

ФУНКЦІОНУВАННЯ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ В УМОВАХ ДЕФІЦИТУ МІКРОНУТРИЄНТІВ

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна

Мета: вивчити особливості функціонування гіпофізарно-тиреοїдної системи у дітей грудного віку в умовах дефіциту мікронутрієнтів (йоду та заліза).

Пацієнти і методи. Проведено аналіз результатів скринінгу на вроджений гіпотиреоз та анемію 948 дітей. Концентрацію гемоглобіну крові визначали у всіх дітей у 9-місячному віці. Поглиблено обстежено 138 дітей (визначали рівень ТТГ, fT₄, сироваткового феритину, сироваткового заліза, загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки, обчислювали коефіцієнт насиченості трансферину).

Результати. Встановлено, що рівень ТТГ < 2,0 мОд/л мали лише 29,7% обстежених дітей першого року життя, у 42,7% показник становив 2,0–4,0 мОд/л, а у 27,5% був вищим за 4,0 мОд/л. Медіана ТТГ у дітей, які мали неонатальну гіпертиреотропінемію за результатами скринінгу на вроджений гіпотиреоз, статистично значуще перевищувала показник немовлят з вмістом неонатального ТТГ ≤ 5,0 мОд/л (3,0 мОд/л проти 1,8 мОд/л, p=0,001). Середній вміст fT₄ у обстежених дітей становив 15,4 ± 0,5 пмоль/л. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією fT₄ та сироваткового заліза (r=0,71), fT₄ та коефіцієнта насиченості трансферину (ρ=0,52), між рівнем fT₄ та сироваткового феритину (ρ=0,58), зворотний зв'язок між вмістом тиреотропіну та сироваткового феритину (ρ=-0,21) на першому році життя. Частота анемії була максимальною у дітей з рівнем ТТГ > 4,0 мОд/л (65,8% проти 39,0% у дітей з вмістом ТТГ 2,0–4,0 мМО/л (p=0,02) та 19,5% у дітей з рівнем ТТГ < 2,0 мМО/л, p=0,001).

Висновки. У регіоні йодного дефіциту наявність залізодефіцитних станів у дітей грудного віку погіршує засвоєння йоду і, як наслідок, поглиблює напружене функціонування гіпофізарно-тиреοїдної системи.

Ключові слова: діти грудного віку, йодний дефіцит, дефіцит заліза, неонатальна гіпертиреотропінемія, гіпофізарно-тиреοїдна система.

Вступ

За висновками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), патологічні стани, пов'язані з дефіцитом йоду та заліза, є найбільш поширеними в світі порушеннями харчування, які значно впливають на біологічний та інтелектуальний потенціал населення [6,7,9–11,13]. Незважаючи на те, що недостатнє надходження йоду до організму обумовлене, передусім, певними геолого-географічними особливостями, а дефіцит заліза частіше виникає внаслідок нераціонального харчування та підвищених витрат, нестача саме цих двох мікронутрієнтів зустрічається в популяції найчастіше.

Йодо- та залізодефіцитні стани можуть не лише одночасно співіснувати, але й мають спільні патогенетичні механізми розвитку [6]. Доведено, що дефіцит заліза призводить до порушень початкових етапів синтезу тиреοїдних гормонів (ТГ), в яких бере участь залізо вмісний фермент тиреопероксидаза (ТПО). Залізо гема, що входить до складу ТПО, виступає в окисленій перекисом водню формі, який утворюється НАДФ-залежним ферментом, подібним до С-редуктази [13]. В ході реакції I⁻ переводиться в I⁺, що спочатку заміщує атом водню в третьому положенні ароматичного кільця з утворенням монойодтирози, потім (у п'ятому положенні) — з утворенням дийодтирози. Органіфікація є необхідною для зв'язування йоду з метою утримання його в щитовидній залозі. Крім того, дефіцит заліза може порушувати центральну регуляцію тиреοїдного синтезу. При залізодефіцитній анемії (ЗДА) порушується конверсія тироксину в трийодтиронін шляхом пригнічення активності 5-дейодинази печінки, внаслідок чого відбувається зменшення концентрації тиреοїдних гормонів та підвищення вмісту ТТГ у сироватці крові. При цьому нестача заліза порушує

тиреοїдний метаболізм навіть за відсутності ЗДА, погіршуючи абсорбцію йоду [13].

Дослідження останніх років довели існування йодного дефіциту та нестачі заліза у дітей препубертатного віку, вагітних та жінок репродуктивного віку. М.Є. Маменко (2009) довела, що у 11% дітей молодшого шкільного віку, що мешкають у Східноукраїнському регіоні, існує поєднаний дефіцит цих двох мікронутрієнтів [3]. Епідеміологічні дослідження поширеності йодо- та залізодефіцитних станів серед дітей грудного віку, які проводилися в Луганській області, довели, що в регіоні існує недостатнє йодне забезпечення вагітних, матерів-годувальниць та дітей, які отримують виключно грудне молоко [1]. За отриманими даними, медіана йодурії у дітей, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, становить 79,6 мкг/л (проти 268,0 мкг/л у дітей, які отримували адаптовані молочні суміші) та свідчить про недостатнє йодне забезпечення дітей цієї популяційної групи. Скринінгове дослідження довело, що поширеність анемії у дітей грудного віку в шість разів перевищує офіційні дані і становить 349,5/1000, а переважна більшість дітей має анемію залізодефіцитного характеру [1].

Показником, який відображає функціонування гіпофізарно-тиреοїдної системи у дитини грудного віку, є вміст тиреотропіну (ТТГ) та вільного тироксину (fT₄) у сироватці крові, оскільки визначення розмірів щитовидної залози в цьому віці не є інформативною ознакою. Проте на сьогодні в світі відсутні єдині підходи до оцінки нормативу даного показника, як у дорослих, так і у дітей, особливо грудного віку. За даними Laboratory Medicine Practice Guidelines (США, 2002 р.), референтними значеннями ТТГ для доношених новонароджених віком три дні є рівень 1,1–17,0 мМО/л, у дітей віком 10 тижнів — 0,6–10,0 мМО/л, 14 місяців —

0,4–9,0 мМО/л [8]. Відповідно до клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006, оптимальний показник тиреотропіну у дітей дорівнює рівню дорослих (0,4–2,0 мМО/л) [4].

Метою дослідження було вивчити особливості функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей в умовах дефіциту мікронутрієнтів (йоду та заліза).

Матеріал і методи дослідження

У межах регіонального епідеміологічного дослідження поширеності анте- та післянатального дефіциту мікронутрієнтів у дітей було проведено аналіз результатів скринінгу на вроджений гіпотиреоз та анемію 948 дітей, з них 456 (48,1%) хлопчиків та 492 (51,9%) дівчаток. Концентрацію гемоглобіну (Hb) крові визначали у всіх дітей у 9-місячному віці відповідно до клінічного протоколу догляду за здоровою дитиною віком до 3-х років [1,9]. Поглиблено було обстежено 138 дітей грудного віку. Функцію гіпофізарно-тиреоїдної системи оцінювали за рівнем ТТГ та fT4 (імунохемилюмінесцентним методом з використанням стандартних тест-наборів Immulite1000) у динаміці – у віці 3, 6, 9 та 12 місяців. Транспортний фонд заліза в організмі оцінювали за рівнем сироваткового заліза (СЗ), загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС) та розрахованим коефіцієнтом насиченості трансферину (КНТ). Стан депо заліза визначали за рівнем сироваткового феритину (СФ) хемілюмінесцентним методом з використанням тест-системи FER Immulite 2000 в умовах Луганської діагностичної лабораторії.

Обробку результатів проводили за допомогою прикладного пакету програми Statistica 7.0. Для прийняття рішення про вид розподілу отриманих даних використовували критерій Шапіро–Уїлка. При нормальному розподілі ознак результати описували у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($m \pm SD$), 95% довірчого інтервалу [95% ДІ], відмінність ознак оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. У випадку розподілу, відмінного від нормального, дані описували у вигляді медіани (Me), 25 та 75 перцентилів (25%;75%), ознаки незалежних вибірок порівнювали за допомогою U-критерію Манна–Вітні та Краскела–Уолліса (K-W). Для визначення взаємозв'язку між двома ознаками використовували метод Спірмена з розрахунком коефіцієнта кореляції (ρ). Зв'язок між двома номінативними перемінними визначали за допомогою критерію χ^2 . Відмінності ознак враховували як статистично значущі при $p < 0,05$ [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показало, що на першому році життя менший за 2,0 мОд/л рівень ТТГ мали лише третина обстежених дітей грудного віку – 29,7% (41/138); у 42,7% (59/138) малюків вміст тиреотропіну перебував у межах від 2,0 мОд/л до 4,0 мОд/л, а у 27,5% (38/138) обстежених дітей показник був вищим за 4,0 мОд/л. Середній вміст тиреотропіну у дітей першого року життя становив $3,1 \pm 0,1$ мОд/л [95% ДІ: 2,8–3,4] (min=0,8 мОд/л, max=6,1 мОд/л).

Концентрація тиреотропіну не мала гендерних відмінностей, хоча у хлопчиків цей показник був дещо нижчим і становив $2,4 \pm 1,2$ мОд/л проти $2,7 \pm 1,4$ мОд/л у дівчат, але ці відмінності не були статистично значущими ($p = 0,60$).

Медіана ТТГ у дітей, які мали неонатальну гіпертиреотропінемію (НГТ, ТТГ > 5,0 мМО/л) за результатами скринінгу на вроджений гіпотиреоз, була статистично значуще вищою ($p = 0,001$) за показник немовлят з вмістом неонатального ТТГ $\leq 5,0$ мОд/л і становила 3,0 мОд/л (25%=2,8; 75%=3,4) проти 1,8 мОд/л (25%=1,4; 75%=2,5) (рис. 1).

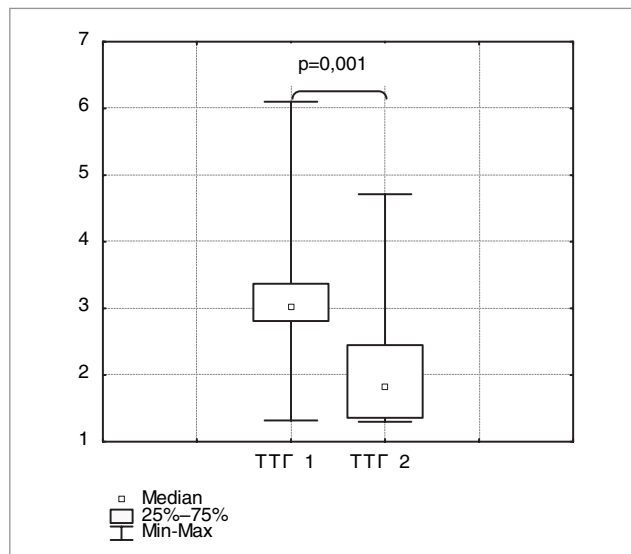


Рис. 1. Показники вмісту ТТГ у дітей грудного віку (мОд/л): 1) ТТГ1 — показник дітей, які мали неонатальну гіпертиреотропінемію; 2) ТТГ2 — показник дітей з нормальним вмістом неонатального ТТГ; 3) Median — медіана; 4) 25%–75% — 25, 75 перцентиль; 5) Min-Max — розмах між мінімальним і максимальним значенням

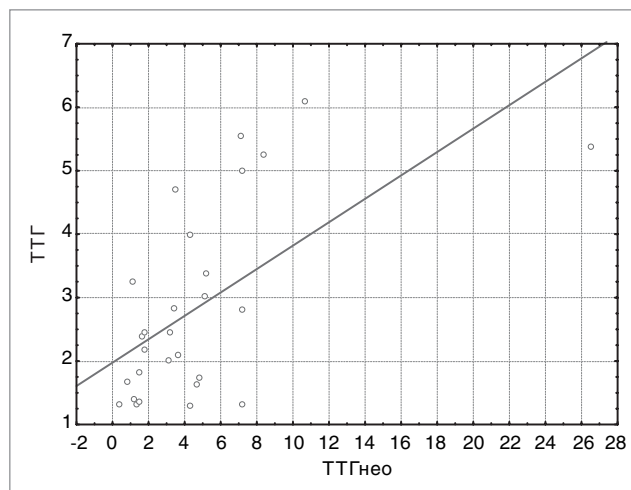


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між вмістом неоТТГ та рівнем ТТГ на першому році життя ($\rho = 0,57$)

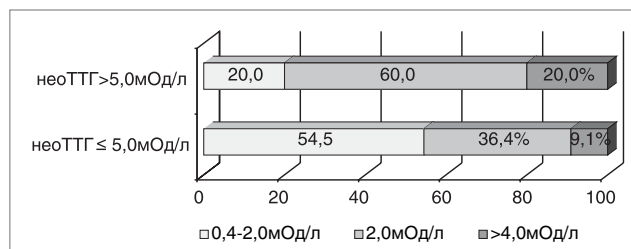


Рис. 3. Розподіл концентрації тиреотропіну у дітей з неонатальною гіпертиреотропінемією та вмістом неоТТГ < 5,0 мМО/л (%)

Встановлено прямиий кореляційний зв'язок помірної інтенсивності між рівнем ТТГ за даними неонатального скринінгу (неоТТГ) та вмістом тиреотропіну на першому році життя ($\rho = 0,57$) (рис. 2).

У кожної п'ятої дитини з НГТ концентрація ТТГ була меншою за 4,0 мМО/л, що відповідало біохімічним проявам субклінічного гіпотиреозу (20,0% проти 9,1% у дітей з оптимальним вмістом неоТТГ), а більшість дітей мали

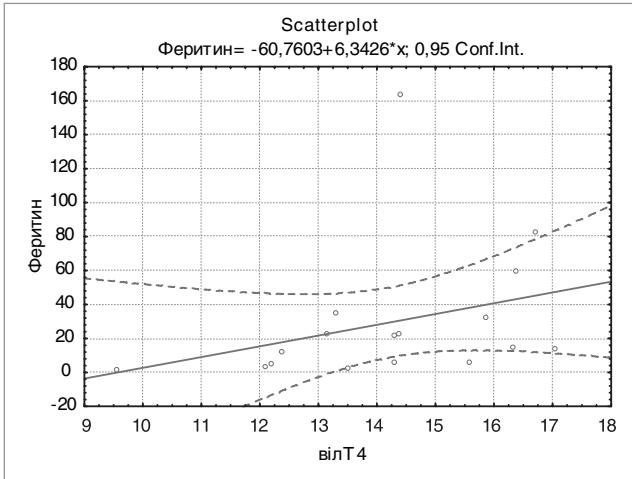


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між вмістом вільного тироксину та сироваткового феритину на першому році життя ($\rho = 0,58$)

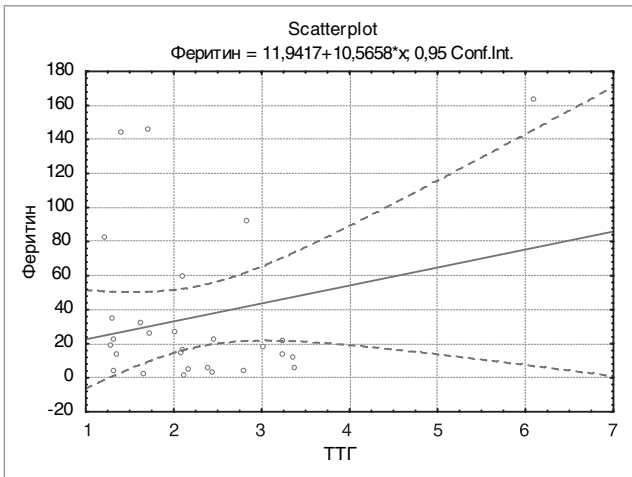


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між вмістом тиреотропіну та сироваткового феритину на першому році життя ($\rho = -0,21$)

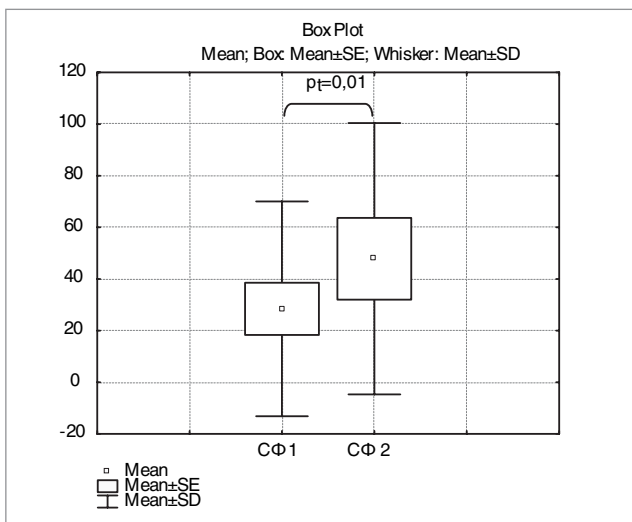


Рис. 6. Вміст сироваткового феритину у дітей з рівнем ТТГ > 2,0 мОд/л (СФ1) та < 2,0 мОд/л (СФ2):

- 1) Mean — середнє значення;
- 2) Mean ± SE — середнє значення ± стандартна похибка;
- 3) Mean ± SD — середнє значення ± стандартне відхилення

вміст тиреотропіну в межах від 2,0 до 4,0 мМО/л (60,0% проти 36,4 %, $p_{\chi^2}=0,03$) (рис. 3). Серед дітей з рівнем неоТТГ < 5,0 мОд/л трохи більше половини (54,5%) малюків мали вміст тиреотропіну < 2,0 мМО/л проти 20,0% серед дітей з НГТ ($p_{\chi^2}=0,01$).

Протягом першого року життя в обох групах відбувалося поступове зниження концентрації ТТГ, проте у дітей, які мали НГТ, ця динаміка була значно повільнішою, і показник залишався стабільно вищим за рівень тиреотропіну у дітей з вмістом неоТТГ < 5,0 мОд/л. Так, у 3-місячному віці концентрація ТТГ в обстежених дітей становила $3,8 \pm 1,5$ мОд/л проти $2,9 \pm 0,9$ мОд/л, у 6-місячному — $3,4 \pm 0,9$ мОд/л проти $2,7 \pm 0,9$ мОд/л, у 9-місячному — $2,9 \pm 1,1$ проти $2,1 \pm 0,9$ мОд/л, у 12-місячному — $2,7 \pm 1,2$ проти $1,8 \pm 0,8$ мОд/л відповідно ($p < 0,05$).

Середній показник вільного тироксину в обстежених дітей перебував у межах норми та становив $15,4 \pm 0,5$ пмоль/л [95% ДІ: 14,44–16,44]: min=8,9 пмоль/л, max=25,1 пмоль/л. У $11,6 \pm 2,7\%$ (16/138) дітей вміст fT4 був знижений та низьконормальний (<10 перцентіля). Рівень fT4 не мав гендерних відмінностей та становив у хлопчиків $15,4 \pm 3,0$ пмоль/л проти $15,5 \pm 3,0$ пмоль/л у дівчаток ($p = 0,53$). Встановлено негативний кореляційний зв'язок слабкої інтенсивності між рівнем ТТГ та вільного тироксину у дітей грудного віку ($r = -0,15$).

Аналіз показників залізообезпеченості та функціонування щитоподібної залози у дітей грудного віку виявив прямий інтенсивний кореляційний зв'язок між концентрацією вільного тироксину та сироваткового заліза ($r = 0,71$), fT4 та коефіцієнта насиченості трансферину ($\rho = 0,52$), між рівнем fT4 та сироваткового феритину ($\rho = 0,58$) (рис. 4), слабкий зворотний зв'язок між вмістом ТТГ та сироваткового феритину ($\rho = -0,21$) (рис. 5).

Частота анемії у дітей зі збільшеною продукцією ТТГ перевищувала показник малюків з вмістом тиреотропіну $\leq 2,0$ мОд/л. Максимальним цей показник був у дітей з рівнем ТТГ > 4,0 мОд/л (65,8 %, 25/38) проти 39,0% у дітей з вмістом ТТГ 2,0–4,0 мМО/л (23/59, $p_{\chi^2}=0,02$) та 19,5% (8/41) у дітей з рівнем ТТГ < 2,0 мМО/л ($p_{\chi^2}=0,001$). Тобто у дітей грудного віку зі зменшенням інтенсивності залізодефіциту, за даними вмісту сироваткового феритину, спостерігалось зниження напруги функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи.

У дітей з вмістом ТТГ > 2,0 мОд/л середній показник вмісту сироваткового феритину був у 1,7 разу меншим за показник дітей з вмістом ТТГ < 2,0 мОд/л і становив $28,4 \pm 7,0$ мкг/л проти $47,8 \pm 9,1$ мкг/л ($p = 0,01$) (рис. 9).

Отже, поєднаний дефіцит мікронутрієнтів у дітей грудного віку обумовлює напружене функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи.

Висновки

1. На фоні антенатального дефіциту йоду відбувається затримка дозрівання гіпофізарно-тиреоїдної регуляції, що проявляється більш високим вмістом тиреотропіну у дітей протягом першого року життя.

2. Наявність залізодефіцитних станів у дітей грудного віку погіршує засвоєння йоду організмом і, як наслідок, поглиблює напружене функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи. Доведено наявність зворотного кореляційного зв'язку між показниками залізообезпеченості організму та концентрацією ТТГ у дітей першого року життя.

3. Наявність поєданого дефіциту йоду та заліза у дітей грудного віку загрожує негативним впливом на психомоторний розвиток дитини та вказує на необхідність застосування відповідних профілактичних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

- Белих Н. А. Дефіцит мікронутрієнтів (йоду та заліза) у дітей грудного віку / Н. А. Белих // Совр. педиатрия. — 2013. — № 1 (49). — С. 163—167.
- Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р. / МОЗ України. — К. 2008. — 92 с. — (Нормативний документ МОЗ України).
- Маменко М. Є. Епідеміологія дефіциту йоду та заліза у дітей — мешканців Луганської області / М. Є. Маменко // Перинатол. та педіатрія. — 2009. — № 1. — С. 62—65.
- Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. / МОЗ України. — К., 2006. — 88 с. — (Нормативний документ МОЗ України).
- Реброва О. Ю. Статистичний аналіз медичних даних. Приміненіє пакета прикладних програм STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2012. — 312 с.
- Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers. — 3rd ed. — Geneva: WHO/Euro/NUT/, 2007. — P. 1—98.
- Baker R. D. Clinical Report — Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126 (5). — P. 1040—1050.
- Demers L. M. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. Laboratory Medicine Practice Guidelines the National Academy of Clinical Biochemistry / L. M. Demers, C. A. Spencer // 2002. — Vol. 13. — P. 7—8.
- Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System [Electronic resource]. — Geneva: WHO, 2011. — Access mode: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf. — Title from screen.
- Iodine requirements in pregnancy and infancy // IDD newsletter. — 2007. — Vol. 23, №1. — P. 1—20.
- Raymond J. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings / J. Raymond, S. H. LaFranchi // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. — 2010. — Vol. 17 (1). — P. 1—7.
- Editorial: reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations / J. Untoro, N. Managasaryan, B. de Benoist, I. Hill Danton // Public. Health. Nutrition. — 2007. — Vol. 10 (12A). — P. 1527—1529.
- Zimmermann M. B. Iodine Deficiency / M. B. Zimmermann // Endocr Rev. — 2009. — Vol. 30 (4). — P. 376—408.

ФУНКЦИОНІРОВАНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА В УМОВАХ ДЕФІЦИТА МІКРОНУТРИЄНТІВ

Н.А. Бельх

ГЗ «Луганський державний медичний університет», Україна

Цель: вивчити особливості функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей грудного віку в умовах дефіциту мікронутрієнтів (йода та заліза).

Пацієнти методи. Проведен аналіз результатів скринінгу на вроджений гіпотиреоз і анемію 948 дітей грудного віку. Концентрацію гемоглобіна крові визначали у всіх дітей в 9-місячному віку. Углибоко обстежено 138 дітей (визначали рівень ТТГ, fT4, сировоточного ферритину, сировоточного заліза, загальної залізо-зв'язуючої здатності сироватки, розраховували коефіцієнт насичення трансферину).

Результати. Установлено, що рівень ТТГ < 2,0 мЕд/л мали лише 29,7% обстежених дітей. У 42,7% показателі знаходився в межах 2,0–4,0 мЕд/л, у 27,5% перевищував 4,0 мЕд/л. Медіана ТТГ у дітей, імовірно неонатальну гіпертиреотропінемію по результатам скринінгу на вроджений гіпотиреоз, достовірно перевищала показателі дітей з рівнем неонатального ТТГ ≤ 5,0 мЕд/л (3,0 мЕд/л проти 1,8 мЕд/л, p=0,001). Вміст fT4 у обстежених дітей становив 15,4±0,5 пмоль/л. Установлено пряма кореляційна зв'язь між концентрацією fT4 і сировоточного заліза (r=0,71), fT4 і коефіцієнта насичення трансферину (ρ=0,52), між рівнем fT4 і сировоточного ферритину (ρ=0,58), обернена зв'язь між вмістом ТТГ і сировоточного ферритину (ρ= -0,21). Частота анемії була максимальною у дітей з рівнем ТТГ > 4,0 мЕд/л (65,8% проти 39,0% у дітей з вмістом ТТГ 2,0–4,0 мЕд/л (p=0,02) і 19,5% у дітей з рівнем ТТГ < 2,0 мЕд/л, p=0,001).

Висновки. В регіоні йодного дефіциту наявність залізодефіцитних станів погіршує усвоєння йода і, як наслідок, посилює напружене функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей грудного віку.

Ключові слова: діти грудного віку, йодний дефіцит, дефіцит заліза, неонатальна гіпертиреотропінемія, гіпофізарно-тиреоїдна система.

HYPOTHALAMIC-THYROID STATUS IN INFANTS WITH IODINE AND IRON DEFICIENCY

N.A. Belykh

GI «Lugansk State Medical University», Ukraine

Objective: To evaluate the hypothalamic-thyroid status in infants with iodine and iron deficiency in condition of micronutrient deficit.

Patients and methods. The article deals with the results of the screening congenital hypothyroidism and anemia (n=948). TSH level, fT4 level, serum ferritin level, serum iron level, total iron-binding capacity and transferrin saturation was determined in 138 infants.

Results. 29.7 % infants have TSH level <2.0 mU/L, 42.7 % infants have TSH level in the rate 2.0–4.0 mU/L, 27.5 % infants have TSH level >4.0 mU/L. Median of TSH level in infants with neonatal hyperthyrotropinemia was significantly higher compared in infants with neonatal TSH level ≤5.0 mU/L (3.0 mU/L vs. 1.8 mU/L, p=0.001). FT4 level in infants was 15.4±0.5 pmol/L. Direct correlation between concentration of FT4 and serum iron (r=0.71), FT4 and transferrin saturation (ρ=0.52), between of FT4 level and serum ferritin level (ρ=0.58), an inverse relationship between of TSH level and serum ferritin level (ρ= -0.21) was found. Frequency anemia in infants with TSH level >4.0 mU/L was the highest (65.8 % vs. 39.0 % in infants with TSH level 2.0–4.0 mU/L (p=0.02) and 19.5 % of infants with TSH level <2.0 mU/L respectively, p=0.001).

Conclusions. Iron deficiency impairs the absorption of iodine, and as a result, exacerbating tension functioning hypothalamic-thyroid system in infants in iodine deficiency region.

Key words: infants; iodine deficiency; iron deficiency; neonatal hyperthyrotropinemia; hypothalamic-thyroid system.

Сведения об авторах:

Бельх Наталия Анатолієвна — к. мед. н., доц. каф. педіатрії факультета післядипломного образования

ГУ «Луганський державний медичний університет». Адрес: г. Луганск, кв. 50 лет Оборони Луганска, 1г; тел.: (0642) 58-55-03.

Статья поступила в редакцию 29.10.2013 г.