

УДК 618.2-06+616-053.2:616.441-006.5-036.22

DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96755

Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Макарова О.В., Мєщишена І.І.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

## Морфофункціональний стан щитоподібної залози в дітей з уродженим гіпотиреозом

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:45-9. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96755

**Резюме. Актуальність.** Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) займають перше місце серед усієї ендокринної патології і залишаються однією з найбільш складних проблем. **Мета:** оцінити морфофункціональний стан ЩЗ в дітей із уродженим гіпотиреозом (УГ). **Матеріали та методи.** Робота заснована на даних обстеження 34 дітей з УГ: ультразвукове дослідження ЩЗ, визначення рівня тиреоїдних гормонів (тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тироксин, тиреоглобулін). Статистичний аналіз проводився стандартними методами з використанням пакета програм StatSoft Statistica 6.0 для Microsoft Windows XP.

**Результати.** У 67,6 % випадків діагноз був поставлений за скринінгом на УГ, у 32,4 % — поза скринінгом. У 22 пацієнтів тиреоїдна тканина не візуалізувалася в типовому місці, або сумарний обсяг її був значно менший від норми. У 12 пацієнтів ЩЗ перебувала в типовому місці, а обсяг її відповідав нормі або перевищував її верхню межу. У 55,6 % визначалися кісти (у 56 % — з дистопією ЩЗ, у 44 % випадків — з гіпоплазією ЩЗ). Усі вони розташовані паратрахеально: ліворуч — у 66,7 %, праворуч — у 13,3 %, у 20 % — з обох сторін. Встановлений виражений ступінь тиреоїдної недостатності у пацієнтів із вадами залози, однак при гіпоплазії ЩЗ рівень ТТГ перебував на більш низьких значеннях ( $p < 0,05$ ) порівняно з дистопією. Обтяжена спадковість переважно за материнською лінією спостерігалася в 11,7 %, майже у третині випадків відзначався обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, більше ніж у половини матерів були патологічні відхилення родової діяльності, та у 2,1 раза частіше, ніж у загальній популяції, траплялася переношена вагітність. **Висновки.** Частота вроджених аномалій ЩЗ у дітей із УГ становить 64,7 %, більше ніж у половині випадків визначаються кісти. Виражений ступінь тиреоїдної недостатності зареєстрований у випадках гіпоплазії ЩЗ.

**Ключові слова:** уроджений гіпотиреоз; щитоподібна залоза; морфофункціональний стан; діти

### Вступ

Останніми роками значно зрос інтерес практичних лікарів різних спеціальностей до патології щитоподібної залози (ЩЗ) в силу її високої поширеності і помітного впливу на здоров'я, працевздатність і якість життя [1]. Аналіз даних літератури свідчить про те, що захворювання ЩЗ займають перше місце серед усієї ендокринної патології і до цих пір залишаються однією з найбільш складних проблем у клінічній ендокринології та ендокринній хірургії [2]. Це підтверджується неухильно зростаючим рівнем захворюваності, а також стійко високими показниками інвалідизації при цій патології, що пов'язано з погіршенням еко-

логічної обстановки, недостатнім надходженням йоду, негативними зрушеннями в харчуванні населення, зростанням частоти автоімунних хвороб [3]. Практично кожна друга-третя людина на Землі має ту чи іншу патологію ЩЗ, у структурі якої гіпотиреоз (ГТ) за частотою та соціальним значенням займає одне з провідних місць [4]. Вперше, незалежно один від одного, Kocher в 1882 р. і Reverdin в 1883 р. описали це захворювання, розвиток якого спостерігали після тотального видалення патологічно зміненої ЩЗ.

В останнє десятиліття з'явилося багато робіт, присвячених проблемі ГТ, які змінили наші погляди на всю патологію ЩЗ [4–6]. Це пов'язано перш

за все з впровадженням у клінічну практику сучасних методів діагностики і препаратів тиреоїдних гормонів. Необхідно відзначити, що до цього часу єдиним можливим підходом до лікування ГТ є застосування препаратів гормонів ЩЗ.

Згідно з результатами великого популяційного дослідження NHANES-III, проведеного в США, серед осіб старше 12 років поширеність маніфестного ГТ становить 0,3 %, а субклінічного — 4,3 % [6]. Протягом року 5–10 % випадків латентного ГТ переходят у маніфестний, а його частота зростає зі збільшенням віку обстежуваних і в популяції літніх людей може досягати 7–26 % [7]. З прогностичної точки зору, є доцільним вміти розрізняти нозологічні варіанти ГТ. Більш прийнятні для практичної діяльності способи ультразвукової візуалізації органа (УЗД) і лабораторне дослідження вмісту тиреотропного гормона (ТТГ) та тиреоглобуліну (ТГ) в сироватці крові.

**Мета дослідження:** оцінити морфофункціональний стан щитоподібної залози в дітей із уродженим гіпотиреозом (УГ).

## Матеріал та методи

Результати роботи засновані на даних обстеження 34 дітей із уродженим гіпотиреозом, вік яких на момент включення в дослідження перебував у межах від 2 місяців до 10 років (11 хлопчиків та 23 дівчаток). Залежно від результатів УЗД діти були розділені на дві групи. Перша група (І гр.) — 22 дітей із дисгенезією (дистонія + гіпоглазія) ЩЗ, друга група (ІІ гр.) — 12 дітей із розміщеною ЩЗ у типовому місці.

УЗД ЩЗ виконувалося за загальноприйнятою методикою апаратом Aloka prosound 5500 (Японія) із застосуванням лінійного датчика з частотою

10–12 МГц. Визначення рівня тиреоїдних гормонів (ТТГ, вільного тироксину ( $T_4$ )) і ТГ проводилося в ранкові години, натхе, з використанням венепункції ліктьової вени за допомогою автоматизованої системи Architect фірми Abbot (США). Дослідження рівня ТГ виконано з використанням автоматизованої системи Elecsys 2010 фірми Roche (Швейцарія).

Статистичний аналіз отриманих результатів — за допомогою стандартних методів із використанням пакета прикладних програм StatSoft Statistica 6.0 для Microsoft Windows XP. Перевірка нормальності розподілу кількісних ознак виконувалася з використанням критерію Колмогорова — Смирнова. Нормально розподілені кількісні ознаки груп подані у вигляді середнього  $\pm$  стандартне відхилення. Порівняння груп за якісними ознаками проводилося за допомогою критерію хі-квадрат з поправкою Йейтса. Критерій Манна — Уїтні використовувався для порівняння нез'язаних кількісних ознак. Аналіз кореляції і встановлення сили зв'язку між двома ознаками проводився за методом Спірмена. Вірогідним вважався рівень значимості  $p < 0,05$ .

## Результати

Аналіз результатів дослідження показав, що у 67,6 % випадків (23 із 34) діагноз був поставлений за скринінгом на УГ, у 32,4 % випадків (11 з 34) захворювання діагностовано поза скринінгом; середній вік початку терапії —  $0,19 \pm 0,10$  та  $1,23 \pm 0,50$  року відповідно ( $p < 0,05$ ). За даними літератури [8], причини УГ можуть бути різними (табл. 1).

За результатами проведеного нами УЗД встановлено, що у 22 пацієнтів тиреоїдна тканина не візуалізувалася в типовому місці або сумарний обсяг її був

**Таблиця 1. Етіологія і поширеність основних форм уродженого гіпотиреозу (Дельберт А. Фішер, 2002)**

Тип порушення	Частка від усіх випадків (%)	Причини
А. Дисгенезія щитоподібної залози: ектопія, агенезія або гіпогенез	45–25	< 3 % мутацій TTF-1, TTF-2, PAX-8. Інші мутації?
В. Дисгормоногенез: нечутливість до ТТГ, дефекти транспорту йоду, дефекти органіфікації, дефекти тиреоглобуліну, дефекти йодтирозіндеодінази	20	Мутації, що інактивують ген рецептора ТТГ. Мутація гена натрій-йодидного імпортера. Дефект гена пероксидази тироцитів, порушення генерації $H_2O_2$ . Мутація гена ТГ, порушення сіалізації ТГ в результаті дефекту сіалілтрансферази. Передбачається дефект гена йодтирозін-дейодінази
С. Транзиторний гіпотиреоз	4	Материнські антитіла блокують рецептори ТТГ. Тиреостатики. Аміодарон. Високі дози йоду. Інші фактори
Д. Транзиторна ідіопатична гіпертиреотропінемія	< 1	Фактори, перераховані вище (С), які діють менш інтенсивно, дисгенезія щитоподібної залози при досить великому об'ємі резидуальної тканини. Легкий дисгормоногенез. Ідіопатична
Е. Гіпоталамо-гіпофізарні порушення. Гіпоталамо-гіпофізарні дисгенезії. Функціональний гіпопітуїтаризм. Дефіцит ТТГ	5	Мутації генів SHH, SIX-3, ZIC-2, HESX-1, Pit-1, Prop-1 Мутації гена b-TTG

значно менший від норми. Із них у 9 осіб тиреоїдна тканина вірогідно не візуалізувалася в місці проекції ЩЖ, а у 13 випадків була гіпоплазована. У 12 пацієнтів ЩЖ перебувала в типовому місці, а об'єм її відповідав нормі або перевищував її верхню межу за площею поверхні тіла.

У 9 спостережуваних нами пацієнтів тиреоїдна тканина в типовому місці чітко не визначалася, проте в місці проекції ЩЗ візуалізувалася гіперахогенна тканина у вигляді сполучнотканинних тяжів. У даній групі дітей результати ультрасонографії дозволили припустити, що УГ, можливо, був зумовлений або порушенням міграції тиреоїдної закладки (дистопія), або вадою розвитку органа (агенезія). З метою підтвердження цього припущення цим дітям проведено дослідження ТГ та встановлено вірогідні вищі рівні ТГ у 6 дітей ( $p = 0,01$ ), що може вказувати на дистопію ЩЗ. У решти пацієнтів тиреоїдна тканина перебувала в типовому місці, але у них мали місце зміни її основних ультразвукових параметрів на тлі різкого зменшення сумарного обсягу.

Наши дані показали, що у дітей за даними УЗД у 55,6 % визначалися кістозні структури. При цьому у 56 % випадків кісти визначалися у дітей із дистопією залози, у 44 % випадків — при гіпоплазії ЩЗ. Причому у 63 % ці ознаки мали поодинокий характер і лише у 37 % — множинний (2 і більше кісти).

Усі вони були розташовані паратрахеально: зліва — у 66,7 %, праворуч — у 13,3 %, у 20 % — з обох сторін. Ці утворення, за даними УЗД, мали гіпохогенну однорідну структуру, розміри коливалися від 2,0 до 15 мм, овальної або круглої форми, з тонкою, добре вираженою капсулою. Таким чином, за нашими даними, у більше ніж половини випадків у пацієнтів на місці проекції ЩЗ визначалася наявність кістозних утворень з переважною локалізацією зліва від трахеї.

Існує думка, що в загальній масі пацієнти з дисгенезією ЩЗ мають глибший ступінь тиреоїдної недостатності, ніж пацієнти з морфологічно збереженою ЩЗ. За результатами нашого гормонального дослідження відзначалася більш виражений ступінь тиреоїдної недостатності у пацієнтів із вадами залози. Однак при гіпоплазії ЩЗ рівень ТТГ пере-

бував на більш низьких значеннях ( $p < 0,05$ ) порівняно з дистопією ЩЗ (табл. 2), що вказує на менш виражену тяжкість гормональної недостатності при цій ваді.

## Обговорення

З огляду на вплив стану здоров'я вагітної жінки на закладку і формування всіх органів, у тому числі ЩЗ в антенатальному періоді, проведено вивчення медико-соціальних факторів акушерського анамнезу матерів, які народили дітей із ГТ. Основна частина дітей була зі стабільним соціальним становищем, одна дитина — з дитячого будинку, двоє дітей — із соціально несприятливих сімей. Вік матерів на момент гестації коливався від 18 до 35 років, у середньому  $27,6 \pm 3,1$  року. Від першої вагітності народилося 41,1 % дітей, від другої — 29,4 % дітей, від третьої — 14,7 %, від четвертої і більше за рахунком вагітності — 14,7 %.

Матеріали опитування показали, що в 11,7 % обстежуваних виявлена обтяжена спадковість за тиреопатіями, усі по материнській лінії. У структурі захворювань ЩЗ у родичів відзначалися: ендемічний зоб 1-го ступеня (2 особи), автоімунний тиреоїдит (1 особа), УГ (1 особа). Лікування тиреоїдними препаратами під час вагітності проводилося однієї пацієнти з УГ та одній — із автоімунним тиреоїдитом.

Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез відзначався у 29,4 % матерів: безплідність — у 8,8 %, мертвонароджуваність — у 5,8 %, викидень — у 8,8 %, смерть у неонатальному періоді — у 2,9 %. Гестоз під час вагітності спостерігався у 44,1 % жінок, загроза викидня — у 8,8 %, анемія 1–2-го ступеня — у 5,8 %.

При вивченні характеру перебігу пологів у матерів, які народили дітей із УГ, виявлено, що у 52,9 % були патологічні відхилення в родовій діяльності: первинна і вторинна слабкість родової діяльності, передчасне відходження навколоплідних вод, тривалий безводний період.

Гестаційний вік дітей при народженні у 5,8 % випадків був від 32 до 37 тижнів (передчасні пологи), у 32,3 % — 41–42 тижні (переношені пологи), у решти — 38–40 тижнів (термінові пологи). У загальній

**Таблиця 2. Гормональний профіль дітей і підлітків з уродженим гіпотиреозом (на фоні 5-денної відміни замісної терапії)**

Групи дітей (n = 34)	ТГГ, мМО/л	вT <sub>4</sub> , пмоль/л	ТГ, мкг/л
Дистопія ЩЗ	$86,06 \pm 3,90^*$ 56,20** [40,1–50,6]***	$2,02 \pm 0,53$ 2,30 [0,3–3,6]	$0,44 \pm 0,17$ 0,49 [0–1,1]
Гіпоплазія ЩЗ	$34,43 \pm 9,81$ 29,80 [5,7–82,4]	$6,65 \pm 2,52$ 5,85 [2,2–12,7]	$11,13 \pm 2,27$ 9,65 [7,5–17,7]
ЩЗ розташована в типовому місці	$9,11 \pm 1,40$ 6,81 [2,7–15,6]	$12,15 \pm 1,10$ 8,85 [4,2–19,6]	$16,17 \pm 1,25$ 11,41 [8,5–20,4]

Примітки: \* — середнє значення та помилка ( $M \pm m$ ); \*\* — медіана (Me); \*\*\* — ліміти коливань (min — max).

популяції частота переношеності вагітності становить 15,3 % випадків серед усіх вагітних жінок [2], тобто наші дослідження вказують на вірогідне переваження випадків переношеної вагітності при народженні дитини з УГ ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, аналіз анте- та перинатальних факторів показав, що обтяжена спадковість переважно по материнській лінії має місце в 11,7 % випадків у дітей із УГ, майже у третині випадків відзначався обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, більше ніж у половини матерів були патологічні відхилення в родової діяльності, та у 2,1 раза частіше, ніж у загальній популяції, траплялася переношена вагітність.

**Перспектива подальших досліджень.** Дослідження особливостей клінічного перебігу вродженого гіпотиреозу в дітей та удосконалення методів ранньої діагностики, лікування і розробка реабілітаційних заходів є перспективними науково-практичними напрямками.

## Висновки

- Частота вроджених аномалій ЩЗ у дітей із УГ становить 64,7 %, більше ніж у половини випадків визначаються кістозні утворення з переважною локалізацією зліва від трахеї.

- Більш виражений ступінь тиреоїдної недостатності у пацієнтів із УГ зареєстрований у випадках вади розвитку ЩЗ.

- Результати дослідження підтвердили вірогідно вишу обтяжену спадковість щодо патології ЩЗ переважно по материнській лінії.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Макарова Е.В., Мещишина И.И.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

## Морфофункциональное состояние щитовидной железы у детей с врожденным гипотиреозом

**Резюме.** Актуальность. Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают первое место среди всей эндокринной патологии и остаются одной из наиболее сложных проблем. Цель: оценить морфофункциональное состояние ЩЖ у детей с врожденным гипотиреозом (ВГ). Материалы и методы. Работа основана на данных обследования 34 детей с ВГ: ультразвуковое исследование ЩЖ, определение уровня тиреоидных гормонов (тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин, тиреоглобулин). Статистический анализ проводился стандартным методом с использованием пакета программ StatSoft Statistica 6.0 Microsoft Windows XP. Результаты. В 67,6 % случаев диагноз был поставлен по скринингу на ВГ, в 32,4 % — вне скрининга. У 22 пациентов тиреоидная ткань не визуализировалась в типичном месте, или суммарный объем ее был значительно меньше нормы. У 12 пациентов ЩЖ находилась в типичном месте, а объем ее соответствовал норме или превышал ее верхнюю границу. У 55,6 % определялись кисты (у 56 % — с дистопией ЩЖ, у 44 % — с гипоплазией

## References

- Balabolkyn MY, Klebanova EM, Kremynskaya VM. Fundamental'naia i klinicheskaiia tiroidologija: rukovodstvo [Fundamental and Clinical tiroidologiya: Guide]. Moscow: Meditsyna, 2007. 816 p. (in Russian).
- Klymenko TA, Bezlepkyuna OB, Chykulaeva OA. Intellectual development in congenital hypothyroidism. Klyucheskaya y eksperimental'naya tyreoydolozhyya. 2010;6(4):17-21 (in Russian).
- Lavrova NO. Congenital hypothyroidism: diagnosis, clinical features, treatment. Lechenye y profylaktyka. 2015;1:56-60 (in Russian).
- Sparling DP, Fabian K, Harik L et al. Congenital hypothyroidism and thyroid dyshormonogenesis: a case report of siblings with a newly identified mutation in thyroperoxidase. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016;1:23-28. doi: 10.1515/jpem-2015-0253.
- David S, Saleh SL, Michael T et al. Prediction of congenital hypothyroidism based on initial screening thyroid-stimulating-hormone. BMC Pediatr. 2011;16:24. doi: 10.1186/s12887-016-0559-0.
- Parks JS, Lin M, Grosse SD et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United State. Pediatrics. 2010;125:54-63. doi: 10.1542/peds.2009-1975F.
- Gu YH, Kato T, Harada S et al. Time trend and geographic distribution of treated patients with congenital hypothyroidism relative to the number of available endocrinologists in Japan. J Pediatr. 2010;157:153-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.051.
- Fysher DA. Congenital hypothyroidism. Tyronet. 2002;4. Available from: [https://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2002g/4/Vrojdennyi\\_gipotireoz](https://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2002g/4/Vrojdennyi_gipotireoz).

Отримано 18.02.2017 ■

T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk, O.V. Makarova, I.I. Meshchyshena

Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

### Morphofunctional state of the thyroid gland in children with congenital hypothyroidism

**Abstract.** **Background.** Diseases of the thyroid gland (TG) are ranked first among all endocrine pathologies and remain one of the most difficult problems. **Objective:** to evaluate the morphofunctional state of the TG in children with congenital hypothyroidism (CH). **Materials and methods.** The work is based on survey data of 34 children with CH: ultrasound examination of the TG, determination of thyroid hormone levels (thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine, thyroglobulin). Statistical analysis was performed by standard methods using the software package StatSoft Statistica 6.0 for Microsoft Windows XP. **Results.** In 67.6 % of cases, the diagnosis was established according to the screening for CH, in 32.4 % — out of the screening. In 22 patients, thyroid tissue was not visualized in a typical location, or its total volume was significantly less than normal. In 12 patients, the TG was in typical place, and its volume meet norms or exceeds its upper limit. In 55.6 % of patients, we have detected cysts (in 56 % — with dystopia of

the TG, in 44 % of cases — with thyroid hypoplasia). They are located paratracheally: on the left — in 66.7 %, on the right — in 13.3 %, in 20 % — on both sides. It was found a significant degree of thyroid insufficiency in patients with thyroid defects, however, in thyroid hypoplasia, the TSH level was lower ( $p < 0.05$ ) compared with that of in dystopia. Burdened heredity, mainly maternal, was detected in 11.7 % of patients; almost in a third of cases, the burdened obstetric and gynecological history was observed, more than a half of mothers had abnormal labor, and post-term pregnancy occurred 2.1 times more often than in the general population. **Conclusions.** The incidence of congenital abnormalities of the TG in children with CH is 64.7 %; more than in half of the cases, we have determined the cysts. Severe degree of thyroid insufficiency has been registered in cases of hypoplasia of the TG.

**Keywords:** congenital hypothyroidism; thyroid gland; morphofunctional state; children