

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-008.64-053.1-653.2-06:616.8]-07

Л. Н. Самсонова, Е. В. Киселева, В. П. Зыков, Л. Л. Науменко, Э. П. Касаткина

ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 5—7 ЛЕТ¹

Кафедры эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) и неврологии детского возраста (зав. — проф. В. П. Зыков) Российской медицинской академии последипломного образования

Статья посвящена оценке течения перинатального периода, психоинтеллектуального и неврологического статуса детей, перенесших транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ). В исследование включены 60 детей в возрасте 5—7 лет, родившихся в Москве, имевших по результатам скрининг-диагностики врожденного гипотиреоза уровень ТТГ ≥ 20 мЕД/л. Из них у 56 детей через 1—6 мес, к моменту ретестирования, произошла спонтанная нормализация уровня ТТГ; 4 ребенка, у которых к моменту сыровоточного тестирования нормализации не произошло, получали терапию левотироксином от 5 мес до 4,5 лет. Контрольную группу ($n = 25$) составили паритетные по всем признакам дети, имевшие нормальный уровень ТТГ к моменту рождения. Обследование детей включало в себя оценку акушерского анамнеза, определение уровня ТТГ новорожденных, оценку неврологического и психоинтеллектуального развития (в возрасте 5—7 лет). Результаты исследования показали, что дети, перенесшие ТНГ, имеют особенности неврологического и психоинтеллектуального статуса (речевые нарушения, снижение интеллектуальных операций, характеризующих логическое, наглядно-образное мышление), которые могут оказывать негативное влияние на последующее развитие ребенка, приводить к социальной дезадаптации, что диктует необходимость диспансерного наблюдения этой группы детей.

The paper evaluates the perinatal period of the mental, intellectual, and neurological status of children with prior transient neonatal hypothyroidism (TNH). The study involved 60 children aged 5–7 years who had been born in Moscow; they had thyroid-stimulating hormone (TSH) levels of 20 mU/l. In 56 children of them, spontaneous normalization of TSH levels occurred following 1–6 months by the moment of retesting. Four children in whom no normalization occurred by the moment of serum testing received levothyroxine therapy for 5 months to 4.5 years. A control group comprised 25 children who were parity by all signs and had normal TSH levels at birth. Examination of children included the assessment of their obstetric histories, neonatal TSH, the estimation of the neurological and psychointellectual development at the age of 5–7 years. The results have indicated that the children with prior TNH have neurological and psychointellectual features (speech disorders, diminished intellectual operations that characterize logic and image thinking) that may exert a negative impact on the subsequent development of a child and lead to social disadaptation, which makes it necessary to follow up this group of children.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз (ВГ), помимо диагностики перманентной формы гипотиреоза, позволяет выявлять преходящее нарушение функционирования, гипопитарно-тиреоидной системы — транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ), приводящий к транзиторной гипотироксинемии, проявляющейся транзиторной гипертиреотропинемией.

Известно, что тиреоидные гормоны, особенно в период внутриутробной и ранней постнатальной жизни, имеют важное значение для последующего становления высшей нервной деятельности: определяют уровень интеллектуального развития, когнитивные функции. При ТНГ дефицит тиреоидных гормонов носит временный характер и имеет место в конце беременности и в ранние сроки постнатальной жизни, когда продолжаются процессы созревания нейронов, формирования мозжечка, синаптогенеза, глиогенеза, миелинизации [10].

На сегодняшний день до конца не определено, приводит ли ТНГ к формированию отдаленных последствий с нарушением неврологического и интеллектуального статуса ребенка. Данные литературы по этой проблеме малочисленны и противоречивы. Так, имеются указания на существенное значение неблагоприятных перинатальных факторов в

формировании ТНГ [1, 3, 4], есть данные о негативном влиянии ТНГ на постнатальную адаптацию новорожденных, на физическое и нервно-психическое развитие детей 1-го года жизни [2, 3]. В меньшей степени изучены неврологический статус, интеллектуальные особенности у таких детей в катамнезе. В единичных работах, где оценивалось интеллектуальное развитие детей, перенесших ТНГ, одни исследователи выявили снижение показателей IQ [5, 7], другие авторы отмечают нормальные показатели психоинтеллектуального развития и неврологического статуса в катамнезе [8]. Соответственно вопросы целесообразности лечения и необходимости дальнейшего диспансерного наблюдения этих детей являются спорными.

Таким образом, все вышеизложенное определило цель нашего исследования: оценить течение перинатального периода, психоинтеллектуальный и неврологический статус детей, перенесших ТНГ.

Материалы и методы

В 2001—2002 гг. обследовано 60 детей (1994—1997 года рождения), родившихся и постоянно проживающих в Москве, имевших в декретированные сроки по результатам скрининг-диагностики ВГ уровень ТТГ ≥ 20 мЕД/л (от 21,21 до 200 мЕД/л). Из них у 56 детей через 1—6 мес, к моменту ретестирования, произошла спонтанная нормализация уровня ТТГ; 4 ребенка, у которых к моменту

¹ Авторы выражают благодарность фирме "Берлин-Хеми" за предоставленную помощь.

сывороточного тестирования нормализации не произошло, получали терапию левотироксином от 5 мес до 4,5 лет. У всех детей на момент исследования (в возрасте 5—7 лет) клинические симптомы гипотиреоза отсутствовали.

Результаты регрессионного анализа, проведенного на основании оценки данных неонатального скрининга при одновременном определении уровня ТТГ и T_4 у новорожденных с гипертиреотропией ($n = 202$), из той же генеральной совокупности, позволяют считать исследуемую выборку репрезентативной, т. е. представленной пациентами с ТНГ.

Контрольную группу составили 25 детей (1994—1997 года рождения) в возрасте 5—7 лет, родившихся и постоянно проживающих в Москве, имевших в декретированные сроки по результатам скрининг-диагностики на ВГ уровень ТТГ < 20 мЕД/л.

Дети обеих групп (до момента исследования) и их матери (в период гестации и лактации) адекватной йодной профилактики не получали.

Сравниваемые группы не различались по возрасту ($6 \pm 0,62$ года, в контроле $6,3 \pm 0,69$ года; $p > 0,05$), гестационному возрасту к моменту рождения ($38,7 \pm 2,3$ мес, в контроле $39,4 \pm 1,3$ мес; $p > 0,05$), массе тела при рождении ($3,15 \pm 0,6$ кг, в контроле $3,25 \pm 0,3$ кг; $p > 0,05$).

Уровень ТТГ новорожденных определяли иммунофлюоресцентным методом с использованием реактивов "DELFLA Neonatal hTSN" на оборудовании фирмы "Wallak" (Финляндия) в лаборатории (зав. — канд. мед. наук А. Д. Байков) Федерального центра неонатального скрининга.

Ретроспективно проводили оценку акушерского и соматического анамнеза матерей.

Оценку неврологического статуса детей ($n = 47$; в контроле $n = 18$) проводила детский невролог.

Психологическое обследование ($n = 46$; в контроле $n = 23$) проводили по методике Д. Векслера, адаптированной А. Ю. Панасюком [6]. Ответы оценивали в баллах по каждому из 12 субтестов с расчетом индекса интеллекта — IQ (общего, вербального, невербального).

Для статистического анализа использовали критерии Стьюдента, Манна—Уитни, χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Ретроспективный анализ акушерского анамнеза показал, что в основной группе чаще, чем в контрольной (93% против 72%; $p = 0,028$), наблюдалось осложненное течение беременности. В структуре патологии беременности у детей, перенесших ТНГ, чаще диагностировались гестозы (58%, в контроле 24%; $p = 0,016$), угроза прерывания беременности (53%, в контроле 24%; $p = 0,046$). Обращал на себя внимание тот факт, что в основной группе дети чаще рождались недоношенными и морфофункционально-незрелыми при доношенной беременности (50%, в контроле 16%; $p = 0,014$), что подтверждает значение этих факторов в генезе ТНГ. В основной группе у каждой четвертой (23%) женщины беременность закончилась преждевре-

менными родами, что в 2 раза чаще, чем в популяции (5—10%). У матерей детей, перенесших ТНГ, беременность закончилась оперативным родоразрешением в 32% случаев (в контроле в 12%; $p = 0,169$), из них каждый второй ребенок родился преждевременно. Показаниями к преждевременному родоразрешению путем кесарева сечения явились аномалия родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты, соматическая патология беременной. Обращает на себя внимание тот факт, что только в группе матерей, чьи дети перенесли ТНГ, 2 женщины необоснованно получали тиреостатические препараты во 2-й половине гестационного периода, что, по-видимому, и привело к ТНГ, так как на сегодняшний день общепризнана и доказана роль приема матерью тиреостатических препаратов в генезе ТНГ [9].

Анализ раннего неонатального периода показал, что при сравнении состояния новорожденных в баллах по шкале Апгар через 1 мин после рождения, средние показатели в основной группе были ниже, чем в контрольной ($7,25 \pm 0,9$ балла против $7,68 \pm 0,6$ балла; $p = 0,037$). 50% детей основной группы имели оценку по шкале Апгар 7 баллов и ниже. Известно, что наиболее частой причиной низкой оценки по шкале Апгар является асфиксия в родах. Так, по нашим данным, в основной группе в 3,5 раза чаще, чем в контрольной, встречалась асфиксия средней и тяжелой степени (6 баллов и менее по шкале Апгар через 1 мин; $p = 0,38$). При сравнении состояния новорожденных в баллах по шкале Апгар через 5 мин после рождения средние показатели в основной группе были также ниже, чем в контрольной ($7,97 \pm 0,7$ балла против $8,36 \pm 0,6$ балла; $p = 0,02$).

Таким образом, анализ акушерского и раннего неонатального анамнеза показал, что подавляющее большинство детей, перенесших ТНГ, имели осложненное течение перинатального периода.

Анализ неврологического анамнеза показал, что среди доношенных детей, перенесших ТНГ, в 3,5 раза чаще (в 33% случаев), чем в контроле (в 9% случаев, $p = 0,111$) диагностировалась задержка моторного развития (преимущественно в 1-м полугодии), а также предречьевого и речевого развития (фразовая речь появилась только к 3—4 годам). Анализ неврологического статуса на момент осмотра (в возрасте 5—7 лет) показал, что в группе детей,

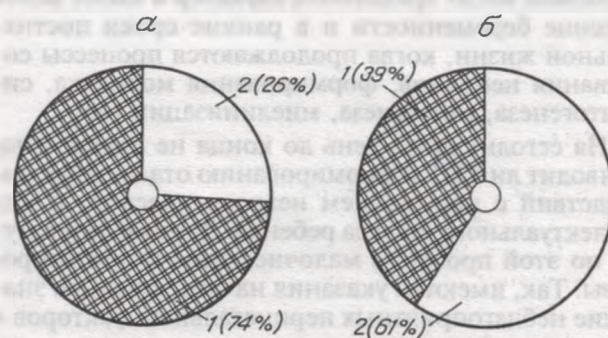


Рис. 1. Речевой статус.

Здесь и на рис. 2: а — основная группа; б — контрольная группа. 1 — речевые нарушения; 2 — без речевых нарушений.

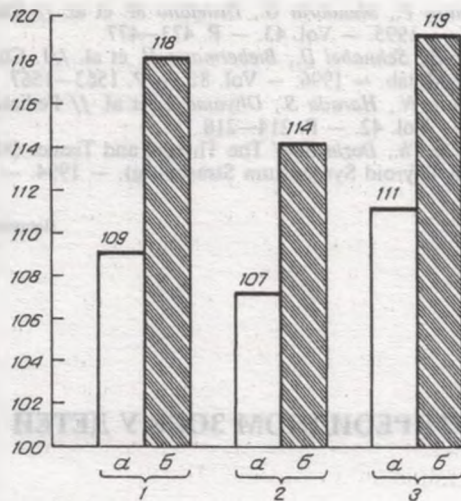


Рис. 2. Показатели IQ у детей, перенесших ТНГ.

1 — общий IQ; 2 — вербальный IQ; 3 — невербальный IQ.

перенесших ТНГ, грубых неврологических нарушений не выявлено. Однако у детей основной группы чаще диагностировались речевые нарушения (в 74% случаев, в контроле в 39% случаев; $p < 0,05$). В структуре речевых нарушений у детей, перенесших ТНГ, выявлены дислалия — 44,5% (в контроле — 28%; $p = 0,461$), легкие (стертые) формы дизартрии — 29,5% (в контроле — 5,5%; $p = 0,116$) (рис. 1). Кроме того, только в основной группе (в 10,5% случаев; $p = 0,354$) встречалась локомоторная недостаточность.

Таким образом, анализ неврологического статуса выявил речевые нарушения, локомоторную недостаточность, требующую ранней коррекции в постнатальном и доречевом периодах.

Результаты психологического исследования свидетельствуют о достаточном уровне интеллектуального развития в группе детей, перенесших ТНГ. Однако в основной группе средние показатели общего ($109 \pm 11,5$, в контроле $118 \pm 11,9$; $p = 0,06$), вербального ($107 \pm 11,9$, в контроле $114 \pm 10,5$; $p = 0,02$), невербального ($111 \pm 11,3$, в контроле 119 ± 14 ; $p = 0,01$) IQ ниже, чем в контрольной (рис. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе прослеживается тенденция к большей распространенности средней и сниженной нормы IQ (47%, в контроле 23%; $p = 0,147$), тогда как в контроле чаще встречаются высокая и хорошая нормы IQ (77%, в основной группе 53%; $p = 0,147$). Анализ структуры интеллекта ($n = 40$, в контроле $n = 23$) показал, что по субтестам, отражающим запас знаний, уровень обученности и социализации, бытовую ориентацию — "понятливость" ($12,18 \pm 3,12$, в контроле $12,69 \pm 3,4$; $p = 0,829$), "осведомленность" ($10,95 \pm 4,42$, в контроле $12,26 \pm 3,36$; $p = 0,264$), "словарный" ($8,87 \pm 2,23$, в контроле $9,21 \pm 2,35$; $p = 0,568$) — обследуемые группы практически не различались. При этом в основной группе прослеживается тенденция к более низким показателям по субтестам, определяющим объем памяти — "повторение цифр" ($10,35 \pm 2,62$, в контроле $11,04 \pm 3,21$; $p = 0,271$) и отражающим образную сферу (целост-

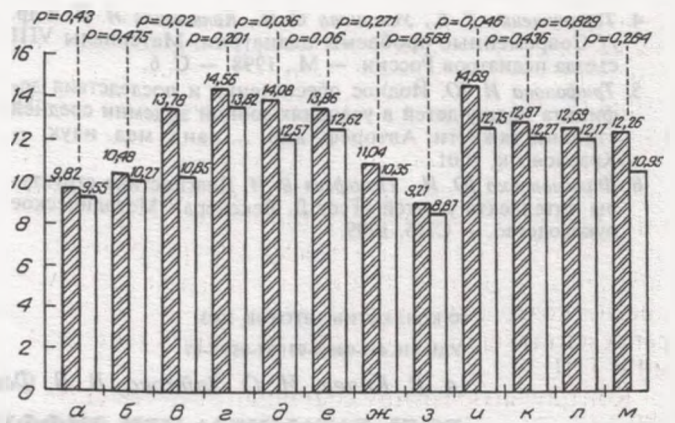


Рис. 3. Анализ структуры интеллекта у детей, перенесших ТНГ.

Заштрихованные столбики — контрольная группа; светлые столбики — основная группа. По оси абсцисс — субтесты: а — "лабиринт"; б — "шифровка"; в — "складывание фигур"; г — "кубики Кооса"; д — "последовательные картинки"; е — "недостающие детали"; ж — "повторение цифр"; з — "словарный"; и — "сходство"; к — "арифметический"; л — "понятливость"; м — "осведомленность".

ный образ), внимание — "недостающие детали" ($12,62 \pm 2,51$, в контроле $13,86 \pm 2,54$; $p = 0,067$). Кроме того, в группе детей, перенесших ТНГ, отмечены более низкие оценки по сравнению с контролем по субтестам, отражающим развитие интеллектуальных операций, слабо связанных с запасом знаний, и характеризующим способность к логическому и наглядно-образному мышлению: "сходство" ($12,75 \pm 3,55$, в контроле $14,69 \pm 2,4$; $p = 0,046$), "последовательные картинки" ($12,57 \pm 2,28$, в контроле $14,08 \pm 3,10$; $p = 0,036$), "складывание фигур" ($10,85 \pm 3,98$, в контроле $13,78 \pm 2,39$; $p = 0,02$), "кубики Кооса" ($13,8 \pm 2,12$, в контроле $14,56 \pm 2,48$; $p = 0,20$) (рис. 3).

Таким образом, у детей, перенесших ТНГ, по результатам психологического обследования выявлены более низкие показатели общего, вербального, невербального IQ. Анализ структуры интеллекта выявил снижение отдельных интеллектуальных операций, характеризующих уровень наглядно-образного, логического мышления, что может потребовать дополнительных педагогических мероприятий в старшем возрасте с учетом индивидуальных особенностей психоинтеллектуального статуса ребенка. Выявленные особенности неврологического и психоинтеллектуального статуса у детей, перенесших ТНГ (речевые нарушения, снижение интеллектуальных операций, характеризующих логическое, наглядно-образное мышление), могут оказывать негативное влияние на последующее развитие ребенка, приводить к социальной дезадаптации, что диктует необходимость диспансерного наблюдения этой группы детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ларюшкина Р. М., Жукова Т. П., Жаворонкова М. В. и др. // Материалы V конгресса педиатров России. — М., 1999 — С. 257.
2. Олейник О. А. Состояние здоровья детей, перенесших транзитный неонатальный гипотиреоз в период новорожденности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2001
3. Петрова И. Н. Особенности развития на первом году жизни детей с транзитным неонатальным гипотиреозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 1999.

4. Таранушенко Т. Е., Устинова С. И., Калужная И. И. и др. // Современные проблемы педиатрии: Материалы VIII съезда педиатров России. — М., 1998. — С. 6.
5. Трифонова И. Ю. Йодное обеспечение и последствия дефицита йода у детей в условиях зубной эндемии средней степени тяжести: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2001.
6. Филимоненко Ю. И., Тимофеев В. И. Диагностика структуры интеллекта у детей (Тест Д. Векслера): Методическое руководство. — СПб, 1999.

7. Calaciura F., Mendorla G., Distefano M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 473–477.
8. Kohler B., Schnabel D., Biebermann H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1563–1567.
9. Matsuura N., Harada S., Ohyama Y. et al. // Pediatr. Res. — 1997. — Vol. 42. — P. 214–218.
10. Nayer de Ph., Dozin B. // The Thyroid and Tissues (Merck European Thyroid Symposium Strasbourg). — 1994. — P. 117–127.

Поступила 02.04.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.5-031.81-053.6-07

А. В. Кияев, И. О. Зайкова, В. В. Фадеев

РОЛЬ КАТАМНЕЗА ПРИ ДИФFUЗНОМ ЭУТИРЕОИДНОМ ЗОБЕ У ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

Областная детская клиническая больница № 1 Екатеринбург, кафедра детских болезней (зав. — проф. Н. А. Хрущева) педиатрического факультета Уральского государственной медицинской академии; кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

С целью выявления в случайной выборке детей лиц с АИТ проведено поэтапное клиническое обследование 427 подростков в 4 районах Екатеринбурга среди учащихся 9-х классов (14–15 лет). Среди 58 детей с зобом, выявленным по данным УЗИ, у 18 исходно диагностирован гипертрофический вариант АИТ, у 38 — диффузный эутиреоидный зоб; по 1 пациенту имели диффузный токсический зоб и смешанный эутиреоидный зоб. Через 1 год динамического наблюдения по данным повторного обследования диагноз АИТ был отвергнут у 13 из 18 пациентов. Сделаны следующие выводы: 1) о том, что катamnестическое наблюдение за детьми с предполагаемым диагнозом АИТ свидетельствует о значительно меньшей роли последнего в этиологической структуре диффузного эутиреоидного зоба по сравнению с данными первичного обследования; 2) об обратимости большинства изменений, исходно трактованных как проявления АИТ, что свидетельствует о предпочтительности динамического наблюдения за детьми с предполагаемым диагнозом АИТ в фазе эутиреоза над активным терапевтическим вмешательством.

To identify patients with autoimmune thyroiditis (AIT) in a random sample of children, a stepwise clinical examination was conducted among 427 ninth-form pupils (aged 14–15 years) from 4 Yekaterinburg districts. Among 58 children with goiter as shown by ultrasonography, 18 were initially diagnosed as having hypertrophic AIT; 38 patients had diffuse euthyroid goiter; one patient had diffuse toxic goiter; and mixed euthyroid goiter was detected in one case. At one-year follow-up, re-examination rejected the diagnosis of AIT in 13 of the 18 patients. It was concluded that: (1) the follow-up of children with a presumptive diagnosis of AIT suggests that the latter plays a much less role in the etiological pattern of diffuse euthyroid goiter as compared with the data of the primary examination; (2) most changes originally interpreted as manifestations of AIT are reversible, which suggests that it is preferable to follow-up children with a presumptive diagnosis of AIT in the phase of euthyrosis under active therapeutic intervention.

В связи с важнейшей ролью гормонов щитовидной железы (ЩЖ) в становлении полового созревания изучение ее состояния в этом возрасте представляет особый интерес. Известно, что на этот период детского возраста приходится пик заболеваемости тиреоидной патологией, а в йоддефицитных регионах в ее этиологической структуре доминирует диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ), распространенность которого может достигать 90% при определении методом пальпации [11] и 80% — методом ультразвукового исследования (УЗИ) [9]. Разноречивые сведения о распространенности ДЭЗ обусловлены, по мнению большинства авторов, существованием в мире множества классификаций зоба и нормативов объема ЩЖ у детей [8], а также широкой возрастной вариацией обследуемых, что в свою очередь затрудняет сравнение эпидемиологических данных из разных стран мира [5].

По данным ряда российских авторов [3, 6, 7] в структуре ДЭЗ у детей и подростков одно из первых мест занимает аутоиммунный тиреоидит (АИТ), распространенность которого составляет от 21 до 70%. По данным же зарубежных авторов (табл. 1), распространенность АИТ колеблется от 8,4 до

13,9%. Заметим, что в данном случае речь идет о регионах с нормальным йодным обеспечением, где распространенность эутиреоидного зоба достаточно низка, что приводит к увеличению относительных (в %) цифр распространенности АИТ.

Значительные различия в структуре ДЭЗ наиболее вероятно обусловлены разными подходами к дифференциальной диагностике причин увеличения ЩЖ, особенно в вопросе диагностических критериев АИТ. Как будет показано дальше, определенную роль в гипердиагностике АИТ у детей и

Таблица 1

Распространенность АИТ в структуре ДЭЗ у детей, проживающих в йодобеспеченных регионах

Источник, год публикации	Страна	Распространенность АИТ, %
S. Jaruratanasirikul и соавт. [22]	Таиланд	8,4
G. Wong и соавт. [28]	Гонконг	11,7
J. Jaksic и соавт. [21]	Хорватия	12,5
A. Doufas и соавт. [19]	Греция	До введения массовой йодной профилактики — 5,9%, через 9 лет — 13,9%