

- Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation /B.Lichodziejewska, J.Klos, J.Rezler et al. //Amer. J. Cardiol.- 1997.- Vol.6, №79.- P.768-772.
- Nishimura R.A., McGoon M.D. Perspectives on Mitral-Valve Prolapse //N. Engl. J. Med.- 1999.- Vol.341, №1.- P.48-50.
- Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse /L.A.Freed, D.Levy, R.A.Levine et al. //N. Engl. J. Med.- 1999.- Vol.341, №1.- P.1471-1472.
- Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour /A.Lemancewicz, H.Laudanska, T.Laudanski et al. //Hum. Reprod.- 2000.- Vol.9, №15.- P.2018-2222.
- Pulmonary function studies in patients with prolapse of the mitral valve / R.ZuWallack, S.Sinatra, B.Lahiri et al. //Chest.- 1979.- №1.- P.17-20.

**ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА КАК МАРКЕР ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**  
Иванов В.П., Мазур С.А.

**Резюме.** Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представлена группой генетически гетерогенных и клинически полиморфных патологических состояний, которые характеризуются нарушением формирования соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах. Наиболее частым маркером несиндромной или недифференцированной дисплазии соединительной ткани выступает пролапс митрального клапана. Ведущим диагностическим критерием ПМК считают систолическое смещение створок в сторону левого предсердия больше чем на 2-4 мм. ПМК чаще всего соединяется с трахеобронхиальной дискинезией, гипермобильностью суставов, патологией венозной системы, геморрагическим синдромом, аномалиями желудочно-кишечного тракта и др.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, маркеры дисплазии соединительной ткани.

**MITRAL VALVE PROLAPSE AS MARKER OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**  
Ivanov V.P., Mazur S.O.

**Summary.** Connective tissue dysplasia is represented by group of genetically heterogeneous and clinically polymorphic pathological states, and that are characterized by violation of forming the connective tissue in a postnatal and fetal life. The most frequent marker of nonsyndromic or undifferentiated connective tissue dysplasia is mitral valve prolapse. Foremost diagnostic criterion of mitral valve prolapse is the systolic cusps displacement to the left atrium side more than on 2-4 mm. Mitral valve prolapse mostly combine with the tracheobronchial dyskinesia, the joints hypermotility, the vein system pathology, hemorrhagic syndrome, the gastrointestinal tract anomaly and others.

**Key words:** mitral valve prolapse, markers of connective tissue dysplasia.

УДК: 612.433.018:616-053.3:576.74

**РОЛЬ ГОРМОНІВ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ В СТАНОВЛЕННІ ДИТЯЧОГО ОРГАНІЗМУ**

Каблукова О.К., Ющенко Л.О., Чекотун Т.В., Сінчук Н.І.

Кафедра дитячих хвороб з курсом медичної генетики Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**Резюме.** У статті висвітлена біологічна роль тиреоїдних гормонів. Обговорюються особливості функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи в різні вікові періоди. Поглиблене вивчення гіпофізарно-тиреоїдної системи дасть можливість індивідуалізувати підхід до лікування хворих дітей з різною патологією та наявністю порушень у цій системі.

**Ключові слова:** гіпофізарно-тиреоїдна система, новонароджені діти, пубертатний період.

Однією з актуальних проблем сучасності є постійне збільшення ендокринної патології серед дитячого населення. В Україні питома вага ендокринної патології збільшується з віком з 3,0% (серед дітей до 6 років) до 8,15% (серед дітей 7-14 років) [Бурдейко, 2005]. Значну питому вагу займає патологія щитоподібної залози, робота якої контролюється вищим центром - гіпофізом [Макар з співавт., 2006].

Функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи має досить велике значення в життєдіяльності організму [Држевецкая, 1983]. Тиреоїдні гормони, як відомо, займають ключові позиції в цілому ряді метаболічних процесів: у фізіологічних концентраціях вони стимулюють синтез білків, приймають участь у регуляції всіх видів обміну речовин (ліпідного, білкового, вуг-

ководного та водно-сольового). Тиреоїдні гормони стимулюють теплоутворення, посилюють окислювальні процеси в організмі, підвищують поглинання кисню тканинами, викликають роз'єднання окислювального фосфорилування в мітохондріях [Ефимов, 1983]. У фізіологічних дозах тиреоїдні гормони стимулюють синтез внутрішньоклітинних білків, а в надлишкових - прискорюють дисиміляційні процеси, встановлюють негативний азотистий баланс, викликають азотурію й креатиніурію [Ефимов, 2004]. Останнім часом стало відомо, що екзогенно введений T<sub>4</sub> може призводити до індукування апоптозу та зниження проліферативної активності клітин різної етіології [Абдувалиев с соавт., 2005]. Основні фізіологічні ефекти, за даними Окорочкова А.Н. [2001], відображені в таблиці 1.

Таблиця 1. Фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів [Окороків, 2001].

Метаболічні процеси, органи, тканини	Характер впливу тиреоїдних гормонів
Швидкість поглинання тканинами кисню, продукція тепла	Значно підвищують.
Білковий обмін	Фізіологічні кількості стимулюють синтез білка.
Вуглеводний обмін	Стимулюють всмоктування вуглеводів в кишечнику, глюконеогенез, підвищують глікемію.
Жировий обмін	Стимулюють синтез холестерину, але одночасно посилюють його катаболізм і виведення з жовчю, що знижає холестеринемію. Стимулює ліполіз.
Ріст і дозрівання кісток	Стимулює ріст, сприяє прояву анаболічного ростового ефекту соматотропного гормону та інсуліну, сприяє дозріванню та диференціації кісток.
Обмін вітамінів	Сприяє синтезу вітаміну А з провітаміну.
Гемопоез	Стимулює всмоктування в кишечнику вітаміну В <sub>12</sub> і еритропоез.
Центральна нервова система	Необхідні для нормального дозрівання та диференціювання головного мозку.
Кишечник	Стимулює моторну функцію.
Статеві залози	Необхідні для нормального розвитку статевих залоз і продукції статевих гормонів.

Синтез тиреоїдних гормонів у щитоподібній залозі залежить від температурних умов (через симпатичну нервову систему і ТТГ), освітлення (через епіфіз), харчування (джерело йоду), а периферична конверсія Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub> та зворотній Т<sub>3</sub> регулюється, головним чином, характером харчування (при надходженні вуглеводів в печінку відбувається утворення Т<sub>3</sub>, а при голодуванні - зворотній Т<sub>3</sub>) та видільною системою (утворення Т<sub>3</sub> підвищується при підвищенні осмолярності первинної сечі). Таким чином, тиреоїдну систему можна розглядати кінцевим посередником у передачі інформації про умови зовнішнього середовища на клітинному та генетичному рівнях [Белецкая, 2006].

Структурною та функціональною одиницею щитоподібної залози є фолікул, що представляє собою міхурець, заповнений колоїдом: йод-вмісним білком тиреоглобуліном. Саме у фолікулах відбувається біосинтез тиреоїдних гормонів. Цей процес розпочинається з включення йоду до щитовидної залози. До організму неорганічний йод надходить із їжею і лише 1/3 частина від загальної його кількості витрачається на утворення гормонів, а решта виводиться з організму нирками. Після окислення йоду у високоактивний молекулярний І+ швидко взаємодіє з амінокислотами тирозину з утворенням моно- та дийодтирозину. В подальшому утворюються три- та тетраїодтиронін. Тироксин служить прогормоном для активної форми трийодтироніну. Гормон Т<sub>4</sub> приблизно в 4 рази слабший за Т<sub>3</sub>, він стимулює біологічне окислення і в 10 разів менш активно впливає на ядерний геном. Тому роль Т<sub>4</sub> як прогормону вважається більш важливою в організмі [Белецкая, 2006]. Слід відмітити, що майже вся кількість утворених Т<sub>3</sub> та

Т<sub>4</sub> знаходиться у зв'язаному з білками (тироксин-зв'язуючим глобуліном, тироксин-зв'язуючим преальбуміном та альбуміном) стані, лише 0,03% Т<sub>4</sub> та 0,3% Т<sub>3</sub> циркулюють у крові та здійснюють притаманні їм ефекти [Макар з співавт., 2006]. Зв'язана й неактивна фракція тиреоїдних гормонів знаходиться у рівновазі з "вільною" незв'язаною фракцією, а відносний розподіл величини зв'язування залежить від ступеня їх спорідненості та концентрації [Романова, 2005]. Цікаво, що біологічно активними є лише L-форми (L-ізомери) гормонів щитоподібної залози [Окороків, 2001].

Гіпоталамо-гіпофізарна регуляція функції щитоподібної залози здійснюється за допомогою тиротропін-релізінг-гормону гіпоталамуса, який впливає на секрецію тиротропіну гіпофізом. Останній стимулює вироблення тиреоїдних гормонів. Описана вище система працює за принципом зворотнього зв'язку.

Лише 20% Т<sub>3</sub> секретує щитоподібна залоза, а решта утворюється з Т<sub>4</sub> шляхом дейодування. Дейодинази 1 типу (D1), які забезпечують конверсію Т<sub>4</sub> у Т<sub>3</sub>, містяться в печінці (40%), нирках (20%), щитоподібній залозі, а дейодинази 2 типу (D2) локалізуються переважно в ЦНС. У фізіологічних умовах конверсія здійснюється за допомогою D1. При зниженні в крові рівня тиреоїдних гормонів активність D1 пригнічується, а D2 - підвищується, внаслідок чого в центральній нервовій системі Т<sub>4</sub> переходить у Т<sub>3</sub>. Таким чином, при зниженому рівні Т<sub>4</sub> у сироватці, в гіпофізі більша кількість Т<sub>4</sub> буде переходити в Т<sub>3</sub>, ніж у периферійних тканинах. Саме тому екзогенний Т<sub>4</sub> ефективно знижує рівень ТТГ, по-перше, за рахунок конверсії в Т<sub>3</sub>, по-друге, він є прогормоном Т<sub>3</sub> у тканинах гіпофіза та центральній нервовій системі [Моргунова, Фадеєв, 2005].

Сучасна модель механізму дії тиреоїдних гормонів передбачає, що при взаємодії гормоно-рецепторного комплексу з генетичним апаратом клітини відбувається стимуляція транскрипції специфічних мРНК, що забезпечує регуляцію функціонування геному [Давидова, 2005]. Відомо, що тиреоїдні гормони стимулюють спрямованість окислення та фосфорилування в мітохондріях, контролюють іонний гомеостаз клітин, активуючи синтез білків іонних каналів і транспортних pomp зовнішньої мембрани, модифікують вільнорадикальне пошкодження білків, ліпідів та нуклеїнових кислот за рахунок активації антиоксидантних процесів [Држевецкая, 1983]. Тиреоїдні гормони забезпечують енергоплатику організму, а в разі його пошкодження - репаративні процеси.

Відомо, що формування щитовидної залози у людини починається з 2-3 тижнів внутрішньоутробного

життя. Цей орган починає досить рано синтезувати та секретувати тиреоїдні гормони. В крові сліди тироксину виявляються вже наприкінці 12-го тижня пренатального розвитку; на 18-20 тижнях показники досягають максимуму та зберігаються на цьому рівні до народження [Зубович, 1989].

Тиреоїдні гормони відіграють велике значення у функціонуванні центральної нервової системи. Вони абсолютно необхідні для структурного, біохімічного та функціонального формування мозкової тканини. Кора головного мозку є "точкою прикладання" для  $T_3$  та містить його в досить високих концентраціях [Давидова, 2005]. Дефіцит гормонів щитовидної залози в критичному періоді розвитку центральної нервової системи (останній триместр антенатального періоду, перші місяці життя) спричинює затримку й порушення морфологічного диференціювання кори великих півкуль та мозочку [Ваколюк, 1999]. В умовах гіпотиреозу порушується синтез білка в нейронах на ранніх етапах розвитку ЦНС [Гнатюк, Гончаров, 2003]. Внаслідок недорозвинення головного мозку виникають грубі порушення нервово-психічного розвитку в подальші періоди життя. При цьому є виражені ознаки порушення розумового (дитина пізно починає говорити, у неї відмічається дизартрія, низький коефіцієнт інтелектуального розвитку) та фізичного (спастична ригідність кінцівок, порушення ходи, порушення розвитку кісткової системи та ін.) розвитку. Вади центральної регуляції функції, які виникли внаслідок тиреоїдного дефіциту в критичному періоді розвитку мозку, можуть бути компенсовані лише своєчасним замісним введенням цих гормонів [Набухотний з співавт., 2000]. Таким чином, гіпофізарно-тиреоїдній системі належить значна роль в регуляції метаболічних процесів у перинатальному періоді.

Особливої уваги заслуговує стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у недоношених новонароджених. Так, у новонароджених з пренатальною гіпотрофією встановлено зниження активності всіх ланок системи гіпофіза - щитоподібна залоза. Виявлена позитивна кореляція між рівнем  $T_4$  і гестаційним віком [Пискунова, 1997; Ваколюк, 2002]. Ознаки гіпотиреозу у недоношених новонароджених відмічають Haddow J.E. з співавторами [1990], Т.К.Набухотний з співавторами [2000]. Японські дослідники [Nagashima et. al., 1985] вважають, що зниження  $T_3$  і  $T_4$  у недоношених новонароджених може бути наслідком зниження їх синтезу в щитоподібній залозі через незрілість системи регуляції за механізмом зворотнього зв'язку. Однією з причин транзиторного гіпотиреозу недоношених новонароджених може бути зниження концентрації тироксин-зв'язуючого глобуліну. Транзиторний первинний гіпотиреоз, що розвивається в постнатальному періоді, триває, як правило, декілька тижнів і в ряді випадків вимагає додаткового застосування замісної терапії [Ваколюк, 2002; Куріліна з співавт., 2003].

В останні роки з'явилися повідомлення про стан гіпофізарно-тиреоїдної системи при деяких захворюваннях

у новонароджених дітей [Давидова, 2005]. Так, вивчена функція гіпофізарно-тиреоїдної системи при пневмоніях і гнійно-запальних процесах, гіпоксично-травматичному ураженні ЦНС [Яловчук, Жуков, 2004, Титченко з співавт., 2004]. Досі досліджується її стан у доношених та недоношених новонароджених із гіпоглікемією, а також особливості гіпофізарно-тиреоїдної системи при патології вилочкової залози у дітей раннього віку [Токарчук, 2005].

Враховуючи те, що в організмі людини відбувається послідовна зміна "нейроендокринних подій", особливу увагу слід приділити періоду пубертату, коли відбувається гормональна перебудова. Зміна функціонального стану ендокринних залоз та їх взаємозв'язків у пубертатному періоді обумовлює біологічне дозрівання організму у відносно короткий термін (3-4 роки) [Павлюк, 2004]. Відбуваються значні зміни, пов'язані з інтегральними показниками розвитку (зріст, маса тіла, статевий розвиток, кістковий вік), вмістом гормонів [Власенко, 2005]. У складній системі нейро-ендокринної регуляції в підлітковому віці відбувається активація діяльності гіпоталамо-гіпофізарної системи [Жуковський, 1995]. Провідне місце в забезпеченні належного рівня адаптаційно-приспосувальних механізмів, що є вкрай важливими на етапі інтенсивного розвитку у підлітків, займають тиреоїдні гормони [Макиєнко, 2001].

Порушення взаємозв'язків у системі нейроендокринної регуляції у підлітковому віці, особливо між гонадною і тиреоїдною системою може спричинити розлади вегетативної регуляції органів і систем, в тому числі й травного тракту.

У підлітковому віці в зв'язку з прискореним розвитком підвищується потреба організму в тиреоїдних гормонах. Крім відносного дефіциту гормонів щитовидної залози, причиною гіперплазії залози у підлітків можуть бути гонадотропні гормони, які здатні викликати ТТГ-подібний ефект [Бурлай, 2000, Буряк, 2000].

Потенційний ризик несе недіагностований субклінічний гіпотиреоз [Романова, 2005]. За даними літератури, у дітей, що мали в періоді новонародженості транзиторний гіпотиреоз, виявлені зміни функціонального стану щитоподібної залози. Такі зміни можуть поглиблюватися та проявлятися у вигляді субклінічного гіпотиреозу. Діти з неонатальними транзиторними змінами в гіпофізарно-тиреоїдній системі мають у подальшому парціальний дефіцит когнітивних функцій, що проявляється більш низькими показниками за окремими субтестами: пізнанню, поведінці, сенсоріці, емоційному пізнанню [Насирова, 2006]. Вони мають більш низькі значення показників нервово-психічного розвитку в порівнянні з такими у здорових однолітків, що загалом обумовлює зниження інтелектуального потенціалу нації.

Киселева Е.В. з співавторами [2003] вивчали тиреоїдний статус дітей 5-7 років, що перенесли неонатальний гіпотиреоз у катамнезі. Ними встановлено, що дані по тиреоїдному об'єму розташовуються в "зоні зниже-

ної норми" і у кожної п'ятої дитини зустрічаються аномалії розвитку щитовидної залози [Киселева с соавт., 2003]. Тому вони відносять цих дітей у групу ризику по розвитку тиреоїдної недостатності.

За даними Набухотного Т.К. з співавторами [2006] наявність патології щитоподібної залози з проявами субклінічного гіпотиреозу у третини підлітків з функціональними захворюваннями органів травної системи, свідчать про можливу роль гіпофізарно-тиреоїдної системи в формуванні цих функціональних порушень.

Підвищення активності щитовидної залози при нормальних показниках тиреотропної функції гіпофізу було виявлено при вивченні гормонального гомеостазу у підлітків з артеріальною гіпотензією [Майданник, Іванишин, 2005]. Такі зміни розцінювалися авторами як напруження в роботі гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей старшого віку.

Отже, ендокринна система інтенсивно працює у но-

вонароджених, але остаточне становлення її відбувається в підлітковому віці.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

Таким чином, поглиблене вивчення функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи дозволяє більш повно зрозуміти патогенез патологічних змін в організмі дитини, диференційовано підходити до оцінки тиреоїдного статусу. Це дасть можливість у подальшому індивідуалізувати підхід до лікування хворих дітей з різною патологією в поєднанні з порушеннями у гіпофізарно-тиреоїдній системі.

Подальші розробки мають бути націлені на послідовне вивчення змін у гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній системі у дітей з різною патологією з метою їх раннього виявлення та пошуку шляхів корекції виявлених зрушень для даної категорії дітей.

### **Література**

- Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Саатов Т.С. Биологические эффекты тироксина в экспериментальном канцерогенезе // Пробл. эндокринологии. - 2005. - №1. - С.46-49.
- Белецкая О.М. Лечение гипотиреоза с учётом фармакокинетики тиреоидных гормонов (лекция) // Пробл. эндокринологии. - 2006. - №1. - С.93-99.
- Бурдейко О.А. Тиреоидиты у детей та підлітків, хворих на цукровий діабет // Ендокринологія. - 2005. - №2. - С.166-172.
- Бурлай В.Г. Корелятивно-регресивний та інформаційно-ентропійний аналіз нейроендокринних зв'язків у дітей з вегетативними дисфункціями // Педіатрія, акуш. та гінекол. - 2000. - №4. - С.27-29.
- Буряк В.Н. Характер і роль функціональних взаємовідносин стовбура мозку, щитовидної залози та надирникових залоз в генезі вегето-судинної дистонії за гіпотензивним типом у підлітків // Педіатрія, акуш. та гінекол. - 2000. - №3. - С.12-15.
- Вакोलюк Л.М. Гестаційний процес та тиреоїдні гормони (огляд літератури) // Вісник Вінницького держ. мед. унів., - 1999. - №1. - С.160-161.
- Вакोलюк Л.М. Ефективність застосування тиреоїдину у новонароджених немовлят з транзиторним гіпотиреозом // Перинатологія та педіатрія. - 2001. - №4. - С.55-57.
- Вакोलюк Л.М. Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи та корекція його порушень в комплексній реабілітації передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Київ, 2002. - 24с.
- Власенко М.В. Вікові нормативи і тенденції тиреоїдного статусу у підлітків // Проблеми ендокрин. патології. - 2005. - №2. - С.16-21.
- Гнатюк А.И., Гончаров Л.И. Практическая эндокринология детского возраста: Монография. - Винница: ГЛОБУС-ПРЕСС, 2003. - С.56-63.
- Давидова Ю.В. Характеристика перебігу постнатальної адаптації у новонароджених від матерів, оперованих на щитовидній залозі // Педіатрія, акуш. та гінекол. - 2005. - №1. - С.85-88.
- Држевецкая И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. - М.: Высшая школа, 1983. - 272с.
- Ендокринологія / Під ред. акад. А.С.Ефимова. - К.: Вища школа, 2004. - С.8-18.
- Ефимов А.С., Бондар П.Н., Зелинский Б.А. Эндокринология / Под ред. А.С.Ефимова. - К.: Вища школа. 1983. - С.108-110.
- Жуковский М.А. Детская эндокринология. Руководство для врачей. - М.: Медицина. - 1995. - С.611-652.
- Зубович В.К. Гормональные влияния на организм новорожденного. - Минск: Беларусь, 1989. - 159с.
- Куріліна Т.В. Особливості динаміки гіпофізарно-тиреоїдних гормонів у новонароджених від матерів з хірургічною патологією щитоподібної залози // Педіатрія, акуш. та гінекол. - 2003. - №6. - С.90-91.
- Макар Р.Д., Сафонова О.В., Чернова Н.В. Функціональна діагностика в клінічній тиреоїдології: Посібник для лікарів. - Львів, 2006. - С.9-27.
- Макієнко Т.С. Особливості клінічного перебігу вегетативних дисфункцій у підлітків українського полісся // Український мед. часопис. - 2001. - №5-6. - С.66-69.
- Майданник В.Г., Іванишин Л.Я. Стан гормонального гомеостазу у дітей з артеріальною гіпотензією // Педіатрія, акуш. та гінекол. - 2005. - №6. - С.5-9.
- Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Заместительная терапия гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов - один гормон или два? // Пробл. эндокринологии. - 2005. - №1. - С.53-55.
- Набухотный Т.К., Павлюк В.П., Вакोलюк Л.М. Транзиторний неонатальний гіпотиреоз у передчасно народжених немовлят // Лікарська справа. - 2000. - №7-8. - С.72-75.
- Насирова У.Ф. Влияние дефицита йода на состояние щитовидной железы и нервно-психическое развитие детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом // Пробл. эндокринологии. - 2006. - №5. - С.15-17.
- Окороков А.Н. Диагностика болезнетворных внутренних органов: Т.2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний. - М.: Мед. лит., 2001. - С.355-357.
- Павлюк І.В. Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи у підлітків, які страждають на неінфекційну лихоманку // Педіатрія, акуш. та гінекол. - 2004. - №3. - С.16-18.
- Пискунова Е.Р. Структура кореляційних зв'язків показателів тирео-