

УДК 612.444:612.8-053.2/5

М.Є. Маменко¹, Г.О. Шлєєнкова²

Функціональна активність серотонінергічної та гіпофізарно-тиреїдної систем у дітей раннього віку із порушеннями нервово-психічного розвитку і неврологічного статусу

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):111-114; doi10.15574/SP.2015.71.111

Мета: вивчити функціональну активність серотонінергічної та гіпофізарно-тиреїдної систем, проаналізувати їх вплив на нервово-психічний розвиток дітей раннього віку.

Пацієнти і методи. На базі будинку дитини обстежено 123 пацієнти (віком від 2 до 3,5 місяців). Оцінювали неврологічний статус та коефіцієнт психічного розвитку (КПР). Визначали рівень ТТГ, вільного Т₄ та серотоніну.

Результати. Вихованці будинку дитини мали високу частоту неврологічних розладів (94,1±2,2%). У структурі неврологічних порушень домінував синдром затримки статокінетичного, психічного та передмовленнєвого розвитку (49,2±4,7%, $p < 0,001$). Саме у цих дітей частіше спостерігався підвищений рівень ТТГ (більше 4,0 Од/л), а медіана серотоніну складала 202,2 нмоль/мл проти 184,9 нмоль/мл — у дітей без порушень функціонування нервової системи ($p=0,049$).

Висновки. Висока частота порушень нервово-психічного розвитку супроводжується зниженням функціональної активності гіпофізарно-тиреїдної та активізацією серотонінергічної систем. Між рівнями тиреотропіну і серотоніну у сироватці крові існує прямий кореляційний зв'язок середнього ступеня ($r=0,56$), що може вказувати на адаптаційний характер підвищення активності серотонінергічної системи, спрямований на компенсацію недостатності тиреїдних впливів.

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

Вступ

Нервово-психічний розвиток та неврологічний статус дитини раннього віку залежать від багатьох чинників, що впливають на нервову тканину як на етапі внутрішньоутробного розвитку, так і після народження. Однією з провідних умов коректного формування структур центральної нервової системи (ЦНС) та забезпечення їх функціональної активності є адекватний рівень тиреїдного гормонотропіну. Вважається, що гормони щитоподібної залози (ЩЗ) відіграють роль своєрідного «таймера», який забезпечує чітку послідовність у процесах формування, дозрівання та функціонування нервової системи. Найбільш критичними є порушення тиреїдного гомеостазу протягом антенатального періоду та перших років життя. У ембріональному періоді розвитку тиреїдні гормони (ТГ) впливають на процеси нейрогенезу, міграції нейронів, дозрівання аксонів та беруть участь у рості дендритів [1]. Адекватний рівень цих гормонів після народження потрібен для забезпечення своєчасної мієлінізації та формування достатньої кількості синаптичних зв'язків, високого рівня функціональної активності головного мозку [3].

Суттєве місце в регулюванні процесів формування та функціонування ЦНС належить також біогенним амінам, зокрема серотоніну. Серотонін (5-гідроксітриптамін) утворюється в організмі в результаті перетворення амінокислоти L-триптофану в різних органах та тканинах. В ембріональному періоді, подібно тиреїдним гормонам, він впливає на проліферацію нейроглиї, диференціювання нейронів, мієлінізацію аксонів та прискорює дозрівання нервової системи. За його участі у ранньому неонатальному періоді відбувається розгалуження нейронів. Крім того, у будь-якому віці серотонін відіграє роль медіатора синаптичної передачі нервових імпульсів. Медіаторна

роль його вперше була доведена В.В. Brodie, P.A. Shore (1957). Серотонін, що синтезується специфічною системою нейронів, рухається по аксонах, досягає їх терміналів і, вивільнюючись, взаємодіє із серотонінергічними рецепторами інших нейронів. Основна кількість нейронів, здатних синтезувати серотонін, знаходиться в дев'яти ядрах шва (nuclei raphe), що розміщені в центральній частині середнього і довгастого мозку. Нейрони цих ядер та їх аксони розглядають як специфічну серотонінергічну систему мозку. Описані два основні серотонінергічні шляхи — мезолімбічний і мезостріальний. Серотонінергічна система мозку бере участь у регуляції загального рівня активності ЦНС, циклів сну і бадьорості, рухливої активності, емоційної поведінки, процесів пам'яті та навчання.

Функціонування серотонінергічної та гіпофізарно-тиреїдної систем (ГТС) відбувається у тісному взаємозв'язку. Ще у 60-х роках минулого століття було зроблено припущення про важливу роль тучноклітинного серотоніну в синтезі тиреїдних гормонів. У ході проведених досліджень було встановлено, що тканинні базофіли ЩЗ не синтезують серотонін, а шляхом його захоплення регулюють рівень біоамінів в оточенні фолікулів. Характер серотонінергічної регуляції тиреїдної функції залежить від умов дії медіатора. Було продемонстровано, що присутність серотоніну в інкубаційному середовищі чинить, подібно тиреотропному гормону (ТТГ), пряму стимулюючу дію на тиреоцити і підвищує чутливість тиреоцитів до ТТГ. Крім того, було доведено, що серотонін стимулює проліферацію тиреоцитів, активує анаболічні процеси через гуанілатциклазні механізми клітинної регуляції. У свою чергу, обмін біоамінів головного мозку виявився чутливим до змін у тиреїдному статусі: при гіпертиреозі вміст серотоніну в тканинах головного мозку зазвичай збільшується, а при гіпотиреозі навпаки — зни-

жується. Таким чином, нейромедіатори модифікують тиреоїдину продукцію, а з іншого боку — синтез нейромедіаторів знаходиться під контролем ТТГ [9].

Поширеність порушень нервово-психічного розвитку та перинатально обумовленої дисфункції ЦНС у дітей раннього віку значно зросла останнім часом. Групою особливого ризику є діти, які надходять на виховання до будинку дитини, оскільки здебільшого народилися від вагітності, що була небажаною, перебігала на тлі недостатнього та/або нерационального харчування, зловживання алкоголем, паління матері, без необхідного медичного нагляду. Ці діти частіше мають природжені вади розвитку, відстають у фізичному та нервово-психічному розвитку. Крім того, на момент надходження на виховання до будинку дитини зазвичай встановити повністю анамнез та визначити конкретні чинники ушкодження нервової системи неможливо. Все це зумовлює необхідність вивчення нейрогуморальних порушень, що впливають на функціональну активність ЦНС у дітей раннього віку для обґрунтування та розробки нових та вдосконалення існуючих реабілітаційних заходів.

Мета: вивчити функціональну активність серотонін-ергічної та гіпофізарно-тиреоїдної систем і проаналізувати їх вплив на нервово-психічний розвиток та неврологічний статус дітей раннього віку.

Матеріал і методи дослідження

На початку дослідження було обстежено 123 дитини у віці 2–3,5 місяці, які надійшли на виховання до будинку дитини як діти, позбавлені батьківського піклування (безперервна суцільна вибірка). Дослідження здійснювалося після одержання висновку етичної комісії, згоди органів місцевої влади та опікунів. Після виключення із дослідження дітей із важкими вродженими аномаліями розвитку (4,1±1,7%, 5/123) під спостереженням залишилось 118 вихованців будинку дитини: 56 (47,5±4,6%) дівчаток та 62 (52,5±4,6%) хлопчики.

Оцінка неврологічного статусу проводилась на підставі неврологічного огляду відповідно до класифікації уражень нервової системи у дітей та підлітків (В.Ю. Мартинюк, 2001) [5]. Психомоторний розвиток дітей оцінювали згідно з наказом МОЗ України № 149 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [7].

Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи вивчали за допомогою визначення рівня тиреотропіну (ТТГ), вільного тироксину (вл. Т4) у сироватці крові методом конкурентного твердофазового хемілюмінесцентного імуоферментного аналізу. Концентрацію серотоніну у сироватці крові визначали методом імуоферментного аналізу за допомогою набору ELISA (Германія).

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

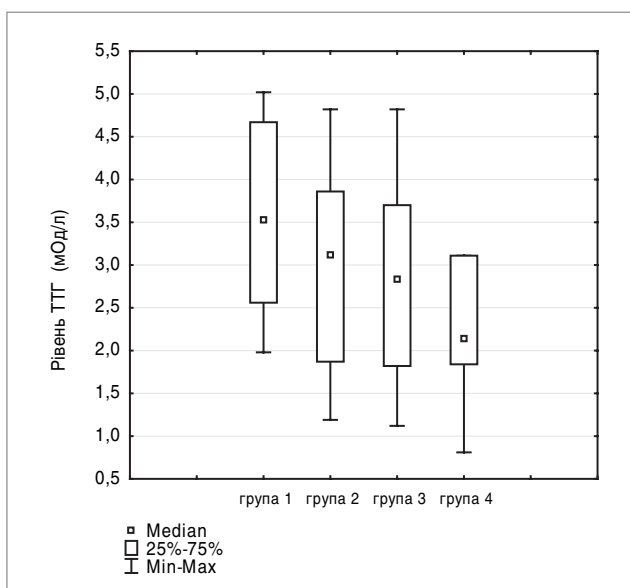
За результатами первинного огляду та шляхом клінічного неврологічного обстеження було встановлено, що 94,1±2,2% (111/118) вихованців будинку дитини мають симптоми ураження нервової системи. У структурі неврологічних порушень відновного періоду домінує синдром затримки стато-кінетичного, психічного та передмовленневого розвитку. Його ознаки були виявлені у 49,2±4,7% (58/118) обстежених дітей. Синдром рухових порушень мав місце у 26,3±4,1% (31/118, $p < 0,001$) вихованців.

Прояви синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості спостерігалися у 18,6±3,6% (22/118) випадків ($p < 0,001$). Не виявлені порушення з боку ЦНС лише у 5,9±2,2% (7/118) обстежених вихованців будинку дитини.

Вивчення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної вісі у обстежених дітей дозволило встановити, що рівень ТТГ у сироватці крові, який є оптимальним для формування структур ЦНС (0,3–2,0 мОд/л), визначається лише у 28,8±4,1% (34/118) випадків. Найчастіше показники ТТГ знаходилися в інтервалі 2,0–4,0 мОд/л — у 44,1±4,5% (52/118) обстежених. Рівень тиреотропіну у сироватці крові перевищував позначку 4,0 мОд/л у 27,1±4,1% (32/118) дітей. Жодного випадку вродженого або транзиторного гіпотиреозу (ТТГ понад 20 мОд/л) не виявлено.

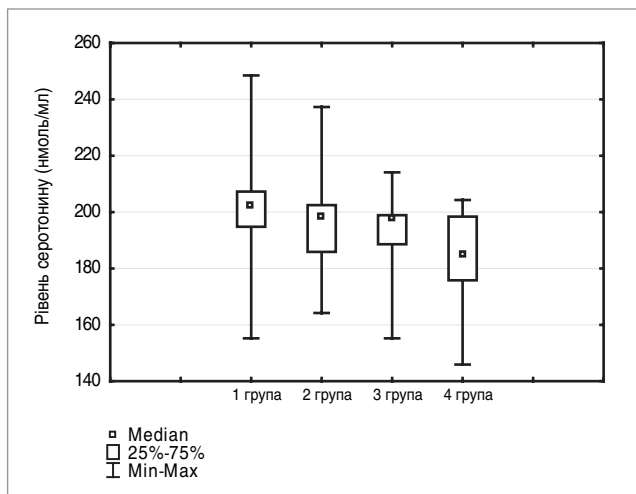
Підвищення рівня ТТГ > 4,0 мОд/л статистично частіше спостерігалося у дітей із клінічними проявами синдрому затримки стато-кінетичного та передмовленневого розвитку — у 39,6±6,3% (23/58) проти 19,3±7,1% (6/31) у вихованців із ознаками синдрому рухових порушень ($p = 0,087$) та 13,5±7,2% (3/22) — у дітей із симптомами синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p = 0,051$). У групі дітей із синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленневого розвитку медіана тиреотропіну складала 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 ($p = 0,076$), 2,8 мОд/л [QR: 1,8; 3,7] — у пацієнтів із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p = 0,697$) та 2,1 мОд/л [QR 1,8; 3,1] — у дітей без ознак порушень функціонування нервової системи ($p = 0,637$) (рис. 1).

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 з показниками ТТГ 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



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

Рис.1. Рівень ТТГ у дітей раннього віку залежно від характеру клінічних проявів ураження нервової системи (мОд/л)



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

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

значеннями ТТГ у $43,7 \pm 8,6\%$ (14/32) випадків порівняно з пацієнтами із оптимальними значеннями тиреотропіну ($8,7 \pm 4,7\%$, 3/34, $p=0,003$) та з нормально високими показниками ТТГ ($9,5 \pm 4,0\%$, 5/52, $p=0,001$). Частота порушень в емоційно-вольовій сфері статистично не відрізнялись.

Рівень серотоніну у сироватці крові дітей із порушеннями функціонування нервової системи був вищим, ніж у здорових дітей. У групі дітей із синдромом затримки стато-кінетичного та передмовленнєвого розвитку медіана серотоніну складала $202,2$ нмоль/мл [QR: 194,8; 207,3] проти $198,6$ нмоль/мл [QR: 185,9; 202,5] у дітей із синдромом рухових порушень ($p=0,025$), $197,7$ нмоль/мл [QR: 188,6; 198,9] у пацієнтів із синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості ($p=0,004$) та $184,9$ нмоль/мл [QR 175,8; 198,4] — у дітей без ознак порушення функціонування нервової системи ($p=0,049$) (рис. 2).

ЛІТЕРАТУРА

- Бадалян Л. О. Детская неврология / Л. О. Бадалян. — Москва : МЕДпресс-информ, 2010. — 608 с.
- Балаболкин М. И. Фундаментальная и клиническая тиреодология (руководство) / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремлинская. — Москва : ОАО «Издательство «Медицина», 2007. — 816 с.
- Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии / И. И. Дедов, В. А. Петеркова. — Москва : Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.
- Клименко Т. М. Клинико-морфологические корреляты функции эпифиза мозга у недоношенных новорожденных / Т. М. Клименко, Т. М. Кварацхелия // Неонатология. — 2008. — № 3 (12).
- Мартинюк В. Ю. Основи медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи: навчально-методичний посібник / В. Ю. Мартинюк, С. М. Зінченко. — Київ : Інтермед, 2005. — 416 с.
- Михеева И. Г. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / И. Г. Михеева, Е. Н. Рюкерт // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 1. — С. 4—45.
- 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>. — Назва з екрану.
- 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.
- Anderson G. M. Platelet serotonin in newborns and infants: ontogeny, heritability and effect of in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors / G. M. Anderson, K. Czarkowski, C. N. Epperson // Pediatric Research. — 2006. — P. 418—422.
- Biondi B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi, D. S. Cooper // Endocr Rev — 2008. — Vol. 29. — P. 76—131.

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між рівнем ТТГ та рівнем серотоніну у сироватці крові було встановлено помірно виражений прямий кореляційний зв'язок ($\rho=0,56$, $p<0,001$).

Отже, в результаті дослідження були виявлені односпрямовані зміни ТТГ та серотоніну у бік підвищення у дітей раннього віку із порушеннями неврологічного статусу та нервово-психічного розвитку. Збільшення рівня ТТГ відображає напружений функціональний стан гіпофізарно-тиреїдної системи та, як відомо, є результатом періодів гіпотироксинемії [2,8]. Остання може бути наслідком недостатньої активності щитовидної залози, гіпоталамусу та гіпофізу; підвищених вимог до тиреїдного гормонотропу, що в умовах недостатнього надходження йоду із продуктами харчування виснажує ЩЗ, а також наслідком недостатнього тиреїдного забезпечення вагітності матері. Гіпотироксинемію, на думку багатьох дослідників, слід вважати одним із головних чинників порушень формування структур нервової системи [10].

Підвищення концентрації серотоніну в сироватці крові дітей із клінічними проявами перинатального ураження нервової системи вказує на активацію адаптаційних систем організму, спрямованих на запуск дендритного розгалуження, активацію синаптогенезу та продовження формування нейрональних зв'язків [4,6]. Можливо, саме таким чином організм дитини намагається компенсувати недостатність тиреїдної регуляції вказаних процесів. На користь цієї думки свідчить той факт, що рівні серотоніну в дітей із порушенням неврологічним статусом є вищими за аналогічний показник дітей без ознак тиреїдної патології.

Висновки

У вихованців будинку дитини має місце висока частота порушень нервово-психічного розвитку та неврологічного статусу, що супроводжується зниженням функціональної активності гіпофізарно-тиреїдної системи та активацією серотонінергічної. Між рівнями тиреотропіну та серотоніну в сироватці крові існує прямий кореляційний зв'язок помірного ступеня ($\rho=0,56$), що може вказувати на адаптаційний характер підвищення активності серотонінергічної системи, спрямований на компенсацію недостатності тиреїдних впливів.

Функциональная активность серотонинергической и гипофизарно-тиреоидной систем у детей раннего возраста с нарушениями нервно-психического развития и неврологического статуса

М.Е. Маменко¹, А.А. Шлеенкова²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Цель: изучить функциональную активность серотонинергической и гипофизарно-тиреоидной систем, проанализировать их воздействие на нервно-психическое развитие детей раннего возраста.

Пациенты и методы. На базе дома ребенка обследовано 123 пациента в возрасте 2–3,5 месяцев. Оценивали неврологический статус и коэффициент психического развития (КПР). Определяли уровень ТТГ, свободного Т4 и серотонина.

Результаты. Воспитанники дома ребенка имели высокую частоту неврологических расстройств (94,1±2,2%). В структуре неврологических нарушений доминировал синдром задержки статокинетического, психического и предречевого развития (49,2±4,7 %, p<0,001). Именно у этих детей чаще наблюдался повышенный уровень ТТГ (более 4,0 мЕд/л), а медиана серотонина составляла 202,2 нмоль/мл в сравнении с 184,9 нмоль/мл у детей без нарушений функционирования нервной системы (p=0,049).

Выводы. Высокая частота нарушений нервно-психического развития сопровождается снижением функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы и активизацией серотонинергической. Между уровнями тиреотропина и серотонина в сыворотке крови существует прямая корреляционная связь средней степени (p=0,56), что может указывать на адаптационный характер повышения активности серотонинергической системы, направленный на компенсацию недостаточности тиреоидных воздействий.

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):111-114; doi10.15574/SP.2015.71.111

Functional activity of the serotoninergic and pituitary-thyroid system in young children with neurological disorders and retardation of neuropsychological development

M.E. Mamenko¹, A.A. Shleyenкова²

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

²Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

Objective. To study the functional activity of serotonin and pituitary-thyroid system and to evaluate their impact on 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. The neurological status, mental development index (IMD), the levels of TSH, free T4 and serotonin were assessed.

Results. Children from the orphanage had a high incidence of neurological disorders (94.1±2.2 %). The syndrome of static, kinetic, mental and pre-speech retardation dominated in structure of neurological disorders (49.2±4.7 %, p<0.001). These children often demonstrate elevated levels of TSH (more than 4.0 mU/l) and serotonin (the median of serotonin was 202.2 nmol/ml vs 184.9 nmol/ml in children without disorders of the nervous system (p=0,049).

Conclusions. High frequency disturbances of mental development was accompanied by a reduction in the functional activity of the pituitary-thyroid system and the activation of serotonin system. The moderate level of direct correlation between levels of TSH and serotonin was demonstrated (p=0.56). Increased production of serotonin can be considered as a reaction of adaptation to compensate the effects of thyroid insufficiency.

Key words: neurological status; neuropsychological development; pituitary-thyroid system; serotonin, young children.

Сведения об авторах:

Маменко Марина Евгеньевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

Шлеенкова Анна Александровна — аспирант каф. подростковой медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-а; тел. (099)-784-08-46.

Статья поступила в редакцию 12.10.2015 г.