

УДК 616.441-008.-64-056.7-053.31-036

**В.А. Клименко, Т.В. Сиренко, О.Н. Плахотная,
М.И. Перхун, И.В. Гребеник, Т. А. Халтурина**

Клиническое наблюдение новорожденного с врожденным гипотиреозом

Харьковский национальный медицинский университет, Украина
Харьковская областная детская клиническая больница №1, Украина

Резюме. Приведен клинический случай врожденного гипотиреоза. Показано, что диагностика врожденного гипотиреоза у новорожденного без скрининга при рождении представляет трудности. Течение врожденного гипотиреоза при наслоении интеркуррентного заболевания воспалительной природы требует мониторинга ТТГ, Т4, коррекции терапии.

Ключевые слова: новорожденный, врожденный гипотиреоз, диагностика, лечение.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — заболевание щитовидной железы, встречающееся с частотой 1 случай на 4000–5000 новорожденных. У девочек заболевание выявляется в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков. В основе заболевания лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, вырабатываемых щитовидной железой, которая приводит к задержке развития всех органов и систем.

Врожденный гипотиреоз — достаточно гетерогенная по этиологии группа заболеваний. В подавляющем большинстве случаев (85–90%) имеет место первичный ВГ. Примерно 85% случаев первичного гипотиреоза являются спорадическими, 15% — наследственными. Большинство спорадических случаев обусловлено дисгенезией щитовидной железы, причем случаи эктопии встречаются чаще, чем полное ее отсутствие (агенезия) или гипоплазия. В 22–42% случаев встречается агенезия, в 35–42% — эктопия, в 24–36% — гипоплазия щитовидной железы.

Причиной дисгенезии щитовидной железы могут быть как генетические факторы, так и факторы внешней среды. На сегодняшний день идентифицированы три транскрипционных фактора, участвующих в закладке и дифференцировке щитовидной железы — PAX-8 (paired domain homeobox), TTF-1 и TTF-2 (thyroid transcription factors 1 и 2). В эксперименте на мышах показана роль TTF-1 в развитии агенезии щитовидной железы, тяжелых пороков легких и передних отделов мозга. Ген TTF-1 локализован в регионе 14q13.

TTF-2 необходим для нормального морфогенеза щитовидной железы. Экспериментально доказано участие TTF-2 в миграции щитовидной железы и зарастании твердого неба. Кроме того, TTF-2 регулирует экспрессию тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы в щитовидной железе, как и PAX-8.

Наиболее распространенная на сегодняшний день классификация причин ВГ включает:

Первичный гипотиреоз:

Дисгенезия щитовидной железы: агенезия (атиреоз); гипогенезия (гипоплазия); дистопия.

Нарушения гормоногенеза в щитовидной железе: дефициты (дефекты) рецепторов к ТТГ, транспорта йодидов, пероксидазной системы, синтеза или транспорта тиреоглобулина; нарушение дейодиназы йодтирозинов.

Вторичный гипотиреоз:

Пангипопитуитаризм.

Изолированный дефицит синтеза ТТГ.

Резистентность к тиреоидным гормонам. Транзиторный гипотиреоз.

Медикаментозный гипотиреоз (прием матерью анти-тиреоидных средств).

Гипотиреоз, индуцированный материнскими антителами, блокирующими рецепторы ТТГ.

Воздействие йода в пре- или постнатальном периоде.

До начала эры скрининга по врожденному гипотиреозу, широкого внедрения в клиническую практику радиоиммунологических методов определения гормонов в сыворотке крови, диагноз ВГ ставился на основании клиничко-анамнестических данных, чем и объяснялось достаточно позднее начало заместительной терапии.

Типичная клиническая картина врожденного гипотиреоза у новорожденных, детей первого месяца жизни, когда крайне важно поставить диагноз, наблюдается в 10–15% случаев. Типичными признаками заболевания в ранний постнатальный период являются: переносная беременность (более 40 нед); большая масса тела при рождении (более 3500 г); отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, распластанным языком; локализованные отеки в виде плотных подушечек в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп, признаки незрелости при доношенной по сроку беременности, низкий, грубый голос, позднее отхождение мекония, позднее отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки; затаившаяся желтуха.

В дальнейшем, на 3–4-м месяце жизни, если не начато лечение, появляются другие клинические симптомы заболевания: сниженный аппетит, затруднения при глотании, плохая прибавка в весе, метеоризм, запоры, сухость, бледность, шелушение кожных покровов, гипотермия (холодные кисти, стопы), ломкие, сухие, тусклые волосы; мышечная гипотония.

После 5–6-го месяца жизни на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического развития ребенка, позднее прорезывание зубов.

Пропорции тела у детей с гипотиреозом приближаются к хондродистрофическим, отстает развитие лицевого скелета (широкая запавшая переносица, гипертелоризм, позднее закрытие родничков), поздняя смена зубов. Обращают на себя внимание кардиомегалия, глухость сердечных тонов, снижение АД, уменьшение пульсового давления, брадикардия. Для детей с ВГ характерен низкий, грубый голос, у них часто встречаются цианоз носогубного треугольника, стридорозное дыхание.

В настоящее время только скрининг по врожденному гипотиреозу позволяет поставить диагноз в первые дни жизни ребенка. Скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз основан на определении содержания ТТГ в крови ребенка. На 4–5-й день жизни в родильном доме, а у недоношенных детей — на 7–14-й день определяют уровень его в капле крови, нанесенной на специальную бумагу

с последующей экстракцией сыворотки. При концентрации ТТГ выше 20 мкЕД/мл необходимо исследование содержания ТТГ в сыворотке венозной крови.

Критерий врождённого гипотиреоза — уровень ТТГ в сыворотке крови выше 20 мкЕД/мл. План обследования больного включает:

- определение содержания тироксина в сыворотке крови;
- клинический анализ крови — нормохромная анемия;
- биохимический анализ крови — гиперхолестеринемия и повышенное содержание липопротеидов характерно для детей старше 3 мес.;
- ЭКГ-изменения в виде брадикардии и снижения вольтажа зубцов;
- рентгенологическое исследование лучезапястных суставов — задержка темпов окостенения, выявляется после 3–4 мес.

Для верификации порока развития щитовидной железы проводят УЗИ.

В раннем детском возрасте дифференциальную диагностику следует проводить с рахитом, синдромом Дауна, родовой травмой, желтухой различного генеза, анемиями. У более старших детей необходимо исключать заболевания, сопровождающиеся задержкой роста (хондродисплазии, гипопизарный нанизм), мукополисахаридоз, болезнь Гиршпрунга, врождённую дисплазию тазобедренных суставов, пороки сердца.

Основной метод лечения — пожизненная заместительная терапия тиреоидными препаратами с регулярным контролем дозы. Препарат выбора — синтетический левотироксин натрия (депонируется и превращается в активный Т3). После однократного утреннего приёма левотироксина натрия физиологический уровень его сохраняется в течение суток. Подбор оптимальной дозы строго индивидуален и зависит от степени тиреоидной недостаточности. Начальная доза составляет 10–15 мкг в сутки. В последующем дозу еженедельно увеличивают до необходимой. Показателями адекватности дозы служат отсутствие симптомов гипо- или гипертиреоза, нормальный уровень ТТГ. В комплекс лечебных мероприятий можно включать витамины.

При своевременной начатой (1-й месяц жизни) и последующей адекватной заместительной терапии под контролем уровня ТТГ в сыворотке крови прогноз для физического и умственного развития благоприятный. При запоздалой диагностике — после 4–6 месяцев жизни — прогноз сомнительный, при полноценной заместительной терапии достигаются физиологические темпы физического развития, но сохраняется отставание в формировании интеллекта.

Приводим клинический случай врожденного гипотиреоза.

Новорожденная девочка в возрасте шести дней поступила в хирургическое отделение Харьковской областной детской клинической больницы №1 из Харьковского городского перинатального центра с диагнозом: «Болезнь Гиршпрунга?, ВПС — ДМЖП, конъюгационная желтуха».

Из анамнеза известно, что ребенок родился от I беременности, протекавшей с угрозой преждевременных родов, анемии. Роды в сроке гестации 41 неделя, самостоятельные. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Масса тела 3 кг 200 г, рост 50 см, окружность головы 34 см, окружность грудной клетки 33 см.

С первых суток жизни состояние ребенка оценивалось как тяжелое за счет выраженной неврологической симптоматики синдрома угнетения ЦНС. Рефлексы периода новорожденности угнетены. Ребенок не сосал, живот вздут, стул после клизмы. На 6 день жизни новорожденный

в urgentном порядке переведен в хирургическое отделение ОДКБ№1.

В хирургическом отделении ребенок находился в течение двух суток, обследован: УЗИ головного мозга и внутренних органов, Rё-графическое исследование органов брюшной полости, диагностическая лапаротомия, биопсия нисходящего отдела ободочной кишки. Диагноз болезни Гиршпрунга снят, девочка переведена в отделение патологии новорожденных.

При поступлении в ОПН состояние ребенка тяжелое. Отмечались адинамия, затруднения при кормлении — вялое, неэффективное сосание, цианоз и приступы апноэ при кормлении, цианоз во время манипуляций по уходу, судороги. Дыхание шумное, сопящее. Лицо и туловище несколько отечны. Рот полуоткрыт. Крик тихий, голос хриплый. Тонус сгибателей снижен, рефлексы периода новорожденности угнетены. Кожные покровы желтушные, выражены сухость и мраморность кожи. Тургор тканей несколько повышен за счет отечности. В легких пуэрильное дыхание, частота дыхания 48 в мин. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, брадикардия, частота сердечных сокращений 102 уд./мин. Живот вздут, расхождение прямых мышц живота; остаток пуповины не отделился. Печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул по тубажной трубке.

Симптоматика заболевания на восьмой день жизни позволила поставить предварительный диагноз врожденного гипотиреоза (ВГ). Дифференциальный диагноз проведен с заболеваниями, сопровождающимися энцефалопатией, пролонгированной желтухой. Установлено, что скрининг на гипотиреоз в родильном доме не проведен.

Исследование содержания тиреоидных гормонов в крови подтвердило диагноз ВГ. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ) составило 29,7 мкМЕд/мл (норма 0,23–3,4 мкМЕд/мл), содержание тироксина (Т₄) — 6,74 нмоль/л (норма 10,0–23,2 нмоль/л). Ультразвуковое исследование выявило ВПС, ДМЖП в мышечной части, щитовидная железа без видимой патологии.

Ребенку назначен L-тироксин 50 мкг/сутки. В течение первой недели лечения отмечено улучшение состояния. Ребенок стал активнее, лучше сосет, начал прибавлять в весе. Повторное исследование уровня ТТГ, однако, показало, что снижение его уровня недостаточно, содержание ТТГ составило 19,7 мкМЕд/мл. Доза L-тироксина увеличена до 60 мкг/сутки. Состояние ребенка продолжало улучшаться.

На 20 день пребывания в стационаре состояние девочки внезапно ухудшилось: повысилась температура до фебрильных цифр, появились кашель, одышка, при аускультации в легких выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. На Rё-грамме обнаружены инфильтративные изменения. Диагностирована госпитальная двусторонняя полисегментарная пневмония. В течение последующих 5 дней состояние ребенка продолжало ухудшаться за счет нарастания интоксикации, развития дыхательной недостаточности. На повторной Rё-грамме выявлены очаги деструкции (буллы) в правом легком. В клиническом анализе крови — лейкоцитоз $45,3 \times 10^9$ /л, нейтрофилез со сдвигом влево, анемия. При исследовании иммунограммы отмечено снижение уровня IgG до 4,98 г/л (норма 10,3±2 г/л).

Ребенок получал антибактериальную терапию, проведена заместительная иммунотерапия Биовен-моно трехкратно. На фоне пневмонии проведено повторное исследование ТТГ, уровень его повысился и составил 22,9 мкМЕд/мл. Доза L-тироксина увеличена до 65 мкг/сутки.

В динамике наблюдения состояние ребенка постепенно улучшилось, ликвидировалась дыхательная недостаточ-

ность, симптомы интоксикации, улучшилась рентгенологическая картина легких, ликвидировались инфилтративные изменения. У ребенка отмечено улучшение аппетита, нормализовалась моторика, крик стал громким, эмоциональным, отмечалась стабильная прибавка массы тела, ликвидация желтухи, сухости кожи. Имело место снижение показателей ТТГ - 7,17 мкМЕд/мл.

Ребенок выписан домой, рекомендовано наблюдение участкового педиатра, невролога, детского эндокринолога.

Приведенные данные свидетельствуют о тяжелом течении первичного ВГ. Наслоение интеркуррентного заболевания воспалительного характера сопровождалось ухудше-

нием гормонального статуса, отмечено повышение уровня ТТГ, снижение Т4 на фоне проводимой адекватной заместительной гормональной терапии.

Выводы

1. Диагностика ВГ у новорожденного без результатов скрининга на ВГ в родильном доме представляет трудности.
2. Течение первичного ВГ у новорожденного при наслоении интеркуррентного заболевания воспалительной природы характеризуется нестабильностью, что требует мониторинга содержания в крови ТТГ и Т4 и соответствующей этому коррекции дозы левотироксина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Врожденный гипотиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, неонатальный скрининг, эффективность скрининга в Республике Северная Осетия-Алания / Ф. К. Лагуева, М. Ф. Логачев, И. С. Тебиева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2011. — Т. 90, № 4. — С. 146—149.
2. Ранняя диагностика и лечение врожденного гипотиреоза / Е. В. Большова; сост. В. Савченко // Здоров'я України. — 2012. — № 4. — С. 25.
3. Тяжка А. В. Педиатрія / А. В. Тяжка, С. А. Крамарев, В. І. Петренко. — В.: Нова Книга, 2009. — 1150 с.

Клінічне спостереження новонародженого з природженим гіпотиреозом

В.А. Клименко, Т.В. Сиренко, О.М. Плахотна, М.І. Перхун, І.В. Гребенік, Т.О. Халтуріна

Харківський національний медичний університет, Україна

Харківська обласна дитяча клінічна лікарня №1, Україна

Резюме. Наведено клінічний випадок природженого гіпотиреозу у новонародженого без скринінгу при народженні утруднена. Перебіг природженого гіпотиреозу при нашаруванні інтеркуррентного захворювання запальної природи вимагає моніторингу ТТГ, Т4, корекції терапії.

Ключові слова: новонароджений, природжений гіпотиреоз, діагностика, лікування.

Clinical observation of the newborn with congenital hypothyroidism

V.A.Klymenko, T.V.Sirenko, O.M.Plakhotnaya, M.I.Perkhun, I.V.Grebenik, T.A.Khalturina

Kharkov national medical University

Regional Children clinical Hospital №1, Kharkov.

Резюме. Наведено клінічний випадок природженого гіпотиреозу. Diagnosis of CH in the newborn is difficult without screening on CH at birth. Duration of CH therapy in case of addition the intercurrent disease of inflammatory origin requires monitoring of TSH, T4, correction of therapy.

Key words: newborn, congenital hypothyroidism, diagnosis, therapy.

Сведения об авторах:

Клименко Виктория Анатольевна — д.мед.н., доц., завкафедрой пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета.

Сиренко Татьяна Вадимовна — кюмед.н., доц. кафедры пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета.

Плахотная Ольга Николаевна — к.мед.н., доц. кафедры пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета.

Перхун Михаил Иванович — завотделения анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КУОЗ Областная детская клиническая больница №1 г. Харькова.

Гребенник Ирина Владимировна — врач отделения патологии новорожденных КУОЗ Областная детская клиническая больница №1 г. Харькова.

Халтурина Татьяна Александровна — замглаврача по лечебной работе КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1 г. Харькова»

раб. тел. (057) 338 20 69, 61051 г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А, контактный телефон — 050 75 292 65

Статья поступила в редакцию 08.09.2014 г.