

**NEUROENDOCRINE COMPLICATIONS OF TBI IN CHILDREN AND
ADOLESCENTS (LITERATURE REVIEW)**

Inomova G.K. , Halimova Z.Yu.

Andijan State Medical Institute, Uzbekistan

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) is a common neurodegenerative disease of the central nervous system, which leads to long-term neurological dysfunction, including potentially debilitating cognitive impairment [1]. Despite progress in understanding the complex damage that can lead to cellular dysfunction and loss, no therapeutic treatment is fully effective in clinical trials, emphasizing that new approaches are

urgently needed. Therapy that limits cell death and at the same time promotes reparative mechanisms, including post-traumatic-traumatic neurogenesis in the damaged brain can have maximum effectiveness in improving the restoration of function after TBI.

Keywords: Neuroendocrine , autoimmunity, IGF-1, Hypogonadism.

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СЧМТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Иномова Г.К. , Халимова З.Ю.

Андижанский Государственный Медицинский Институт, Узбекистан

Аннотация: Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является распространенным нейродегенеративным заболеванием ЦНС, которое приводит к длительной неврологической дисфункции, включая потенциально истощающие когнитивные нарушения [1]. Несмотря на прогресс в понимании сложного повреждения, которое может привести к клеточной дисфункции и потере, ни одно терапевтическое лечение не является до конца эффективным в клинических испытаниях, подчёркивая, что новые

подходы крайне необходимы. Терапия, ограничивающая гибель клеток и одновременно способствующая репаративным механизмам, в том числе посттравматическим-травматический нейrogenез в повреждённом головном мозге может иметь максимальную эффективность в улучшении восстановления функции после ЧМТ.

Ключь слова: Нейроэндокрин , аутоиммунитет , ИФР-1, Гипогонадизм.

Среди всех факторов инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) мощный фактор роста который ранее был показаны, что повышает спасение функции после ЧМТ, но до сих пор никакие исследования не оценивали эффективность ИФР-1 для того чтобы повысить выживание клетки и модулировать нейrogenез после ушиба головного мозга.

Основные механизмы, ответственные за дисфункцию гипофиза после ЧМТ до сих пор дискуссионны и не совсем ясны. Однако недавние исследования показали, что генетические предрасположенность и аутоиммунитет могут иметь определённую роль в развитии гипопитуитаризма после ЧМТ и может оказывать негативное влияние на темпы

или степень функционального восстановление эндокринной и когнитивных функций. Остаётся неясным влияние, лечения гипопитуитаризма на состояние когнитивной дисфункции и обратимость нейрогормональных расстройств благотворное влияние на конкретную функцию.

Также сообщается, что 124 000 (43,1%) американцев после острой черепно-мозговой травмы длительной инвалидизацией, связанной с ЧМТ. В Европе совокупная госпитализированная заболеваемость ЧМТ со смертельным исходом составляет приблизительно 235 случаев на 100 000 человек, а смертность приблизительно 11 случаев на 100 000 человек [2]. Соотношение тяжести ЧМТ у госпитализированных пациентов составляет примерно 22: 1,5: 1 для легкой, средней и тяжелых степеней тяжести соответственно. В другом исследовании, проведенном в Крайстчерче (Новая Зеландия) сообщалось, что ежегодная заболеваемость ЧМТ колеблется от 1100 на 100 000 до 2360 на 100 000, и к 25 годам 31,6% населения испытывали по меньшей мере одна ЧМТ. Наиболее частыми причинами черепно-мозговой травмы является: дорожно транспортные происшествия (50%), падения акты насилия, спортивные травмы головы (например, в плавание, хоккей, футбол), спортивных единоборств (например, бокс, кикбоксинг), и взрывные травмы.

Более 90 лет назад, в 1918 году, впервые была описана нейроэндокринная дисфункция вследствие ЧМТ [3]. После этого первого случая, до 1940 года были лишь 3 сообщения, два во Франции (1921 и 1927) и один в Соединенном Королевстве (1922). Эти публикации были связаны с производственной травмой, взрывом и падением, а также дорожно-транспортным происшествием, соответственно. До 2000 года сообщалось только о случаях заболевания в небольших сериях; однако с тех пор нейроэндокринная дисфункция после ЧМТ была широко исследована. Две краеугольные работы [4] которые привлекли внимание исследователей ЧМТ в развитии посттравматической дисфункции гипофиза. Согласно исследований частота гипопитуитаризма после ЧМТ широко варьируется и составляет 15-50% пациентов с ЧМТ [5].

Среди эндокринных осложнений гипогонадизм является частым явлением после черепно-мозговой травмы, и, по прогнозам, в долгосрочной перспективе он будет развиваться у 16% выживших. Гипогонадизм после ЧМТ связан с неблагоприятными исходами в острой и хронической фаз травмы. Эти данные подтверждают необходимость выявления гормонального дефицита и их надлежащего лечения, чтобы оптимизировать выздоровление пациентов, улучшить качество их жизни и избежать негативных последствий нелеченого гипогонадизма в долгосрочной перспективе [6].

Гипопитуитаризм был впервые описан Симмондсом в 1914 году как неспособность гипофиза обеспечивать организм гормонами [7]. Первая недостаточность передней доли гипофиза, вызванная черепной травмой, была описана в 1918 году. В 1942 г. гипопитуитаризм считался редким последствием черепно-мозговой травмы (ЧМТ), составлявшей 0,7% от всех случаев гипофизарной недостаточности. Однако диагноз гипопитуитаризма после ЧМТ стал более последовательным только в последнее десятилетие. В настоящее время гипопитуитаризм является хроническим заболеванием, и лечение этого расстройства может имитировать дисфункцию гипофиза. Смертность возрастает среди пациентов, страдающих гипопитуитаризмом [8].

Гипопитуитаризм может быть полным (пангипопитуитаризм) или частичным (изолированный дефицит или множественный дефицит), а также временным или постоянным. Его клинические проявления могут варьироваться от легких до умеренных и тяжелых, в зависимости от количества пораженных гормонов гипофиза, скорости появления и возраста пациента. Лёгкий гипопитуитаризм может оставаться незамеченным в течение многих лет. Для диагностики полного дефицита требуется базальная гормональная доза, в то время как динамические эндокринные тесты обычно необходимы для выявления частичного дефицита. Паттерны эндокринных аномалий после ЧМТ различаются, если поражение расположено в гипоталамусе, в передней или задней части гипофиза, или в верхней или нижней части ножки гипофиза. В большинстве тяжелых аварий повреждаются не только структуры, но и эндокринные системы [12]. Согласно последним исследованиям, частота и распространённость нейроэндокринной дисфункции после ЧМТ высока. По крайней мере, одна нейроэндокринная дисфункция была обнаружена у 35–50% людей с ЧМТ. Диагноз ставится по появлению низкого уровня гормонов гипофиза и по динамическим эндокринным тестам, которые показывают низкие резервы гипофиза [13].

Острая фаза

В серии исследований оценивали острые нейроэндокринные изменения после ЧМТ. Предыдущие исследования не были специально разработаны для оценки частоты гипопитуитаризма в острой фазе после ЧМТ, а просто пытались связать нейроэндокринные изменения с тяжестью черепной травмы. В последнее время большое внимание уделялось определению частоты гормонального дефицита в когортах пациентов с ЧМТ [13;14]. Дизайн, методология и результаты этих исследований приведены в [таблица 1](#).

Шаблон гипоганадизма в острым период ЧМТ

Учёные	Число пациентов	Время тестирования		Нейроэндокринная оценка	
				Половые гормоны	Пролактин
Лернак и Колс	31	7 дней	13-15	Тестостерон низкий	норма
Ага и Колс	50	12 дней	3-13	80% недостатка	52% высокий
Танриверди Колс	529+	24 часа	3-15	41,6% недостатка	12% высокий

В настоящее время исследования не дают единого мнения об острых эндокринных изменениях после ЧМТ. Эти различия могут отражать различия в процессе отбора пациентов, тяжести травм, дизайне исследования, методологии и календаре оценок. Исследование Кернак И. показало, что уровень тестостерона в крови связан с тяжестью травмы [19]. Однако эти выводы не были подтверждены у Ли С.[15]

Некоторые изменения в острой фазе, особенно гипогонадизм и гиперпролактинемия, неспецифичны для ЧМТ и могут отражать адаптивные реакции на несчастные случаи и серьёзные заболевания с неопределёнными клиническими результатами.

Хроническая фаза

Дисфункция передней доли гипофиза после ЧМТ широко изучается в последние годы. Двенадцать систематических исследований приведены в **таблица 2**.

Учёные	Число пациентов		Время тестирования (месяц)	Изменение половых гормонов(%)
Келлий и др.	22	3-15	Середина 26	22,7
Либерман и др.	70		Середина 13	1,4
Ага и др.	102	3-13	Середина 17	11,8
Эмираетти и др.	100	3-15	3	17,0
Бонданелли и др.	50	3-15	Диапазон 12-64	14,0
Поповик и др.	67	9-13	Середина 44	9,0
Леал-Церро и др.	99	<8	>12	17,0
Эмираетти и др.	70	3-15	12	11,4
Шнеидр и др.	78	3-15	3	32,0
			12	20,0
Танриверди и др.	52	3-15	12	7,7
Геррманн и др.	76	<8	Диапазон 5-47	17,0
Клоус и др.	104	3-15	Середина 13	2,0

Поэтому большинство клинических исследователей не изучают пациентов с очень тяжёлыми пост-ЧМТ-дефицитами, другими словами, пациентов в вегетативном состоянии или без автономной активности. Причина исключения этой конкретной группы пациентов заключается в том, что нет доступных данных, показывающих, что диагностика и заместительная терапия гормоном гипофиза принесут какую-либо пользу пациентам в таких экстремальных условиях. Очевидно, что эта политика может измениться в будущем, когда появится больше информации. Ещё большие разногласия вызывают решение не тестировать пациентов с лёгкой ЧМТ, поскольку уже есть сообщения, показывающие, что незначительные черепно-мозговые травмы без потери сознания или поздних неврологических нарушений также могут быть связаны с тяжёлым гипопитуитаризмом.

Хотя большинство случаев гипогонадизма после ЧМТ связано с тяжёлыми травмами, в нескольких исследованиях не удалось сопоставить более низкий балл по шкале ГР с гипогонадизмом [16] .

Таким образом, неспособность выявить дефицит гормона и его лечение может иметь пагубные последствия для пациентов с ЧМТ, пагубно сказаться на их выздоровлении и

реабилитации и повысить заболеваемость. К.Лозе изучил 104 пациента с ЧМТ, посттравматический гипопитуитаризм которых был независимо связан с худшим качеством жизни, аномальным составом тела и неблагоприятным метаболическим профилем, что свидетельствует о клинической значимости этого состояния, а также его значимости для общественного здравоохранения [17] .

В настоящее время нет проспективных исследований острой или хронической фазы, которые могли бы дать прогноз для пациентов после ЧМТ, учитывая гормональный профиль гипофиза. Точно так же ни одно проспективное исследование ещё не смогло определить переменные, связанные с развитием гипопитуитаризма в острой или хронической фазе после ЧМТ.

В заключение: существует значительный риск развития дисфункции гипофиза после ЧМТ у детей и подростков. Эти пациенты должны находиться под клиническим наблюдением и скринингом на эти отклонения в соответствии с согласованным протоколом исследований. Необходимы дальнейшие многоцентровые и мультидисциплинарные проспективные исследования для детального изучения возникновения стойкой гипофизарной дисфункции после ЧМТ у большего числа детей с ЧМТ. Это требует значительной организации и взаимодействия между многими дисциплинами, такими как нейрохирургия, неврология, эндокринология, реабилитация и педиатрия развития [18].

При анализе литературных данных обнаружили, что недостаточно до конца изучены, гормональный статус при ЧМТ, в остром и отдалённом периоде, а также гормонального характера в остром периоде , подростково периода тогда как (манифест) гормонального периода , в отношении полового созревания , а также не изучены данные и доказательная база эндокринного статуса при ЧМТ в остром периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sindhu K Madathil, Shaun W Carlson, Jennifer M Brelsfoard, Ping Ye, A Joseph D'Ercole, Kathryn E Saatman; [Astrocyte-specific overexpression of insulin-like growth factor-1 protects hippocampal neurons and reduces behavioral deficits following traumatic brain injury in mice](https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0067204); <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0067204>
2. Audrey McKinlay, RC Grace, L John Horwood, David M Fergusson, Elizabeth M Ridder, Martin R MacFarlane; [Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort](https://ourarchive.otago.ac.nz/bitstream/handle/10523/10299/311combined.pdf?sequence=5); <https://ourarchive.otago.ac.nz/bitstream/handle/10523/10299/311combined.pdf?sequence=5>
3. Cyran E. Hypophysenschädigung durch Schädelbasisfraktur. Dts- ch Med Wochenschr. 1918;44(45):1261.
4. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86:2752–2756; <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7592>
5. [H. Schneider, I. Kreitschmann-Andermahr, E. Ghigo, G. Stalla, A. Agha.](https://www.semanticscholar.org/paper/Hypothalamopituitary-dysfunction-following-brain-a-Schneider-Kreitschmann-Andermahr/9f0c76ecf7fba6ad0ce4da55072ac85ff545377d) Hypothalamopituitarydysfunction following brain and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. <https://www.semanticscholar.org/paper/Hypothalamopituitary-dysfunction-following-brain-a-Schneider-Kreitschmann-Andermahr/9f0c76ecf7fba6ad0ce4da55072ac85ff545377d>

6. Benvenga S, Campenní A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1353-61.
7. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2001;86:2752–2756; <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7592>
8. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001;357(9254):425-31.
9. Schwarzbald M, Diaz A, Martins ET, Rufino A, Amante LN, Thais ME, et al. Psychiatric disorders and traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2008;4(4):797-816.
10. Klose M, Juul A, Poulsen L, Kosteljanetz M, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(2):193-201.
11. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004;21(6):685-96.
12. de Bruijn SF, Keunen RW. [Brain injury in boxers and soccer players; an advisory report from the National Health Council of the Netherlands]. *NedTijdschr Geneesk.* 2004;148(45):2209-12.
13. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-4.
14. León-Carrión J, Ramos FJ. Blows to the head during development can predispose to violent criminal behaviour: rehabilitation of consequences of head injury is a measure for crime prevention. *Brain Inj.* 2003;17(3):207-16.
15. Lee SC, Zasler ND, Kreutzer JS. Male pituitary-gonadal dysfunction following severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 1994;8(6):571-7.
16. Escamilla RF, Lissner H. Simmonds disease. *J Clin Endocrinol.* 1942;2(2):65-96.
17. Benvenga S, Campenní A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1353-61.
18. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001;357(9254):425-31.