

Обзор литературы

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ
ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Т.А. Клименко, О.Б. Безлепкина, О.А. Чикулаева

ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”, Москва

Т.А. Клименко — аспирант Института детской эндокринологии ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”; О.Б. Безлепкина — заместитель директора ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ” по научно-лечебной работе, доктор мед. наук; О.А. Чикулаева — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”

Врожденный гипотиреоз — заболевание щитовидной железы, которое встречается у 1 из 3000–4000 новорожденных. Раннее начало заместительной терапии препаратами левотироксина предотвращает развитие умственной отсталости. В Российской Федерации массовое обследование новорожденных на врожденный гипотиреоз проводится с 1994 г. В обзоре представлены данные отечественных и зарубежных исследователей об интеллектуальном развитии детей и подростков с врожденным гипотиреозом.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, коэффициент интеллекта, левотироксин.

Intellectual outcome in patients with congenital hypothyroidism

Т.А. Klimenko, O.B. Bezlepkina, O.A. Chikulaeva

Endocrinological Research Centre, Moscow

Congenital hypothyroidism — thyroid disease, which occurs approximately 1: 3000–4000 newborns. Early onset of substitution levothyroxine therapy prevents the development of mental retardation. Neonatal screening of congenital hypothyroidism in Russian Federation was started in 1994. This review presents the data of Russian and foreign researchers about the intellectual outcome of children and adolescents with congenital hypothyroidism.

Key words: congenital hypothyroidism, intelligence quotient (IQ), levothyroxine.

Введение

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — заболевание щитовидной железы (ЩЖ), характеризующееся недостаточностью тиреоидных гормонов, при котором раннее начало заместительной терапии предотвращает развитие умственной отсталости. Распространенность ВГ в среднем составляет 1 случай на 3000–4000 новорожденных. Девочки болеют ВГ в 2 раза чаще, чем мальчики. В основе заболевания в 85% случаев лежит нарушение закладки, дифференцировки или миграции ЩЖ, в 15% наблюдений данное состояние возникает по причине ферментативного дефекта, приводящего к нарушению синтеза гормонов ЩЖ.

По результатам ряда исследований, проведенных в последние десятилетия, установлена корреляционная зависимость между сроками начала терапии и индексом интеллектуального развития ребенка в дальнейшем [2, 6, 7, 15, 18]. Оптимальным считается начало терапии препаратами левотироксина

(L-T₄) в первые 2 нед жизни [10]. В России скрининг на ВГ проводится с 1993 г. и основан на определении уровня ТТГ в цельном пятне капиллярной крови на фильтровальной бумаге иммунофлуоресцентным методом. В качестве верхнего допустимого предела для новорожденных 3–4 дней жизни принимается уровень ТТГ 20 мМЕ/л. За время проведения скрининга обследовано более 15 млн человек, выявлено более 6000 детей с ВГ, установлена распространенность заболевания в Российской Федерации (1 случай на 4132 новорожденных) [Новиков П.В., 2008].

Роль гормонов щитовидной железы
в формировании центральной
нервной системы

Известно, что ЩЖ плода полностью формируется к 12-й недели гестации, с 15-й недели начинают синтезироваться гормоны ЩЖ. Следовательно, в течение I и в начале II триместров беременности плод обеспечивается тиреоидными гормонами матери,

Для корреспонденции: Безлепкина Ольга Борисовна — 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”

проникающими через фетоплацентарный барьер. Данные литературы [1, 8, 9, 16] указывают, что наличие выраженной гипотироксинемии у матери в этот период беременности может приводить к неврологическим нарушениям плода (неврологический кретинизм), возникающим вследствие формирования грубых нарушений структур головного мозга (атрофия коры головного мозга, подкорковых образований, ствола головного мозга (мост и средний мозг) с увеличением боковых желудочков). В период активного нейрогенеза коры головного мозга у плода выявляются ядерные рецепторы тиреоидных гормонов, которые, взаимодействуя с рецепторами в клетках мозга плода, активируют чувствительные к этим гормонам гены и стимулируют синтез белков, являющихся критическими для развития нервной системы (НС) [4, 5, 13]. Таким образом, прослеживается тесная связь развития ЩЖ с формированием центральной НС (ЦНС).

Во второй половине беременности и постнатально дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению миелинизации нервных волокон [12]. Влияние дефицита тиреоидных гормонов в этом периоде можно проследить у недоношенных новорожденных, поскольку в данном случае новорожденный не получает достаточного количества гормонов матери. По результатам проведенных исследований у этой группы детей выявлены нейрокогнитивные нарушения. Особенно уязвимыми оказались навыки зрительно-пространственного мышления, мелкой моторики, избирательного внимания, памяти, математических способностей [14, 19].

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования последних десятилетий доказали незаменимость тиреоидных гормонов в развитии головного мозга [5, 13, 19, 21, 23].

Методы оценки когнитивных нарушений

Коэффициент интеллектуальности (от англ. *intelligence quotient* – *IQ*) – показатель умственного развития, уровня имеющихся знаний и осведомленности, который устанавливается на основе различных тестовых методик. Коэффициент интеллектуальности удобен тем, что позволяет количественно в цифрах выразить уровень интеллектуального развития. Термин “*IQ*” был введен немецким психологом В. Штерном в 1911 г. [11].

Первые интеллектуальные тесты были разработаны во Франции А. Бине, который в 1905 г. создал систему интеллектуальных тестов, предназначенных для детей 3–13 лет. Для каждой возрастной категории имелись свои задания. Из всех разработанных заданий в окончательный вариант тестов были

включены те, которые выполняли 80–90% детей определенного возраста. В данной методике все задания адаптированы в соответствии с хронологическим возрастом. Автором теста введено понятие “умственный возраст”. Если умственный возраст ниже хронологического, то считалось, что у ребенка имеется задержка психического развития. Данная методика была переведена на английский язык и модифицирована в Стенфордском университете и в 1916 г. была названа тестом Стенфорд–Бине. Именно в Стенфордском университете впервые в качестве показателя интеллектуального развития стали использовать *IQ*. По тесту Стенфорд–Бине проводится валидизация всех новых тестов [20].

В настоящее время одним из наиболее часто используемых тестов оценки уровня интеллектуального развития является тест Д. Векслера. Тест основан на иерархической модели интеллекта Д. Векслера и диагностирует общий интеллект и его составляющие – вербальный и невербальный интеллекты. Тест состоит из субтестов, оценивающих память, внимание, восприятие, мышление, зрительную наблюдательность, двигательную координацию, визуальный синтез, способность организации целого из частей. Вербальная шкала оценивает знание, способность к мыслительным процессам, невербальная шкала, помимо знаний, диагностирует способность пациента к моторно-перцептивному взаимодействию, зависящему от жизненного опыта.

В странах Западной Европы и США используется три варианта теста Д. Векслера: WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), предназначенный для тестирования взрослых в возрасте от 16 до 64 лет; WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) для тестирования детей и подростков от 6,5 до 16,5 года; WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) – для детей от 4 до 6,5 года. В России адаптированы первые два варианта теста. Перевод на русский язык и валидизация теста в 1973 г. проведены А.Ю. Панасюком. Тест включает в себя 11 субтестов, 6 из них составляют вербальную шкалу, 5 – невербальную. За каждый субтест пациент получает определенное количество баллов, в последующем балльная оценка переводится в шкальную в зависимости от возраста [3]. Уровень *IQ* оценивается согласно границам уровней интеллектуального развития по Д. Векслеру: *IQ* менее 70 баллов соответствует умственной отсталости, 70–79 баллов – пограничный уровень, 80–89 – сниженная норма интеллекта, более 90 баллов – норма.

Тест интеллекта Г. Айзенка используется для выявления общей образованности, понятливости, сообразительности, осведомленности. Данный тест предназначен для оценки интеллектуальных способностей

тей, определения, в какой мере испытуемый, имеющий образование не ниже среднего, обладает нестандартным мышлением в возрасте от 18 до 50 лет.

Есть еще несколько тестов, состоящих из геометрических фигур, деталей, которые нужно складывать определенным образом. Самым известным таким тестом являются прогрессивные матрицы Дж. Равена, выявляющие общие интеллектуальные способности пациента. Данный тест предназначен для детей от 4 до 8 лет и состоит из 30 геометрических фигур, которые нужно складывать в определенном порядке в зависимости от заданий.

Для детей раннего возраста используются шкалы Н. Бейли. Данная методика необходима для оценки развития младенцев и детей раннего возраста в возрасте от 1 до 30 мес. Тест включает в себя умственную (Mental Scale) и моторную шкалы (Motor Scale). Умственная шкала оценивает зачатки когнитивного развития, включая остроту зрения и слуха, приобретение понимания постоянства объекта, память, элементарное решение задач, раннюю вербальную коммуникацию. Моторная шкала оценивает способность управлять своим телом.

Все валидизированные и принятые к использованию в Российской Федерации методы оценки уровня интеллектуального развития (определения уровня *IQ*) применяются у пациентов с ВГ.

Умственное развитие при врожденном гипотиреозе

В последние годы проведено большое количество исследований, посвященных проблеме умственного развития детей с ВГ. В 2002 г. В. Оербес (Осло; Норвегия) описала интеллектуальные и моторные способности молодых людей с ВГ в возрасте 21–23 лет ($n = 49$), рожденных в первые 3 года скрининга в Норвегии. В группу контроля включены сибсы пациентов с ВГ ($n = 41$), сопоставимые по полу и возрасту. В ходе проведения нейропсихологических тестов *IQ* в группе пациентов с ВГ составил $102,4 \pm 13$ баллов, в то время как в группе контроля *IQ* оказался $111,4 \pm 13$ баллов. Пациенты с ВГ показали сниженный уровень интеллектуальных и моторных способностей при сравнении с их сибсами ($p < 0,05$). Помимо *IQ*, проводилась оценка социальной адаптации данной группы пациентов: 24% подростков с ВГ не окончили старших классов школы, в то время как в группе контроля окончено среднего образования не было только у 6%. Тяжесть заболевания оценивалась по уровню св. T_4 до начала лечения препаратами L- T_4 . В дальнейшем тяжесть заболевания отрицательно сказывалась на моторных навыках. В то время как раннее начало терапии L- T_4 оказывало положительное влияние на *IQ* [15].

J.F. Rovet (Торонто, Канада) в 2005 г. опубликовала схожие с исследователями из Норвегии катamnестические данные показателей интеллектуального развития детей с ВГ и их сибсов. Обследование проведено у детей с ВГ ($n = 42$), рожденных с 1975 по 1985 гг. Группа контроля сформирована из 42 здоровых сибсов исследуемых пациентов, сопоставимых по полу и возрасту. Оценка интеллектуального развития осуществлялась с использованием теста McCarthy (невербальный *IQ*) и теста WISC (общий *IQ*). При сопоставлении уровней *IQ* детей с ВГ и их здоровых сибсов показатель интеллектуального развития при ВГ, определенный по методу McCarthy, был ниже на 8,1 балла ($p < 0,05$), по методу WISC — на 6,2 балла ($p < 0,01$). В данном исследовании стартовая доза терапии препаратами L- T_4 варьировала от 3,2 до 12,3 мкг/кг/сут. Для оценки влияния дозы заместительной терапии на умственное развитие детей исследователи разделили всех пациентов с ВГ на 3 группы: с низкой стартовой дозой L- T_4 — менее 6,0 мкг/кг/сут, средней — 6,2–7,8 мкг/кг/сут и высокой — 8,2–12,3 мкг/кг/сут (более 10 мкг/кг/сут L- T_4 была только у троих детей). Авторами не было получено статистически значимой зависимости уровня *IQ* от дозы заместительной терапии препаратами L- T_4 ($r = 0,239$; $p < 0,05$) [18].

A. Dimitropoulos в 2009 г. в Швейцарии с целью определения эффективности высокой начальной дозы препаратов L- T_4 у пациентов с ВГ была проведена оценка уровня интеллектуального развития. В программу включены 63 пациента с ВГ в возрасте 14 лет, еще 175 человек составляли группу контроля. Для оценки интеллектуального уровня использовался тест Д. Векслера. В группе пациентов с ВГ средний возраст начала терапии L- T_4 составил 9 дней (5–18 дней) и средняя стартовая доза L- T_4 — 14,7 мкг/кг/сут (9,9–23,6 мкг/кг/сут). По результатам исследования общий *IQ* (после учета пола и социально-экономического статуса) у пациентов с ВГ составил 101,7 балла, в то время как в группе контроля *IQ* — 111,4 балла ($p < 0,0001$). Установлено, что у пациентов с аплазией ЩЖ уровень вербального *IQ* ниже на 7,6 балла, чем у пациентов с гипоплазией, эктопией, гемагенезией ($p < 0,05$). Более низкая доза заместительной терапии имеет корреляционную связь со снижением *IQ* ($r = 0,27$; $p = 0,04$). Таким образом, по сравнению со здоровыми сверстниками у подростков с ВГ, несмотря на раннее начало и адекватность проводимой терапии, имеется снижение уровня интеллектуального развития [7].

Среди отечественных исследований следует отметить работу Н.А. Филимоновой, проведенную в 2000–2003 гг. в Москве, в которой выполнялось комплексное обследование 89 детей с ВГ в возрасте

от 1 года до 17 лет и 20 здоровых sibсов (группа контроля). В ходе оценки интеллектуального развития по методике Д. Векслера средний уровень *IQ* детей с ВГ находился на нижней границе нормы — $89,8 \pm 1,82$ балла, в то время как в группе контроля средний *IQ* был значительно выше — $115,33 \pm 4,05$ балла ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что в исследование были включены не только дети с ВГ, выявленные в ходе скрининга, но и пациенты с ВГ с поздним началом терапии, что существенно снизило средний показатель *IQ* [2].

При обследовании пациентов с ВГ в большинстве случаев уровень интеллектуального развития остается в пределах нормальных значений (на его нижней границе), однако при ВГ выявляются нарушения зрительной памяти, концентрации внимания, нарушения восприятия и интеграции информации, что оказывает влияние на успеваемость в школе [6]. По данным исследователей из Канады, выявленные нарушения возможно возникают по причине изменения функциональной активности гиппокампальной борозды. МР-исследование головного мозга с оценкой функциональной активности различных областей гиппокампальной борозды было проведено 9 детям с ВГ и 12 — из группы контроля в возрасте от 11 до 14 лет. По результатам данного исследования недостаточность тиреоидных гормонов у детей с ВГ до начала лечения, вероятно, оказывает влияние на функциональную активность гиппокампальной борозды и может приводить к нарушениям памяти [23].

Заключение

Прошло уже более 15 лет с момента начала обследования новорожденных детей на ВГ в Российской Федерации. Не вызывает сомнений высокая эффективность раннего начала терапии в профилактике умственной отсталости, однако у ряда детей и подростков с ВГ имеется умеренный когнитивный дефицит. Причина когнитивного дефицита обусловлена тяжестью гипотиреоза, стартовой дозой и сроками начала заместительной терапии препаратами L-T₄. Вероятно, внутриутробный дефицит тиреоидных гормонов вносит свой вклад в интеллектуальный прогноз. Возраст начала терапии L-T₄ определяет длительность периода, при котором новорожденный находится без тиреоидных гормонов постнатально. Также обсуждается вопрос о стартовой дозе терапии. Считается, что высокая доза оказывает положительный эффект на прогноз заболевания, но беспокоят побочные эффекты высоких доз терапии. В настоящее время данный вопрос остается дискуссионным.

Несмотря на значительное улучшение прогноза заболевания, благодаря раннему началу лечения у многих детей с ВГ наблюдаются незначительные нарушения нейропсихологической сферы, что требует проведения дальнейших исследований и выявления возможных генов, участвующих в закладке и формировании структур головного мозга и ЩЖ.

Список литературы

1. Петеркова В.А. Йодный дефицит и его последствия у детей // Consil. Med. 2001. №14. С. 1–14.
2. Филимонова Н.А. Врожденный гипотиреоз: медико-психологическая реабилитация и адаптация больных в обществе: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
3. Филимонов Ю.И., Тимофеев В.И. Тест Векслера. Диагностика уровня развития интеллекта, методическое руководство (WISC) // СПб.: Иматон, 2006.
4. Bernal J., Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyroxine receptor in the human fetal brain // Endocrinol. 1984. V. 114. P. 677–679.
5. Bernal J., Nunez J. Thyroid hormones and brain development // Eur. J. Endocrinol. 1995. V. 133. P. 390–398.
6. Caldonazzo A., Fernandez P.T., Riechi T.I. et al. Brazil Impairment in the performance on dynamic psycho-pedagogical evaluation of children with congenital hypothyroidism // ESPE. 2009.
7. Dimitropoulos A., Molinari L., Etter K. et al. Switzerland Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment // Pediatr. Res. 2009. V. 65. P. 242–248.
8. Dobbing J. The later growth of the brain and its vulnerability // Pediatr. 1974. V. 53. P. 2–6.
9. Escobar G.M., Obregón M.J., Escobar F.R. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia? // J. Clin. Endocrinol. Met. V. 85. N11. P. 3975–3987.
10. ESPE report: Revised Guidelines for Neonatal Screening Programmes for Primary Congenital Hypothyroidism // Horm. Research 1999. V. 52. P. 49–52.
11. Indiana University 2007. <http://www.indiana.edu/~intell/stern.shtml>.
12. Koibuchi N., Chin W. Thyroid hormone Action and Brain development // Trend. Endocrinol. Metab. 2000. V. 11. P. 123–128.
13. Koibuchi N. The Role of Thyroid Hormone on Cerebellar Development // Cerebel. 2008. V. 7. N4. P. 530–533.
14. La Franchi S. The thyroid function in the preterm infant // Thyroid. 1999. V. 9. P. 71–78.
15. Oerbec B. Congenital Hypothyroidism: Influence of Disease Severity and L-Thyroxine Treatment on Intellectual, Motor and School-Associated Outcomes in Young Adults // Pediatr. 2003. V. 112.
16. Pop V.J., Brouwers E.P., Vader H.L., Vulsma T., van Baar A.L., de Vijlder J.J. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study // Clin. Endocrinol. 2003. V. 59. P. 282–288. N4. P. 923–930.
17. Picard E., Del Dotto J.E., Breslau N. Prematurity and Low Birth Weight. New York: Guilford, 2000.

18. *Rovet J.F.* Children with Congenital Hypothyroidism and Their Siblings: Do they really Differ? // *Pediatr.* 2005. V. 115. P. 52–57.
19. *Singh R., Upadhyay G., Kumar S.* et al. Hypothyroidism alters the expression of Bcl-2 family genes to induce enhanced apoptosis in the developing cerebellum // *Endocrinol.* 2003. V. 176. P. 439–465.
20. *Terman L.M., Lyman G., Ordahl G.* et al. The Stanford revision of the Binet-Simon scale and some results from its application to 1000 non-selected children // *J. Education. Psychol.* 1915. V. 6(9). P. 551–562.
21. *Thompson C.C., Potter G.B.* Thyroid hormone action and brain development // *Trend. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 11. P. 123–128.
22. *Wheeler S.M., Sheard E., McAndrews M.* et al. Altered hippocampal functioning in adolescents with congenital hypothyroidism on associative memory tasks // *ESPE.* 2009.
23. *Zoeller R.T., Rovet J.F.* Timing of Thyroid Hormone Action in the Developing Brain: Clinical Observations and Experimental Findings // *J. Neuroendocrinol.* 2004. V. 16. P. 809–818.