет внутриутробного дефицита гормонов щито-

видной железы. Кроме того, тиреоидные гормоны влияют на синтез сурфактанта в легких, необходимого для расправления альвеол и удовлетворительного самостоятельного дыхания. В силу этого именно при ВГ дети чаще рождаются в асфиксии, которая сама по себе усугубляет поражение ЦНС. Поскольку, как правило, дети, рожденные от матерей с патологией 2-й половины беременности, имеют пренатальную гипоксию [3], мы в качестве критерия ее наличия использовали анамнестические данные, указывающие на поздний токсикоз. Наличие асфиксии в родах устанавливали по данным шкалы Апгар с использованием стандартного диагностического порога — 6 баллов и менее через 1 мин после рождения. После разделения больных основной группы на 3 группы в зависимости от IQ (см. выше) подвергли ретроспективному анализу частоту этих факторов в анамнезе у детей с ВГ. Установлено, что в 3-й группе 2-я половина беременности протекала патологически почти в 3 раза чаще, чем в 1-й группе (56% против 22%; $p < 0,05$), случаи интранатальной асфиксии, требовавшие реанимационных мероприятий, встречались с удвоенной частотой (33% в 3-й группе против 15 и 16% в 1-й и 2-й группах), а средний балл по шкале Апгар был самым низким ($p < 0,05$; см. табл. 5). Необходимо отметить, что во всех группах состояние детей с ВГ оценивали при рождении в 6 баллов и ниже многократно чаще, чем в общей популяции новорожденных (1,8%) [3].

Таким образом, при наиболее тяжелой ЗУР (олигофрении) нами отмечена самая высокая частота неблагоприятного течения беременности и угрожающих состояний при рождении, что при ВГ наряду с пренатальной гипотироксинемией способствует повреждению головного мозга. Гипоксически-травматическое повреждение ЦНС у детей с ВГ в ходе гестации и/или в родах существенно отягчает развитие ментальных функций ребенка. С другой стороны, дети с ВГ рождаются уже ослабленными по причине имеющегося тяжелого гипотиреоза, поэтому именно у них чаще развивается асфиксия в родах, что вторично влияет на ЦНС. Таким образом, учитывая то, что дети с ВГ часто имеют признаки поражения ЦНС, предлагаем при выявлении в раннем неонатальном периоде у детей с ВГ признаков гипоксического поражения мозга включать в комплекс реабилитационных мероприятий дополнительную корригирующую терапию по назначению детского невролога с первых дней жизни.

3.3. Зависимость уровня умственного развития больного с ВГ от компенсации заболевания в течение жизни

Хорошо известно, что тиреоидные гормоны оказывают значительное влияние на формирование ЦНС не только пренатально, но и на протяжении всей последующей жизни. Имеются указания на то, что тироксинзависимая миелинизация нервных волокон может волнообразно продолжаться после рождения ребенка вплоть до завершения полового созревания, но особенно активно протекает в первые годы жизни. Этот факт объясняет важ-

ность проведения адекватной ЗГТ ребенку с ВГ, поскольку частые периоды декомпенсации могут оказать неблагоприятное влияние на умственное развитие, даже несмотря на раннее начало терапии.

Поэтому мы предприняли попытку оценить влияние уровня адекватности проводимой терапии на умственные способности ребенка с ВГ. Для выявления степени компенсации больного в течение 1-го года жизни использовали результаты ежеквартального гормонального обследования. Критериями компенсации в течение 1-го года жизни считали нормальные величины гормонов тиреоидного комплекса, достигнутые на фоне терапии левотироксином. Для оценки течения заболевания в последующем использовали косвенные критерии (анализ показателей роста, костного возраста и клинко-гормональные показатели на момент обследования).

Оказалось, что почти все пациенты с нормальным интеллектом получали адекватную ЗГТ в течение 1-го года жизни: 90% детей 1-й группы имели удовлетворительные результаты клинко-гормонального обследования, а во 2-й группе таких детей было уже в 2 раза меньше — только 38% ($p < 0,05$). Гормональное обследование, проведенное перед тестированием, показало, что средний уровень ТТГ в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах был незначительно выше нормы (см. табл. 5), тогда как в 3-й группе он был патологически высоким. В целом среди всех обследованных детей с ВГ у каждого четвертого (26%) была выявлена декомпенсация, причем чаще всего она встречалась у больных с олигофренией — почти у половины (43%), тогда как при ПИН и нормальном интеллекте случаи неадекватной ЗГТ выявлялись реже — примерно у каждого четвертого ребенка (26%). Высокая распространенность неадекватного режима среди детей с олигофренией может объясняться в том числе отсутствием мотивации к адекватному лечению у родителей. Патологическая задержка роста (менее 2 стандартных отклонений) обнаружена только в 3-й группе (у 14% детей), а патологическое отставание костного возраста было среди них же распространено с максимальной частотой (29% против 15% во 2-й группе и 6% в 1-й группе; $p < 0,05$) (см. табл. 5). Представленные данные показывают, что для детей с ВГ и ЗУР характерно более неблагоприятное течение заболевания в целом. Им позднее всех назначают ЗГТ, что само по себе отрицательно влияет на умственное развитие, а затем именно эти дети чаще всех пребывают в длительной клинко-гормональной декомпенсации — как на 1-м году жизни, так и в последующем, что вызывает у них не только умственную отсталость, но и патологическую задержку физического развития.

3.4. Зависимость уровня умственного развития больного с ВГ от наследственных и социально-средовых факторов

Различные наследуемые признаки и факторы внешней среды могут оказывать влияние на умственное развитие ребенка. Известно, что генетический потенциал, воспитание, условия жизни и круг общения играют не последнюю роль в формирова-

нии интеллекта. В силу этого представлялось интересным оценить влияние семейных и социально-средовых факторов на умственное развитие детей с ВГ. Мы посчитали возможным использовать сведения об образовательном цензе родителей, которые косвенно отражают наследуемый интеллектуальный потенциал и аспекты воспитания. Проведенный анализ показал, что в нашем рандомизированном исследовании приняли участие семьи с достаточно высоким уровнем образования родителей — в 48% семей один или оба родителя имеют высшее образование. Несмотря на то что для тестирования приглашали всех детей с ВГ, состоящих на эндокринологическом учете, наибольшую заинтересованность в дополнительном обследовании ребенка проявляли в первую очередь семьи с благополучным социально-экономическим статусом. Тем не менее именно в семьях олигофренов родители с высшим образованием встречались реже всего (29% в 3-й группе против 71% в 1-й группе; $p < 0,05$). Для решения вопроса о том, не связана ли ЗУР у детей 3-й группы с генетически низкими семейными особенностями этих пациентов, проведена сравнительная оценка уровня их IQ со здоровыми sibсами — родными братьями и сестрами из контрольной группы.

Результаты показали, что хотя у sibсов олигофренов по сравнению с остальными здоровыми детьми установлен самый невысокий средний уровень IQ (110 баллов), их индивидуальные значения всегда соответствовали нормальным. В силу этого можно предположить, что семейные и социально-средовые факторы играют определенную роль в формировании интеллектуального уровня ребенка, но не решающую. Это предположение вполне согласуется с современными зарубежными данными, согласно которым семейный фактор (образование родителей у детей с ВГ) признается потенциально возможным, но не единственным, не первостепенным.

Таким образом, проведенное исследование интеллектуального развития детей с ВГ позволило выявить основные факторы, влияющие на психоинтеллектуальный прогноз ребенка с ВГ. Ведущую роль в формировании интеллекта играют сроки начала ЗГТ. При этом дети с низким IQ изначально имеют более частую и тяжелую перинатальную патологию, которая, по всей видимости, обусловлена тяжелой пренатальной гипотироксинемией. Возможно, именно из-за тяжести состояния при рождении этим детям диагноз ставят с максимальной задержкой, а терапию назначают недопустимо поздно. Поэтому в очередной раз обостряются проблемы, требующие идеальной организации службы скрининг-диагностики ВГ, направленной на постановку диагноза до 8—12-го дня жизни.

Поскольку на исход интеллектуального развития детей с ВГ оказывает влияние и большое количество постнатальных факторов (частые периоды длительной декомпенсации в связи с неадекватной дозой левотироксина и/или перерывами в его приеме), а также социальный статус семьи (дефекты или дефицит воспитания), для полноценной

реабилитации детей с ВГ требуется оперативное внедрение принципиально важного положения — комплексного подхода с привлечением в команду специалистов, ответственных за диспансерное наблюдение детей с ВГ (наряду с педиатром-эндокринологом необходимо наблюдение детского невролога, педагога-психолога и др.).

Выводы

1. Терапия ВГ, начатая на 1-м месяце жизни, обеспечивает высокие адаптационные возможности детей и возможность достижения ими нормального уровня интеллектуального развития.

2. Значительное количество детей, имеющих при ВГ частые и/или длительные периоды декомпенсации, диктует необходимость оптимизации диспансерного наблюдения и более жесткого клинико-гормонального мониторинга пациентов силами эндокринолога.

3. При ВГ дети с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении имеют самый неблагоприятный прогноз в отношении интеллекта, что диктует необходимость их более пристального диспансерного наблюдения и подключения с первых дней жизни к программе постнатальной реабилитации детского невролога.

4. С учетом ограниченных возможностей для спонтанного достижения приемлемого интеллектуального уровня детям с ВГ требуются раннее консультирование и длительная реабилитационная поддержка со стороны медицинского психолога и педагогов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Соколовская В. Н., Самсонова Л. Н. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. Прилож. к журналу. — 1998. — С. 1—21.
2. Скрининг-программа ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей: Метод. рекомендации / Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б. и др. — М., 1996.
3. Справочник неонатолога / Под ред. В. А. Таболина, Н. А. Шабалова. — М., 1984. — С. 95—96.
4. Филимоненко Ю., Тимофеев В. Руководство к методике исследования интеллекта у детей Д. Векслера. — СПб, 1992. — С. 1—78.
5. Delange F. // *Horm. Res.* — 1997. — Vol. 48. — P. 51—61.
6. Dubuis J., Glorieux J. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 1. — P. 222—227.
7. ESPE Report: Revised Guidelines for Neonatal Screening Programmes for Primary Congenital Hypothyroidism // *Horm. Res.* — 1999. — Vol. 52. — P. 49—52.
8. Hsiao P. H., Chiu Y. N., Tsai W. Y. // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 100, N 1. — P. 40—44.
9. Letarte J., Glorieux J. // *Pediatr. Res.* — 1988. — Vol. 24, N 1. — P. 6—8.
10. Murphy G., Hulse J. A. et al. // *Arch. Dis. Childh.* — 1986. — Vol. 61. — P. 761—765.
11. Rovet J., Glorieux J., Heyerdahl S. // *Advances in Neonatal Screening* / Ed. B. J. Therrell. — Amsterdam, 1987. — P. 71—75.
12. Salerno M., Militerni R. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 141, N 2. — P. 105—110.
13. Van Vliet G. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9, N 1. — P. 70—84.
14. Vitranen M., Perheentupa J. // *Acta Paediatr. Scand.* — 1989. — P. 412—418.
15. Virtanen M., Santavuori P. // *J. Acta Paediatr. Scand.* — 1989. 00 Vol. 78, N 3. — P. 405—411.

Поступила 26.03.02