

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Ж. А. БЕЗЛЕР, И. А. ЛОГИНОВА

ВРОЖДЕННЫЙ И ТРАНЗИТОРНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2011

УДК 616.441-008.64-053.1-053.2 (075.8)

ББК 54.151.2 я73

Б39

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 27.10.2010 г., протокол № 2

Рецензенты: канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Белорусской медицинской академии последипломного образования Т. А. Леонова; канд. мед. наук, доц. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета А. К. Ткаченко

Безлер, Ж. А.

Б39 Врожденный и транзиторный гипотиреоз : учеб.-метод. пособие / Ж. А. Безлер, И. А. Логинова. – Минск : БГМУ, 2011. – 28 с.

ISBN 978-985-528-326-4.

Приведены сведения о биосинтезе, регуляции и эффектах тиреоидных гормонов. Отражена классификация гипотиреоза, изложены основные причины развития и клинические проявления врожденного и транзиторного гипотиреоза у детей. Освещены методы диагностики и скрининга врожденного гипотиреоза у новорожденных, вопросы заместительной терапии гормонами щитовидной железы.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического факультета, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616.441-008.64-053.1-053.2 (075.8)

ББК 54.151.2 я73

Учебное издание

**Безлер Жанна Анатольевна
Логинова Ирина Андреевна**

ВРОЖДЕННЫЙ И ТРАНЗИТОРНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. Н. Войтович
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 28.10.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,49. Тираж 60 экз. Заказ 55.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-528-326-4

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2011

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа (ЩЖ) является первой функционально активной эндокринной железой, формирующейся в процессе эмбриогенеза. Ее медиальный зачаток, из которого формируются тиреоциты фолликулов, образуется из срединного выпячивания вентральной стенки глотки между первой и второй парами глоточных карманов. Два латеральных зачатка ЩЖ являются производными четвертой пары глоточных карманов и нервного гребня. Закладка ЩЖ происходит уже на 16–17-й день внутриутробного развития в виде скопления энтодермальных клеток у корня языка, и к 7-й неделе гестационного периода достигает своей окончательной локализации в области шеи. При нарушении процесса опускания ЩЖ возникают многочисленные аномалии. Зачаток железы или его часть может остановиться в любой точке на пути от языка до уровня 2–6 колец трахеи. Если процесс опускания своевременно не прекратится, то ЩЖ может переместиться ниже уровня ее обычного расположения. В результате отделения от основного зачатка какой-либо части железы иногда возникают добавочные ЩЖ в самых разнообразных органах (стенка сердца, перикард и др.) как следствие тесного контакта зачатка ЩЖ с другими органами на ранних стадиях эмбриогенеза. С 14-й недели эмбрионального развития начинается продукция фетальных тиреоидных гормонов. К моменту рождения ЩЖ функционально активна и структурно дифференцирована.

ЩЖ покрывает фиброзная капсула, от которой вглубь органа отходят соединительнотканнные перегородки, образующие строму органа. В них содержатся сосуды и нервы. Разделение паренхимы на дольки неполное, поэтому железа псевдодольчатая. Структурной и функциональной единицей ЩЖ является фолликул, стенки которого состоят из одного слоя эпителиальных клеток — тиреоцитов (фолликулярные клетки, или А-клетки).

В первые две недели после рождения фолликулы интенсивно развиваются, к 6 месяцам они хорошо развиты по всей железе, к году достигают 100 мкм в диаметре. В период полового созревания усиливается рост паренхимы и стромы железы, повышается ее активность, фолликулы приобретают неправильную форму. Их форма и размеры также зависят от функционального состояния ЩЖ, диаметр колеблется от 15 до 500 мкм. При повышенной функции ЩЖ фолликулярные клетки имеют цилиндрическую форму, при гипofункции они уплощаются. Просвет фолликулов заполняет коллоид, представляющий гомогенную вязкую жидкость. Его основную массу составляет тиреоглобулин. Различают незрелый (нейодированный или частично йодированный) и зрелый (полностью йодированный) коллоид. Синтез тиреоглобулина и тиреоидных гормонов осуществляется тиреоцитами.

В паренхиме железы, кроме А-клеток, находятся В- и С-клетки. В-клетки (клетки Ашкенази–Гюртля) крупнее тиреоцитов, в их цитоплазме обнаружены биогенные амины, в том числе серотонин. В-клетки впервые появляются в возрасте 14–16 лет, в большом количестве они встречаются в 50–60 лет. Парафолликулярные клетки, или С-клетки, в составе фолликулов расположены, как правило, одиночно. В отличие от тиреоцитов, С-клетки не способны поглощать йод. Они вырабатывают кальцитонин — гормон, способствующий снижению кальция в крови путем включения его в костную ткань.

Каждый фолликул окружен густой сетью капилляров, в просвет которых секретируются гормоны ЩЖ.

БИОСИНТЕЗ И РЕГУЛЯЦИЯ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основной функцией ЩЖ является синтез гормонов: тироксина (T_4) и 3,5,3'-трийодтиронина (T_3). Исходными продуктами биосинтеза служат аминокислота тирозин и йод. Суточная потребность в йоде, в зависимости от возраста, составляет 90–200 мкг. Биосинтез тиреоидных гормонов происходит в несколько этапов.

1-й этап — захват и накопление йода в тиреоцитах ЩЖ. Йод поступает в организм, в основном, через желудочно-кишечный тракт с пищей и водой и всасывается в виде йодидов, которые с током крови достигают ЩЖ. Ткань ЩЖ обладает сродством к йоду, она способна его захватывать против электрохимического и концентрационного градиентов благодаря действию системы активного транспорта и Na^+/K^+ -АТФ-азы в базальной мембране тиреоцитов. Анионы тиоцианат, перхлорат и пертехнетат конкурентно ингибируют транспорт йода в ЩЖ. Концентрация свободного йода в тиреоцитах в 30–40 раз выше, чем в плазме крови.

2-й этап — окисление йодида до молекулярного йода внутри тиреоцита. Этот этап происходит с помощью фермента тиреопероксидазы (ТПО) и перекиси водорода (H_2O_2) в качестве акцептора электронов. ТПО непосредственно связана с мембраной тиреоцита. Процесс контролируется тиреотропным гормоном (ТТГ).

3-й этап — органификация йода. Молекулярная форма йода высокоактивна, йод быстро связывается с молекулой аминокислоты тирозина, содержащейся в тиреоглобулине. Йодирование тиреоглобулина происходит на поверхности раздела клетка–коллоид, примыкающего к апикальной мембране. При связывании йода с одной молекулой тирозина образуется 3-монойодтирозин (МЙТ), с двумя молекулами — 3,5-дийодтирозин (ДЙТ), которые продолжают оставаться связанными с тиреоглобулином.

4-й этап — окислительная конденсация. Под влиянием окислительных ферментов из двух молекул дийодтирозина образуется тироксин (тетрайодтиронин), из монойодтирозина и дийодтирозина — трийодтиронин. Биологически активными являются лишь L-формы (L-изомеры) гормонов ЩЖ.

Процесс образования T_4 и T_3 происходит в тиреоците на молекуле тиреоглобулина, затем T_4 и T_3 перемещаются в просвет фолликула, где и накапливаются. Количество тиреоидных гормонов, депонированных в ЩЖ, таково, что их хватит для поддержания состояния эутиреоза более месяца.

5-й этап — секреция, или высвобождение, гормонов в кровь. При снижении уровня тиреоидных гормонов в крови (по принципу обратной связи) увеличивается выделение аденогипофизом ТТГ. Последний связывается с рецепторами ЩЖ, активирует аденилатциклазу, в результате чего увеличивается количество цАМФ, активируется транспорт тиреоглобулина (с содержащимися в нем T_3 и T_4) из просвета фолликула к лизосомам тиреоцита, где под влиянием протеолитических ферментов осуществляется протеолиз тиреоглобулина с выделением T_3 и T_4 , диффундирующих через базальную мембрану тиреоцита в кровеносные капилляры. При этом высвобождается небольшое количество тиреоглобулина. Остатки МЙТ и ДЙТ, не вступившие ранее в реакцию конденсации, под действием фермента дейодиназы дейодируются с выделением свободного йода в плазму тиреоцита и вновь используются для синтеза тиреоидных гормонов. При дефекте дейодиназы происходит избыточная потеря йода в виде МЙТ и ДЙТ с мочой. В отличие от дейодиназ периферических тканей этот фермент не действует на T_4 и T_3 .

Тироксин является основным из гормонов, продуцируемых ЩЖ, однако трийодтиронин в 3–4 раза метаболически активнее, чем T_4 . Лишь 20 % T_3 , циркулирующего в крови, секретируется ЩЖ, остальные 80 % образуются в результате дейодирования T_4 под влиянием фермента 5'-дейодиназы в печени, почках и других периферических тканях. В ЩЖ также содержится 5'-дейодиназа, активность которой возрастает при йодном дефиците, что способствует увеличению образования в таких условиях гормона (T_3) с более высокой метаболической активностью.

На долю T_3 приходится большая часть физиологического действия тиреоидных гормонов. Количество T_4 больше, чем T_3 , но T_4 слабо связывается с ядерными рецепторами, и его физиологическое действие преимущественно опосредовано превращением в T_3 , в связи с этим тироксин часто называют прогормоном трийодтиронина. Наряду с T_3 (3,5,3'-трийодтиронин) при дейодировании T_4 5'-дейодиназой α -кольца образуетс неактивный реверсивный T_3 (3,3',5'-трийодтиронин, rT_3).

Цркулирующие в крови гормоны ЩЖ (T_3 , T_4) прочно связаны с тироксинсвязывающими белками, в основном с тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ) — 75–80 %, причем тироксин связывается более прочно; меньшее значение имеют тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА) — 15 %, альбумин — 5–10 %, семейство апопротенинов, иммуноглобулины. Тироксинсвязывающие белки создают внежелезистое депо тиреоидных гормонов, тем самым обеспечивается возможность постоянной доставки

гормонов ко всем тканям в зависимости от их потребности. При многих патологических состояниях концентрация или связывающая способность ТСГ нарушаются. Их показатели следует принимать во внимание при интерпретации уровней T_4 и T_3 . В норме содержание в плазме крови T_4 составляет около 8 мкг/л (103 нмоль/л), а T_3 — около 0,15 мкг/л (2,3 нмоль/л). Из этого общего количества в свободном виде в крови циркулируют лишь 0,04 % T_4 и 0,4 % T_3 . Однако именно свободная фракция гормонов обуславливает присущие им физиологические эффекты.

Регуляция функции ЩЖ осуществляется на трех уровнях: гипоталамическом, гипофизарном и тиреоидном. Главным фактором регуляции функции ЩЖ является ТТГ — гликопротеин, продуцируемый и секретируемый передней долей гипофиза. Его действие на секрецию тиреоидных гормонов опосредовано активацией аденилатциклазы в клетках ЩЖ. Выработку ТТГ стимулирует тиреолиберин, который синтезируется гипоталамусом и секретируется в гипофиз. Секрецию тиреолиберина тормозит гормон гипоталамуса — соматостатин, который также угнетает продукцию тиреотропина.

В случае сниженной продукции тиреоидных гормонов по принципу обратной связи в крови повышаются уровни ТТГ и тиреолиберина. Избыток одного из них приводит к гипертрофии и гиперплазии клеток ЩЖ, повышенному захвату ими йода и увеличению синтеза тиреоидных гормонов. Повышенный уровень тиреоидных гормонов, соответственно, тормозит продукцию ТТГ. Кроме этого, существует аутокринная регуляция ЩЖ, которая определяется уровнем йода в крови. Если йода мало, то ЩЖ активно его захватывает, и наоборот.

Дальнейший контроль уровня циркулирующих гормонов ЩЖ осуществляется на периферии. При многих заболеваниях, не связанных с ЩЖ, снижена экстратиреоидная продукция T_3 . Активность тироксин-5'-дейодиназы тормозит также ряд факторов: голодание, хроническое недоедание, острые заболевания, гипертермия и прием некоторых лекарственных веществ. Концентрация T_3 может быть значительно сниженной при нормальных уровнях T_4 и ТТГ.

ЭФФЕКТЫ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Гормоны ЩЖ обладают широким спектром действия (табл. 1).

Таблица 1

Эффекты тиреоидных гормонов

Метаболические процессы, органы, ткани	Характер влияния тиреоидных гормонов
Скорость потребления тканями кислорода, продукция тепла	Значительно повышают (калоригенный эффект)
Белковый обмен	Физиологические количества стимулируют синтез белка, большие дозы — катаболическое действие

Метаболические процессы, органы, ткани	Характер влияния тиреоидных гормонов
Углеводный обмен	Стимулируют всасывание углеводов в кишечнике, глюконеогенез и гликогенолиз, повышают гликемию
Жировой обмен	Стимулируют синтез холестерина, но одновременно усиливают его катаболизм и выведение с желчью, что снижает холестеринемии. Стимулируют липолиз
Рост и созревание костей	Стимулируют линейный рост, способствуя проявлению анаболического ростового эффекта соматотропного гормона и инсулина, способствуют созреванию и дифференцировке костей
Обмен витаминов	Способствуют синтезу витамина А из провитамина
Гемопоз	Стимулируют всасывание в кишечнике витамина В ₁₂ и эритропоз
Центральная нервная система	Необходимы для нормального созревания и дифференцировки головного мозга
Кишечник	Стимулируют моторную функцию
Половые железы	Необходимы для нормального развития половых желез и продукции половых гормонов

Наиболее важным в детском возрасте является анаболический эффект гормонов. Стимулируя синтез различных видов РНК, тиреоидные гормоны увеличивают скорость синтеза белка и активность многих ферментных систем, ускоряют процессы окисления и фосфорилирования, что оказывает влияние на эффективность тканевого дыхания. В отличие от других анаболических гормонов, йодтиронины не столько контролируют линейный рост, сколько регулируют процессы дифференцировки тканей. Именно под их влиянием дети не только растут, но и созревают и взрослеют.

Один из главных эффектов тиреоидных гормонов — их воздействие на развитие легких плода и новорожденного и влияние на систему внешнего дыхания. Легкие содержат Т₃ в более высокой концентрации, чем другие ткани, а в ядрах альвеолоцитов II типа имеется большое число высокоаффинных мест связывания Т₃. Гормоны ЩЖ играют роль в образовании и развитии альвеол, дифференцировке и формировании функции альвеолоцитов II типа у плода, развитии легочной ткани. Под действием тиреоидных гормонов увеличиваются размеры альвеолоцитов II типа, повышается общее число фосфолипидов, ускоряется синтез сурфактанта. Недостаток тиреоидных гормонов имеет значение в патогенезе синдрома дыхательных расстройств у новорожденных, особенно у недоношенных.

Гормоны ЩЖ активно воздействуют на водно-электролитный обмен. При их недостаточном уровне уменьшается скорость синтеза и активность Na⁺/K⁺-АТФ-азы в проксимальных канальцах нефрона, что ведет к снижению в них активной реабсорбции Na и нарушению процессов вса-

сывания воды, а также механизмов концентрирования мочи. Проявлением этого является отечность мягких тканей.

Весьма существенно воздействие тиреоидных гормонов на мышечную систему: при их недостатке изменяется структура мышечных волокон, вследствие накопления в них гликогена объем мышц увеличивается, а их сократимость и подвижность замедляется.

Очень выражено влияние гормонов ЩЖ на сердечно-сосудистую систему: при снижении тиреоидной функции уменьшается общая интенсивность метаболических процессов и основной обмен, что создает условия, в которых тканям не требуется дополнительного количества крови и кислорода. Это приводит к уменьшению сократительной способности миокарда, снижению насосной функции сердца. Клиническими, а также функционально-диагностическими проявлениями этого феномена являются глухость сердечных тонов, снижение амплитуды зубцов, удлинение интервала PQ на ЭКГ.

Исключительно важное воздействие тиреоидные гормоны оказывают на формирование и созревание головного мозга. Никакие другие гормоны не дают такого эффекта. Если внутриутробное развитие плода происходит в условиях дефицита гормонов ЩЖ, то задерживается рост коры больших полушарий и мозжечка, замедляется рост тел нейронов переднего мозга, нарушается дифференцировка аксонов, дендритов и их миелинизация, наблюдается задержка дендритной арборизации клеток Пуркинье.

В период эмбриогенеза под влиянием тиреоидных гормонов также дифференцируется улитка, т. е. формируются слух и те церебральные структуры, которые отвечают за моторные функции человека. Выраженный дефицит гормонов ЩЖ в данный период внутриутробной жизни может быть причиной формирования классического варианта неврологического кретинизма, характеризующегося значительным дефектом интеллектуального развития, сенсоневральной глухотой (и немотой) и тяжелыми моторными нарушениями. Менее выраженный дефицит гормонов приводит к развитию более легких психомоторных нарушений, тугоухости и дизартрии.

Сроки дифференцировки головного мозга четко ограничены во времени, поэтому даже короткий период тиреоидной недостаточности отрицательно влияет на развитие ЦНС, приводя к изменениям нервной психической сферы. Выделяют три критических периода в формировании нервной системы, которые контролируются гормонами ЩЖ:

- первый — 1–12-я неделя внутриутробного развития, т. е. до начала функционирования собственной железы плода, когда большую роль играют тиреоидные гормоны матери;
- второй — с 12-й недели внутриутробной жизни до рождения ребенка, когда на созревание нейронов и процессы синаптогенеза оказывают влияние как материнские, так и фетальные гормоны;
- третий — постнатальный, в котором особенно важен период до 3 лет, когда завершается формирование главных структур мозга.

Дефицит тиреоидных гормонов на любом из этапов формирования мозга приводит к его дегенеративным изменениям, что резко ухудшает интеллектуальные и моторные функции человека.

На протяжении всей постнатальной жизни тиреоидные гормоны оказывают существенное влияние на функциональное состояние мозга. Повышая уровень обменных процессов, усиливая энергетический обмен, прессорный катехоламиновый эффект, тиреоидные гормоны активизируют функциональную активность ЦНС, внимание, память и тем самым интеллектуальную работоспособность, способность к обучению.

Внутриутробное развитие и становление функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (ГГТС) плода зависит от особенностей эндокринного статуса матери во время беременности. Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся нарушением ее функции, йодная недостаточность являются фактором риска развития осложнений периода гестации, что не может не сказаться на процессах эмбриогенеза, плацентации, содействуя фетоплацентарной недостаточности. Снижение содержания тиреоидных гормонов в материнском организме может сопровождаться появлением аномалий у потомства. Для ЩЖ критическими являются 12–14-я, 15–16-я, 34-я недели внутриутробного развития плода, т. к. именно в эти сроки воздействие повреждающего фактора приводит к отставанию в дифференцировке паренхимы, гипофункции фетальной ЩЖ с переходом к функциональному истощению органа, разрастанию соединительной ткани, что может обусловить гипофункцию в постнатальном периоде.

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОТИРЕОЗА

Гипотиреоз — клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся в результате снижения количества тиреоидных гормонов и/или их биологического действия на органы-мишени.

Существует несколько классификаций гипотиреоза:

1. По *времени возникновения*:

- врожденный;
- приобретенный.

2. По *уровню поражения*:

- первичный (патологический процесс локализуется в ЩЖ);
- вторичный (патологический процесс локализуется в аденогипофизе);
- третичный (развивается при поражении гипоталамических структур);
- периферический (развивается вследствие тканевой резистентности к тиреоидным гормонам, нарушения конверсии T_4 в T_3).

3. По степени тяжести клинических проявлений:
- субклинический (повышение уровня ТТГ при нормальных значениях свободного Т₄ сопровождается неспецифическими симптомами или не имеет клинических проявлений);
 - манифестный (повышение уровня ТТГ при сниженных значениях свободного Т₄ сопровождается характерными симптомами гипотиреоза);
 - осложненный (повышение уровня ТТГ при низких значениях свободного Т₄ сопровождается клинической картиной гипотиреоза и различными осложнениями: сердечной недостаточностью, полисерозитом, кретинизмом, гипотиреоидной комой, вторичной аденомой гипофиза).
4. По характеру ответа на заместительную терапию препаратами L-тироксина:
- компенсированный (отсутствуют клинические проявления гипотиреоза, уровень ТТГ и тиреоидных гормонов в плазме крови в норме);
 - декомпенсированный (имеются клинические и лабораторные проявления гипотиреоза).
5. По длительности течения:
- транзиторный;
 - перманентный.

ЭТИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний ЩЖ у детей. Частота новых случаев ВГ составляет 1 на 3500–4000 новорожденных. Девочки болеют в 2 раза чаще, чем мальчики. Этиология основных форм ВГ представлена в табл. 2.

Таблица 2

Этиология и частота встречаемости основных форм врожденного гипотиреоза

Форма гипотиреоза	Частота встречаемости
Первичный гипотиреоз	
1. Дисгенезия щитовидной железы	1 : 3500 – 1 : 4 000
а) агенезия (атиреоз)	
б) гипогенезия (гипоплазия)	
в) дистопия	1 : 30 000 – 1 : 50 000
2. Дисгормоногенез	
а) дефицит (дефект) рецепторов к ТТГ	
б) дефект транспорта йодидов	
в) дефект органификации йода из-за дефектов пероксидазы или системы, генерирующей Н ₂ О ₂	1 : 30 000 – 1 : 50 000
г) дефект синтеза тиреоглобулина	
д) дефект йодтирозин-дейодиназы	

Форма гипотиреоза	Частота встречаемости
Вторичный (третичный) гипотиреоз 1. Пангипопитуитаризм 2. Изолированный дефицит синтеза ТТГ 3. Аномалии гипоталамо-гипофизарной области	1 : 100 000
Периферическая резистентность к гормонам ЩЖ	Частота неизвестна
Транзиторный гипотиреоз 1. Материнские антитела блокирующие рецепторы ТТГ 2. Медикаментозный (тиреостатики, амиодарон, высокие дозы йода) 3. Другие факторы	Частота неизвестна
Транзиторная идиопатическая гипертиротропиемия	Встречается редко

Чаще всего (85–90 %) имеет место первичный гипотиреоз, связанный с дисгенезией ЩЖ. Около 2/3 случаев обусловлено ее эктопическим расположением (подъязычная, загрудинная, срединная локализации). При этом может наблюдаться различная степень тяжести ВГ: от легких до очень тяжелых форм заболевания. Рудиментарная ткань ЩЖ способна достаточно длительно продуцировать тиреоидные гормоны, ее функциональная активность значительно снижается после десятилетнего возраста. Гипоплазия и полное отсутствие ЩЖ встречаются реже.

Примерно 2 % дисгенезий ЩЖ — это семейные формы заболевания. Описаны мутации в генах TITF1, TITF2, FOXE1, PAX8 (транскрипционные факторы нормального онтогенеза ЩЖ). У детей с ВГ повышена частота различных врожденных аномалий (врожденные пороки сердца, врожденный вывих бедра, расщелина неба). Например, при синдроме Дауна ВГ встречается в 1 случае из 41, что превышает его популяционную частоту в 100 раз. У больных с ВГ увеличена частота аллелей HLA-Bw44, HLA-Aw24, HLA-B18.

У 5–10 % новорожденных с ВГ причиной является дисгормоногенез (генетические дефекты синтеза, секреции или периферического метаболизма тиреоидных гормонов) (табл. 3).

Таблица 3

Врожденные дефекты, обуславливающие дефицит продукции или эффектов тиреоидных гормонов (Delbert A. Fisher, 2002 г.)

Нарушение	Заболеваемость	Наследование	ВГ	Зоб	Прочее	Молекулярный дефект
Нечувствительность к ТТГ	Редко	АР	Да	Нет	Нет ЗРЙ и повышения ТГ в ответ на ТТГ	Мутации, инактивирующие ген рецептора ТТГ
Дефекты транспорта йода	Редко	АР	Да	Да	Слюнные железы и слизистая желудка тоже не концентрируют йод	Мутации гена натрий-йодного симпортера

Нарушение	Заболеваемость	Наследование	ВГ	Зоб	Прочее	Молекулярный дефект
Дефект органификации	1 : 40 000 новорожд.	АР	Да	Да	Положительный тест с перхлоратом	Дефект гена пероксидазы тиреоцитов, нарушение генерации H_2O_2
Синдром Пендреда	1 : 50 000 новорожд.	АР	В	Да	Глухонемота, положительный тест с перхлоратом	Мутации гена пендрина (симпортер йода и хлора)
Дефекты ТГ	1 : 40 000 новорожд.	АР	Да	Да	Низкий уровень ТГ, нет повышения ТГ в ответ на ТТГ	Мутации гена ТГ, нарушение сиализации ТГ в результате дефекта сиалилтрансферазы
Дефект йодтирозиндейодиназы	Редко	АР	Да	Да	Высокий ЗРЙ с быстрым выведением йода. Высокий уровень МЙТ и ДЙТ. Нарушение дейодирования введенного ДЙТ	Предполагается дефект гена йодтирозиндейодиназы
Резистентность к тиреоидным гормонам	1 : 100 000 новорожд.	АД или спорадически	В	Да	Различные фенотипы: генерализованная, периферическая и гипофизарная резистентность	В 90 % случаев дефект β -субъединицы гена ядерных тиреоидных рецепторов, в остальных случаях возможен дефект кофакторов рецептора

Примечание. АР — аутосомно-рецессивное, АД — аутосомно-доминантное, В — вариабельно, ЗРЙ — захват радиоактивного йода, ТГ — тиреоглобулин, МЙТ — мочнойодтирозин, ДЙТ — дийодтирозин.

Большинство вариантов тиреоидного дисгормоногенеза наследуется аутосомно-рецессивно. Для данной формы ВГ характерно формирование зоба. Увеличение ЩЖ может определяться уже при рождении, но в большинстве случаев развитие зоба отсрочено. Клиническая манифестация ВГ, развившегося вследствие биохимических дефектов, аналогична таковой при дисгенезии ЩЖ. Нетяжелые врожденные нарушения дисгормоногенеза могут выявляться лишь в детском возрасте, когда у ребенка разовьется зоб.

Вторичный (третичный, центральный) врожденный гипотиреоз. Заболеваемость этим типом ВГ составляет 1 случай на 20 000–50 000 новорожденных (5 % всех ВГ). Изолированный дефицит гипоталамического тиреолиберина или дефицит гипофизарного ТТГ встречаются редко, чаще наблюдается сочетание дефицита тиреолиберина и ТТГ, а также других гормонов аденогипофиза.

Пороки развития головного мозга и черепа (септооптическая дисплазия, гипоплазия зрительного нерва, опухоли или кисты гипоталамо-

гипофизарной области) — самая частая причина нарушения продукции ТТГ. При родовой травме или асфиксии иногда происходит разрыв или отрыв ножки гипофиза, что ведет к развитию гипопитуитаризма. Врожденная аплазия гипофиза — редкая причина гипопитуитаризма. Мутации гена Pit-1 (кодирует специфический гипофизарный транскрипционный фактор) ведут к снижению или выпадению функции тиреотрофов, соматотрофов, лактоотрофов гипофиза. Мутации гена β -субъединицы ТТГ были описаны как редкая причина дефицита ТТГ.

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам. Синдром связан с мутациями гена тиреоидного рецептора (TR). В 75 % случаев имеет место семейный характер патологии. Отмечается аутосомно-доминантный тип наследования. Резистентность к тиреоидным гормонам проявляется снижением гипофизарного и тканевого ответа на T_3 и T_4 . Точечные мутации гена TR- β ответственны за снижение аффинности к T_3 и за нарушение взаимодействия с кофакторами, участвующими в реализации биологического действия тиреоидных гормонов. При данном синдроме в сыворотке крови наблюдается повышение сывороточных уровней свободных фракций T_3 и T_4 на фоне нормальных значений ТТГ. Супрафизиологические дозы тиреоидных препаратов не супрессируют секрецию ТТГ. Клинические проявления variabelны. У большинства пациентов симптомы отсутствуют. У некоторых могут быть проявления снижения биологического действия тиреоидных гормонов: зоб различной степени, расстройства в виде нарушения внимания либо гиперреактивности, задержка роста, физического и полового развития различной степени выраженности, сниженный IQ.

Клиническая картина врожденного гипотиреоза

До внедрения неонатального скрининга ВГ редко диагностировался в период новорожденности, т. к. в это время его симптомы еще не вполне выражены. Их выраженность зависит от причины и тяжести ВГ. Если явные симптомы отмечаются уже на 1-й неделе жизни, можно заподозрить постоянную форму заболевания из-за аплазии или резкой гипоплазии ЩЖ. Гипотиреоз вследствие умеренной гипоплазии или эктопии ЩЖ, нарушения дисгормоногенеза может не иметь клинической симптоматики в периоде новорожденности и проявиться после 2–6-летнего возраста. Пальпируемая ЩЖ или зоб чаще указывают на дисгормоногенез или транзиторный характер гипотиреоза.

К ранним клиническим признакам ВГ относятся:

- большая масса тела при рождении (более 4000 г);
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности, при этом вероятность ВГ выше при увеличении срока гестации (41–42 недели);

- пупочная грыжа;
- затаявшаяся физиологическая желтуха, связанная с задержкой созревания системы конъюгации глюкуронидов;
- трудности при вскармливании (сниженный аппетит, затруднения при глотании, цианоз, приступы апноэ при кормлении);
- позднее отхождение мекония;
- макроглоссия;
- недостаточная прибавка массы тела;
- склонность к запорам, метеоризм, большой живот;
- сонливость, вялость;
- низкий тембр голоса;
- гипорефлексия, мышечная гипотония.

Дыхательные нарушения, частично из-за большого языка, проявляются в виде эпизодов остановки дыхания, шумного дыхания и затрудненного носового дыхания.

Кожа, особенно конечностей, холодная, возможен отек наружных половых органов и конечностей. Пульс может быть замедленным, нередко отмечаются шумы в сердце и кардиомегалия. Частым симптомом является анемия, устойчивая к лечению препаратами железа. При осмотре новорожденного обращают на себя внимание большие размеры родничков, открытые черепные швы, в дальнейшем наблюдается их позднее закрытие. Нередко регистрируется недоразвитие тазобедренных суставов.

Симптомы гипотиреоза у новорожденных развиваются постепенно, особенно у находящихся на грудном вскармливании, поскольку в материнском молоке содержатся тиреоидные гормоны, в частности T_3 , хотя и в недостаточном количестве для полной компенсации заболевания.

Полная клиническая картина ВГ развивается к 3–6 месяцам. Постепенно формируются типичные проявления микседемы: грубые черты лица, толстые губы, широкая переносица, широко расставленные глаза, узкие глазные щели, большой отечный язык, короткая шея. Кожа утолщенная, сухая и шершавая, желто-серого цвета. Ребенок мало потеет. Подкожная клетчатка микседематозна. Наблюдаются дистрофические изменения волос (волосы редкие, сухие, тусклые) и ногтей. Голос грубый, низкий, хриплый вследствие слизистого отека гортани и голосовых связок. Темп развития детей низкий, они отстают в росте, у них замедлено созревание костной ткани, пропорции тела приближаются к хондродистрофическим. С возрастом отставание в росте и созревании скелета прогрессирует. Запаздывает прорезывание, а позже и смена зубов.

Дети кажутся сонными, они поздно начинают садиться, вставать на ноги. Ребенок с трудом узнает мать, речь у него развивается с большим опозданием и остается неправильной, запас слов ограничен. При отсутствии адекватного лечения возникают нарушения интеллекта, причем пора-

жения мозга носят необратимый характер и прогрессируют вплоть до олигофрении. Вторичные половые признаки могут появляться поздно, вовсе отсутствовать или развиваться преждевременно в связи с активацией гонадотропной функции гипофиза параллельно с тиреотропной.

Основной обмен резко снижен, температура тела ниже нормы. Пульс замедлен, АД уменьшено, на ЭКГ — снижение вольтажа, замедление проводимости, удлинение систолы, синусовая брадикардия. Для анализа крови характерны гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, нормохромная анемия. При рентгенологическом исследовании конечностей отмечается задержка в появлении ядер окостенения, их асимметрия и нарушение последовательности возникновения. Патогномоничным признаком является эпифизарный дисгенез.

Центральный (вторичный, третичный) гипотиреоз характеризуется менее отчетливой клинической картиной, чем первичный, т. к. при дефиците ТТГ течение заболевания не такое тяжелое. Однако при пороках развития лицевого черепа (расщелина губы, неба и др.) или признаках дефицита других гормонов аденогипофиза (гипогликемия при дефиците СТГ, АКТГ; у мальчиков — микропения, гипоплазия мошонки, крипторхизм, анорхия при дефиците СТГ, ЛГ, ФСГ) всегда следует заподозрить ВГ. В анамнезе возможны осложнения в родах, применения акушерских пособий (вакуум-экстракция, использование акушерских щипцов).

Диагноз центрального гипотиреоза основывается на обнаружении в сыворотке крови низких концентрации T_4 св. и неадекватно низких значений ТТГ. Уровень ТТГ в сыворотке крови может быть и в пределах нормы при низких величинах T_4 св. Для уточнения причины центрального гипотиреоза проводится визуализация гипоталамо-гипофизарной области (КТ, ЯМР).

ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА. СКРИНИНГ НОВОРОЖДЕННЫХ

Учитывая, что ВГ является достаточно частым заболеванием, не имеющим выраженных клинических проявлений у новорожденных, что грубую задержку умственного развития можно предотвратить лишь рано начатым лечением, проводят скрининг всех новорожденных на ВГ.

Впервые скрининг на ВГ был проведен в Квебеке (Канада) в 1973 г. (J. Dussault, C. Laberge) путем определения концентрации T_4 в высушенной капле крови на фильтровальной бумаге радиоиммунологическим методом. В настоящее время неонатальный скрининг — рутинное и эффективное обследование с целью ранней диагностики ВГ.

Для выявления ВГ наибольшее распространение получили два теста: определение в капиллярной крови новорожденного ТТГ и T_4 . Оптимальным является их одновременное определение в крови, однако для первич-

ного скрининга достаточно использовать один из этих тестов. В США для скрининга используется определение T_4 , в европейских странах — ТТГ. Наиболее чувствительным считается скрининг по ТТГ, т. к. в большинстве случаев имеет место первичный ВГ (85–90 %) и, следовательно, низкий уровень в крови T_4 . В ответ на гипотироксинемию по принципу отрицательной обратной связи увеличивается секреция гипофизом ТТГ.

Существуют определенные категории больных, у которых имеются *диагностические ограничения скрининга, основанного на оценке уровня ТТГ сыворотки крови:*

- новорожденные с центральным (вторичным) гипотиреозом (1 : 50 000);

- новорожденные с низким T_4 , но замедленным подъемом ТТГ в сыворотке крови (10 % всех новорожденных с гипотиреозом);

- новорожденные с нормальными значениями ТТГ и T_4 при рождении, но повышенным ТТГ в крови и сниженным T_4 через неделю и более (незрелые новорожденные с транзиторным гипотиреозом).

К категориям больных с *диагностическими ограничениями скрининга, основанного на оценке уровня T_4 сыворотки крови, относятся:*

- новорожденные с гипотиреозом, у которых уровень T_4 в норме, а уровень ТТГ повышен (15–20 % всех случаев ВГ);

- незрелые новорожденные с транзиторным гипотиреозом, у которых снижение T_4 в крови происходит через неделю–полторы после родов.

Этапы скрининга (рис. 1.).

1-й этап скрининга проводится в родильном доме. У всех новорожденных на 4–5-й день жизни (у недоношенных на 7–14-й день) берут кровь (чаще из пятки) и в виде капель (6–8) наносят на специальную пористую, фильтровальную бумагу. Все высушенные образцы крови отсылают в специализированную лабораторию, где проводится определение ТТГ.

Полученные результаты уровней ТТГ трактуются следующим образом:

- до 20 мкЕд/мл — норма;
- 20–50 мкЕд/мл (пороговый уровень) — все образцы крови должны быть проведены повторно;

- 50–100 мкЕд/мл — необходимо заподозрить гипотиреоз;

- выше 100 мкЕд/мл — высокая вероятность наличия ВГ.

При концентрации ТТГ 20–50 мкЕд/мл проводится повторное определение уровня ТТГ из того же образца крови (присланной из роддома) в дубликate с 6 стандартами. При выявлении аналогично высокого уровня ТТГ уведомляется поликлиника по месту жительства ребенка о необходимости взятия крови из вены для определения концентрации ТТГ и T_4 в сыворотке крови.

Если в сыворотке крови уровни ТТГ выше 10–20 мкЕд/мл (в зависимости от возраста), а уровни общего T_4 ниже 120,0 нмоль/л, показана немедленная заместительная терапия тиреоидными препаратами.

Если в сыворотке крови уровни ТТГ 20–50 мкЕд/мл, а уровни общего T_4 выше 120 нмоль/л, проводится дальнейшее наблюдение за ребенком, лечение не назначается. Повторные осмотры с определением уровней ТТГ, T_4 осуществляются через неделю, месяц. При нарастании концентрации ТТГ назначается заместительная терапия.

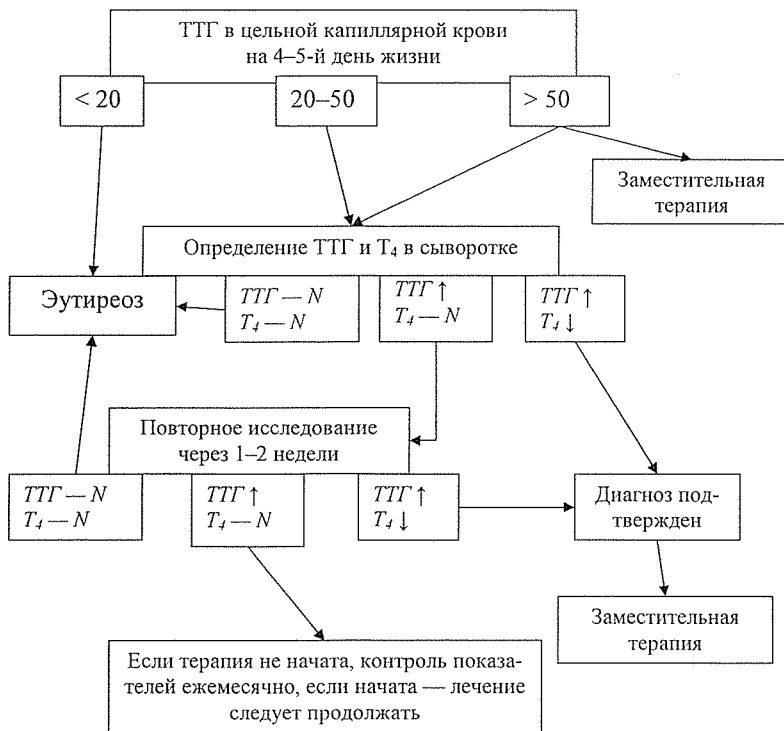


Рис. 1. Неонатальный скрининг на ВГ (Н. П. Шабалов, 2009)

При концентрации ТТГ 50–100 мкЕд/мл проводится повторное определение уровней ТТГ, T_4 в первоначальных образцах крови и в сыворотке крови (взятой у ребенка в поликлинике по месту жительства). Сразу же после взятия крови из вены, не дожидаясь результата, ребенку назначается заместительная терапия L-тироксिनном с повторным осмотром врача через 7–10 дней. Если результаты ТТГ и T_4 оказываются в пределах нор-

мы, лечение следует прекратить (контроль через 1–2 месяца). Если ТТГ превышает нормальные показатели, то терапию следует продолжить под регулярным наблюдением педиатра-эндокринолога.

При концентрации ТТГ выше 100 мкЕд/мл срочно уведомляется поликлиника по месту жительства ребенка. Сразу же после взятия крови из вены, не дожидаясь результата, назначается заместительная терапия L-тироксином. Результаты перепроверяются, как и в предыдущем случае, тактика та же.

2-й этап скрининга проводится в детской поликлинике (педиатрический участок). Осуществляется динамическое диспансерное наблюдение за детьми с ВГ, выявленным по результатам неонатального скрининга, контрольные исследования концентрации гормонов (ТТГ, Т₃, Т₄) в сыворотке крови *в следующие сроки*: через 2 недели и 1,5 месяца после начала заместительной терапии. Дозировка L-тироксина подбирается индивидуально с учетом клинических и лабораторных данных. Дальнейшее контрольное определение концентраций уровней ТТГ, Т₃, Т₄ на первом году жизни следует проводить каждые 3 месяца (3, 6, 9 и 12 месяцев).

У детей с ВГ первого года жизни (особенно в первые месяцы) возможно нарушение регуляции секреции ТТГ по принципу отрицательной обратной связи, поэтому при контрольном обследовании необходимо преимущественно ориентироваться на уровень Т₄. Оценка только уровня ТТГ может привести к назначению излишне больших доз L-тироксина. При относительно высоких уровнях ТТГ и нормальных уровнях общего Т₄ (130–150 нмоль/л) и Т₄ св. (25–28 нмоль/л) доза L-тироксина может считаться адекватной.

Уточняют диагноз в возрасте 1 года. Это проводится следующим образом (M. Virtanen, 1988): ребенку на 2 недели L-тироксин заменяют трийодтиронином в эквивалентной дозе с учетом того, что последний примерно в 5 раз активнее L-тироксина. По истечении двух недель все лечение отменяют на 1 неделю и на «чистом фоне» определяют в сыворотке крови концентрацию ТТГ и Т₄.

При получении нормальных показателей гормонов лечение отменяется, а контрольные осмотры с определением уровня ТТГ, Т₄ проводятся через 2 недели, 1 и 6 месяцев после прекращения терапии L-тироксином.

При подтверждении диагноза «врожденный гипотиреоз» продолжают лечение L-тироксином с постоянным контролем адекватности получаемой ребенком дозы препарата.

Контрольные клинические осмотры с забором крови для определения уровней ТТГ, Т₃ и Т₄ осуществляются каждые 6 месяцев: в 1,5, в 2, в 2,5 и в 3 года. Кроме того, в возрасте 6 месяцев, в 2 и 3 года проводится рентгенография кистей для определения степени дифференцировки скелета.

Для уточнения этиологии ВГ (гипоплазия, агенезия, дистопия, эктопия, дисгормоногенез) выполняют сонографию ЩЖ, радиоизотопное сканирование (с пертехнетатом технеция Tc^{99m}). Если при радиоизотопном сканировании ЩЖ не визуализируется, диагноз «врожденный гипотиреоз» не вызывает сомнений. Этот метод (в отличие от сонографии ЩЖ) позволяет выявить дистопически расположенную ткань ЩЖ.

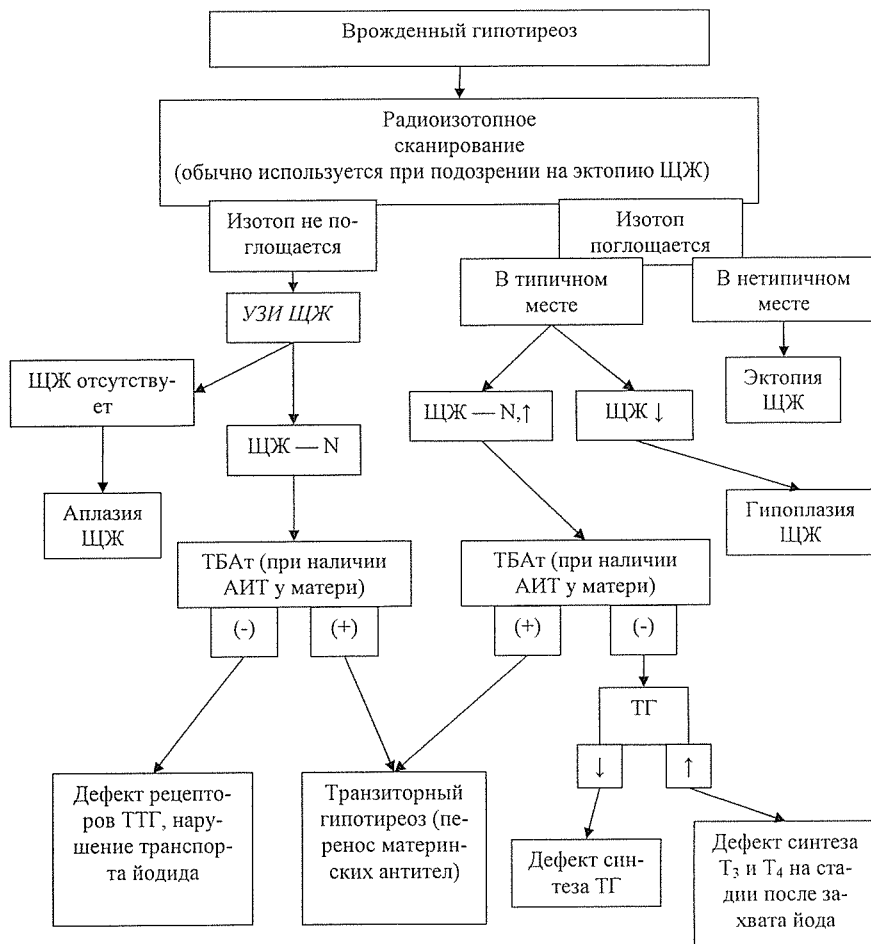


Рис. 2. Вспомогательные исследования при ВГ (ТБАт — тиреоблокирующие антитела) (Н. П. Шабалов, 2009)

В диагностических целях используется метод определения тиреоглобулина в сыворотке крови, как маркера наличия ткани ЩЖ. Содержание

тиреоглобулина резко сниженное при аплазии ЩЖ, умеренно сниженное или нормальное при эктопии ЩЖ и повышенное при нарушениях синтеза T_4 и T_3 (за исключением случаев нарушения синтеза тиреоглобулина). Однако уровень тиреоглобулина лишь приблизительно соответствует массе функционирующей ткани ЩЖ, поэтому его определение в большинстве случаев не позволяет точно установить причину ВГ.

Для диагностики дефекта органификации йода используют тест с перхлоратом калия, который выполняется у детей после трех лет жизни. Отменяются препараты L-тироксина на три недели, в последующем назначается 25 мкКи I^{131} внутрь и проводится измерение захвата радиофармпрепарата каждые 15 минут в течение 2 часов. Затем больной принимает 0,5 г перхлората калия внутрь, и снова каждые 15 минут в течение 2 часов определяют параметры (I^{131} -uptake). Если процент замещения йода перхлоратом через 2 часа выше 80 % I^{131} -uptake, то диагностируют общий/частичный дефект органификации йода, менее 50 % — верифицируют тотальный дефект органификации йода (рис. 2).

Молекулярно-генетические исследования проводят для определения мутации генов, ответственных за развитие ВГ, например, используют 19 пар праймеров для оценки 17 экзонов ТРО-гена.

Наибольшие проблемы возникают при дифференциальной диагностике транзиторного и постоянного ВГ на начальном этапе. В табл. 4 приведена дифференциальная диагностика различных форм ВГ.

Таблица 4

Дифференциальная диагностика ВГ

Состояние	Показатели функции ЩЖ					
	При первичном обследовании		При подтверждении диагноза			
	T_4 общий	ТТГ	T_4 св.	T_4 общий	Индекс связывания тиреоидных гормонов	ТТГ
Первичный гипотиреоз	↓	↑	↓	↓	↓ или N	↑
Транзиторный первичный гипотиреоз	↓	↑	N	N	N	N
Вторичный гипотиреоз	↓	↓↓	↓	↓	↓ или N	↓ или N
Дефицит тироксинсвязывающего глобулина	↓	N	N	↓	—	N

ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА

Лечение начинают сразу после установление диагноза. Даже неделя без терапии — недопустимая задержка, которая может иметь непоправимые последствия для будущего интеллектуального развития ребенка. Препаратом выбора для лечения гипотиреоза является L-тироксин. Всю его дозу необходимо давать утром за 30 минут до еды. Препарат можно измельчать и смешивать с небольшим количеством грудного молока или

другой жидкости. Уменьшение абсорбции L-тироксина возможно при одновременном приеме его с продуктами сои, кальций- или железосодержащими препаратами, адсорбентами. При пропуске дозы или неуверенности, что ребенок принял необходимое количество препарата, повторяют прием L-тироксина в этот же день либо дают двойную дозу на следующий.

Дозы L-тироксина представлены в табл. 5. Общая доза препарата с возрастом увеличивается, а удельная (на кг веса) уменьшается. У грудных детей с эктопией ЩЖ, частичным дисгормоногенезом доза L-тироксина может составлять 10 мкг/кг/сут.

Таблица 5

Дозы L-тироксина для лечения ВГ, мкг/сут

Возраст	Общая доза	Удельная доза
0–3 месяца	15–50	10–15, 8–10 у недоношенных
3–6 месяцев	25–50	8–10
6–12 месяцев	50–75	6–8
1–3 года	75–100	4–6
3–10 лет	100–150	3–4
10–15 лет	100–150	2–4
Старше 15 лет	100–200	2–3

В случаях тяжелого гипотиреоза лечение начинают с минимальной дозы (не более 25 мкг/сут) с постепенным ее увеличением (1 раз в 7–10 дней) до полной заместительной, исходя из параметров тиреоидного статуса ребенка.

Адекватность заместительной терапии оценивают по темпам физического и психического развития ребенка, величинам ТТГ и T_4 св. Уровень T_4 нормализуется обычно через 1–2 недели от начала заместительной терапии, а ТТГ — через 3–4 недели. Оптимально поддерживать уровень ТТГ в сыворотке крови в пределах 0,5–2,0 мМЕ/л. При каждом осмотре ребенка проводят антропометрию, оценивают темпы физического и психомоторного развития, при задержке линейного роста определяют костный возраст.

Уровень ТТГ и T_4 св. в сыворотке крови контролируют через 1 и 4 недели от начала лечения, после достижения адекватной дозы заместительной терапии — ежемесячно до возраста 6 месяцев, затем каждые 3 месяца до двухлетнего возраста, в последующем ежегодно, при необходимости чаще (определяется индивидуально).

Передозировка L-тироксина с развитием симптомов ятрогенного тиреотоксикоза крайне нежелательна из-за опасности преждевременного закрытия швов и родничков, развития краниостеноза, глубоких повреждений мозга.

Центральный гипотиреоз так же, как и первичный, лечат препаратами L-тироксина. В случаях изолированного дефицита ТТГ принципы лечения и начальные дозы идентичны. Если имеется и недостаточная продукция адренокортикотропного гормона, то на первом этапе подбирается

заместительная доза глюкокортикоидов, и только после этого начинается терапия L-тироксина (иначе можно спровоцировать острую надпочечниковую недостаточность).

В качестве лабораторного критерия адекватности заместительной терапии L-тироксина используют уровень T_4 св. в сыворотке крови, который стараются поддерживать на верхней границе нормы. У больных с центральным гипотиреозом уровень ТТГ может быть и в норме, поэтому не должен являться критерием при подборе дозы L-тироксина.

В день сдачи крови для определения уровня T_4 св. L-тироксин необходимо принять после забора крови, иначе возможен ложно высокий уровень T_4 св. Экзогенный прием L-тироксина не влияет на достоверность определения ТТГ.

ТРАНЗИТОРНЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Преходящее нарушение адаптации гипоталамо-тиреоидной системы новорожденных в постнатальный период, проявляющееся клиническими и гормонометрическими признаками гипотиреоидного состояния, рассматривается как **транзиторный неонатальный гипотиреоз**. По данным ряда авторов, частота развития этого заболевания у доношенных новорожденных составляет от 1 до 14 %, а у недоношенных она в 3–4 раза больше.

Основной причиной транзиторного дефицита тиреоидных гормонов является йодная недостаточность. Установлена достоверно высокая частота развития транзиторного гипотиреоза у новорожденных при наличии у их матерей заболеваний ЩЖ, таких как эндемический зоб, гипотиреоз вследствие перенесенного тиреоидита, диффузный токсический зоб, леченый тиреостатическими препаратами.

Выявляется более высокая частота хронической генитальной и экстрагенитальной патологии, неблагоприятного репродуктивного анамнеза, осложнений беременности и родов в группе женщин, родивших детей с транзиторным гипотиреозом, по сравнению с матерями, дети которых не имели данной патологии. Нарастание йодного дефицита во время беременности связано с дополнительными потерями йода (увеличение почечного клиренса йода, формирование фетоплацентарного комплекса). При его дефиците нарушаются процессы дифференцировки ЩЖ и гипотизарно-тиреоидная взаимосвязь в системе плацента–плод. В этих условиях включается один из механизмов адаптации ЩЖ — усиление процесса захвата йода и увеличение синтеза тиреоидных гормонов за счет повышения уровня ТТГ. Согласно многочисленным наблюдениям, в условиях йодного дефицита нарушение адаптации у новорожденных обнаруживается почти в 90 % случаев, что проявляется увеличением количества детей с внутриутробной гипотрофией, пролонгированной гипербилирубинемией, анемией.

Если у матери имеет место протекающее с гипотиреозом аутоиммунное заболевание ЩЖ, корригируемое заместительной терапией, то транзиторный гипотиреоз может развиваться за счет материнских блокирующих антител к рецептору ТТГ, поступающих к плоду трансплацентарно. Транзиторный гипотиреоз при этом обычно длится от 1 до 4 месяцев (3 недели — полупериод циркулирования материнских блокирующих антител).

Тиреостатики (пропилтиоурацил), применяемые для лечения диффузного токсического зоба у беременной, проникают через плаценту и блокируют синтез гормонов ЩЖ у плода. Транзиторный гипотиреоз, развившийся в этом случае, проходит через 1–2 недели после рождения, т. к. тиреостатики быстро метаболизируются и выводятся из организма.

Группы риска новорожденных по развитию транзиторного гипотиреоза следующие:

- недоношенные, в том числе находящиеся на искусственном вскармливании смесями, не обогащенными йодом;
- маловесные к сроку гестации;
- родившиеся в асфиксии;
- дети с синдромом дыхательных расстройств, отечным синдромом, пролонгированной гипербилирубинемией, инфекционно-воспалительной патологией;
- родившиеся от матерей с тиреоидной патологией (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз);
- дети от матерей, получавших во время беременности тиреостатические препараты;
- родившиеся от матерей с патологией беременности, приводящей к хронической гипоксии плода;
- младенцы от матерей с эндемическим зобом, не получавших во время беременности йодную профилактику.

В генезе развития несостоятельности гормонопоэза у недоношенных играют роль: фетальное угнетение ЩЖ, незрелость ферментативных механизмов, снижение концентрации сывороточных белков, повышенная утилизация гормонов на периферии.

Клинические симптомы транзиторного гипотиреоза у новорожденных следующие: вялость, мраморность и пастозность кожных покровов, плохой аппетит, срыгивание, метеоризм, склонность к запорам, пролонгированная желтуха, малая прибавка массы тела, позднее отпадение пупочного остатка и задержка эпителизации пупочной ранки, мышечная гипотония, анемия неясного генеза. В ряде случаев на ЭКГ может выявляться удлинение интервала PQ (свыше 0,14 секунд), возможно увеличение размеров ЩЖ. У недоношенных младенцев наряду с вышеперечисленными симптомами отмечаются пролонгированный отечный синдром, угнетение ЦНС, склонность к длительно сохраняю-

шимся дыхательным расстройствам и гипотермии, брадикардия, нарушение сердечного ритма, существует возможность развития сердечно-сосудистой недостаточности, пареза кишечника.

При гормональном обследовании выявляется снижение уровня общего T_4 (менее 84 нмоль/л) и (или) общего T_3 (менее 1 нмоль/л). Повышение уровня ТТГ (более 20 мМЕ/л) наблюдается не всегда, оно не так значительно, как при ВГ. У недоношенных уровень ТТГ редко превышает пороговое значение, что связано с отсутствием четких связей в системе гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа. Высокий процент гнойно-септических заболеваний недоношенных младенцев обусловлен не только воздействием инфекционно-токсических агентов, как сильнодействующих стрессорных факторов, вызывающих мобилизацию систем неспецифической резистентности организма ребенка, но и снижением самой резистентности, обусловленной гипофункцией ЩЖ. Образуется так называемый замкнутый порочный круг, приводящий к ингибированию конверсии T_4 в T_3 в неонатальном периоде и в дальнейшем к усилению синдрома «низкого T_3 » у таких младенцев.

Многочисленными исследователями отмечается снижение уровней T_4 и T_3 у недоношенных детей при сепсисе, мекониевой аспирации. По данным литературы, до 75 % недоношенных детей в возрасте гестации 28–32 недели, перенесших тяжелую гипоксию в родах или гнойно-септическое состояние в неонатальном периоде, в первые 2 месяца жизни имеют гипотиреоидное состояние. Причем низкие уровни тиреоидных гормонов коррелируют как с гестационным возрастом (ГВ) ребенка, так и со степенью тяжести гнойно-септического процесса. По свидетельству M. L. Reuss et al. (1997), уровни тиреоидных гормонов недоношенных младенцев с ГВ менее 32 недель в первую неделю жизни этих детей могут определять прогноз в отношении развития бронхолегочной дисплазии, заболеваемости и смертности. T. D. Marsh et al. (1993) пришли к выводу, что среди недоношенных младенцев (ГВ менее 37 недель и масса до 2200 граммов), имеющих в раннем неонатальном периоде критический уровень T_4 (менее 32,2 нмоль/л), значительно выше риск смертельных исходов, чем среди тех, у кого уровень T_4 был выше критического.

Причинами развития транзиторного гипотиреоза могут служить как недостаток йода в окружающей среде, так и применение супрафизиологических доз йода у беременных женщин и новорожденных. Избыток йода оказывает ингибирующий эффект на синтез и секрецию тиреоидных гормонов (эффект Вольф–Чайкоффа): для сохранения эутиреоидного состояния при избыточном поступлении йода ЩЖ блокирует синтез тиреоидных гормонов на этапе дейодирования T_4 в T_3 . В результате данного механизма компенсации возникает транзиторный гипотиреоз, что позволяет в усло-

виях гипертириоза избежать тиреотоксикоза. Общеизвестно, что недопустимо обрабатывать кожу новорожденных (особенно недоношенных) препаратами йода, применять радиологические диагностические манипуляции с йодконтрастными веществами. Многочисленными исследователями отмечается увеличение частоты развития транзиторного гипотиреоза у младенцев, чьи матери принимали во время беременности, особенно в 3-м триместре, йодсодержащие препараты, в частности антиаритмическое средство амиодарон.

Сведения о последствиях неонатального транзиторного гипотиреоза неоднозначны. В последние годы в печати все чаще приводятся результаты исследований, свидетельствующие о негативном влиянии этого заболевания на течение ранней постнатальной адаптации и состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. В условиях повышенной потребности детского организма в тиреоидных гормонах создаются предпосылки для формирования отклонений в физическом и нервно-психическом развитии ребенка.

Установлено, что физическое развитие детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом характеризуется отставанием роста к моменту рождения и в течение первого полугодия жизни. В возрасте 5–6 лет у детей, перенесших в неонатальном периоде транзиторный гипотиреоз, также отмечается задержка темпов роста, как свидетельство недостаточной функциональной активности тиреоидной системы в период первого физиологического вытяжения. Негативное влияние транзиторной дисфункции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы вследствие йодного дефицита характеризуется задержкой формирования статико-моторных функций на первом году жизни, пограничным уровнем психического развития в периоде раннего детства, а также снижением интеллекта у дошкольников. Это является основанием для назначения тиреоидных препаратов новорожденным с транзиторным гипотиреозом, причем важный довод — индивидуальный неблагоприятный прогноз в отношении последующего нервно-психического развития, определяющийся по специальной прогностической таблице.

О продолжительности курса корригирующей гипотиреоидное состояние терапии существуют различные мнения. Одни авторы убеждены, что нормализация гипотиреоидного статуса на фоне коррекции происходит за период от 1 до 2–4 месяцев, другие считают целесообразным назначение тиреоидных препаратов коротким (2–3 недели) курсом, третьи отмечают, что для улучшения клинического течения неонатального и последующих периодов жизни, нормализации лабораторных данных, соматического и нервно-психического развития достаточно 1,5–2-недельного курса тироксина.

В настоящее время рядом авторов во всех случаях транзиторного гипотиреоза при наличии клинических симптомов, снижении уровня общего T_4 менее 84 нмоль/л и/или общего T_3 менее 1 нмоль/л, а также при повышении ТТГ более 20 мМЕ/л предлагается проводить лечение L-тироксина. Его рекомендуемая доза составляет 2–5 мкг/кг массы тела ребенка. Следует подчеркнуть, что только правильно подобранная доза и вид препарата могут дать хороший лечебный эффект. Так как снижение функции ЩЖ, в свою очередь, усугубляет проявление гипоксии, ацидоза, нарушений со стороны ЦНС, течение гнойно-септических заболеваний, дыхательных расстройств, гипербилирубинемии и анемии, корректирующая гипотиреоидное состояние терапия способствует нивелированию вышеуказанных проблем и может существенно повысить эффективность лечения. Однако единого мнения о целесообразности назначения этой терапии, продолжительности ее курса и терапевтических дозах, а также о критериях оценки эффективности проведенного лечения не существует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Данилова, Л. И.* Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л. И. Данилова. Минск ; Нагасаки : [б. и.], 2005. С. 293–323.
2. *Дедов, И. И.* Детская эндокринология / И. И. Дедов, В. А. Петеркова. М., 2006. С. 144–161.
3. *Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков* / под ред. Н. П. Шабалова. М., 2009. С. 206–233.
4. *Кеттайл, В. М.* Патофизиология эндокринной системы / В. М. Кеттайл, Р. А. Арки. М., 2001. С. 79–108.
5. *Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты* / под ред. А. И. Кубарко, S. Ymashita. Минск ; Нагасаки : [б. и.], 1998. 368 с.
6. *Эндокринология* / под ред. Н. Лавина. М., 1999. С. 519–661.
7. *Thyroid disorders* / D. L. Rimoin [et al.] // Principles and Practice of Medical Genetics. 4th ed. London : Churchill Livingstone, 2002. P. 2183–2202.
8. *Fisher, D. A.* Thyroid function in premature infants. The hypothyroxinemia of prematurity / D. A. Fisher // Clin. Perinatol. 1998. V. 25. № 4. P. 999–1014.
9. *Iodine nutrition in the infants.* Committee on Nutrition of the French society of pediatrics / B. Beaufre [et al.] // Arch. Pediatrics. 2000. V. 7. № 1. P. 66–74.
10. *Oden, J.* Neonatal endocrinology / J. Oden, M. Bourgeois // Indian J. Pediatr. 2000. V. 67. № 3. P. 217–223.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Анатомия и физиология щитовидной железы.....	3
Биосинтез и регуляция гормонов щитовидной железы.....	4
Эффекты тиреоидных гормонов.....	6
Врожденный гипотиреоз.....	9
Классификация гипотиреоза.....	9
Этиология врожденного гипотиреоза.....	10
Клиническая картина врожденного гипотиреоза.....	13
Диагностика врожденного гипотиреоза.	
Скрининг новорожденных.....	15
Лечение врожденного гипотиреоза.....	20
Транзиторный врожденный гипотиреоз.....	22
Литература.....	27