

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Представлено наблюдение за двумя пациентами с врожденным гипотиреозом. Продемонстрирована важность неонатального скрининга врожденного гипотиреоза. Описаны основные принципы диагностики, терапии и диспансерного наблюдения, роль педиатров в ведении пациентов с врожденным гипотиреозом.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг, левотироксин.

A.V. VITEBSKAYA, T.V. IGAMBERDIEVA, Sechenov First Moscow State Medical University

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN PEDIATRIC PRACTICE

We present observation of two patients with congenital hypothyroidism. Importance of neonatal screening for congenital hypothyroidism is demonstrated. The main principles of diagnostics, therapy and dispensary supervision, role of pediatricians in observation of patients with congenital hypothyroidism are described.

Keywords: congenital hypothyroidism, neonatal screening, levothyroxine.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – нарушение секреции гормонов щитовидной железы (ЩЖ) – одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний желез внутренней секреции, в отсутствие своевременной диагностики и лечения приводящее к тяжелой инвалидизации [4, 5].

Частота встречаемости ВГ на территории России в среднем составляет 1 случай на 3 950 новорожденных и варьирует в зависимости от региона от 1 случая на 2 600 новорожденных (Уральский федеральный округ) до 1 на 5 400 новорожденных (Дальневосточный федеральный округ). У девочек ВГ диагностируется в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков [1, 7].

При ВГ в первую очередь отмечается задержка психомоторного развития, нарушение слуха и речи, отставание интеллектуального развития вплоть до кретинизма. Тяжесть проявлений вышеперечисленной патологии зависит от сроков начала заместительной терапии и варианта дисгенезии ЩЖ. Так как раннее выявление ВГ и своевременное начало терапии позволяют избежать задержки психомоторного развития, во многих странах мира, в т. ч. в России, проводится неонатальный скрининг на ВГ [2, 4–6].

Цель работы: продемонстрировать важность неонатального скрининга на ВГ, клиническую гетерогенность ВГ, основные принципы подбора заместительной гормональной терапии и диспансерного наблюдения пациентов с ВГ, роль педиатра в выявлении ВГ и наблюдении за подобными пациентами.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Пациентка К., 5 лет, родилась от первой физиологически протекавшей беременности у молодых здоровых родителей. Естественные роды в срок. При рождении рост 54 см, вес 3 700 г. Кровь из пятки для неонатального скри-

Таблица 1. Показатели тиреоидных гормонов на фоне заместительной терапии левотиноксином у пациентки К.

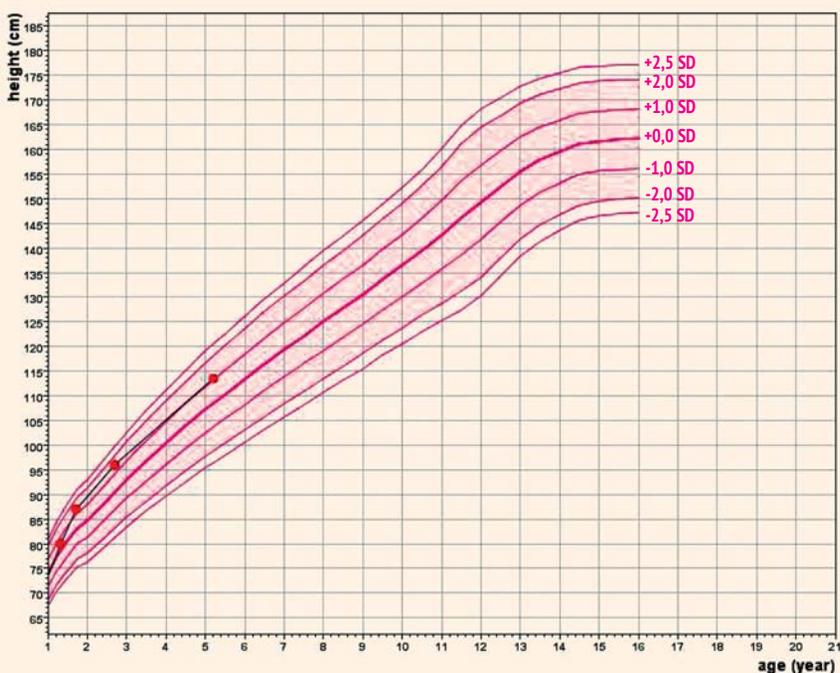
№ п/п	Возраст ребенка	ТТГ, мЕд/л	свТ4, пмоль/л	Доза левотиноксина до проведения гормонального анализа → скорректированная доза по результатам анализов, мкг
1	4 дня	164,6 (↑)*		0
2	23 дня	249,19 (↑)		0 → увеличение дозы с 6 до 31,25
3	1 месяц 9 дней	22 (↑)	14,39	(6-31,25) → 31,25
4	1 месяц 24 дня	17,8 (↑)	16,9	31,25 → 37,5
5	2 месяца 13 дней	10,5 (↑)	25,9 (↑)	37,5 → 31,25
6	4 месяца	16,7 (↑)	25,4 (↑)	31,25 → 37,5
7	6 месяцев	2,8	30,1 (↑)	37,5 → 31,25
8	10 месяцев	10,04 (↑)	26,6 (↑)	31,25 → 37,5
9	1 год	7,1 (↑)	20	37,5 → 50
10	1 год 4 месяца	4,1	28,1 (↑)	50
11	1 год 8 месяцев	24,3 (↑)	15,3	50 → 56,25
12	1 год 11 месяцев	5,6	23,1	56,25
13	2 года 1 месяц	1,8	22,4	56,25
14	2 года 8 месяцев	3,62	20,3	56,25
15	3 года 2 месяца	5,5	19,8	56,25
16	3 года 7 месяцев	3,57	21,4	56,25
17	4 года 2 месяца	7,4 (↑)	19,6	56,25 → 62,5
18	4 года 6 месяцев	2,54	21,8	62,5

* ↑ – клинически значимое повышение уровня гормона

нинга была взята на 4-й день. После роддома девочка была переведена в отделение неонатологии по поводу перинатального поражения центральной нервной системы смешанного генеза, синдрома двигательных нарушений, язвенно-некротического энтероколита. В период нахождения девочки в стационаре был получен результат неонатального скрининга – повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 164,6 мЕд/л. На 23-й день жизни проведен ретест, подтвердивший диагноз ВГ: ТТГ – 249,19 мЕд/л. На основании этого была начата заместительная терапия левотироксином с постепенным увеличением дозы до 37,5 мкг/сут. На фоне приема 37,5 мкг левотироксина отмечены симптомы тиреотоксикоза вследствие передозировки, в связи с чем в 2,5 мес. доза была уменьшена до 25 мкг/сут. В дальнейшем в течение жизни и в процессе роста пациентки проводилась неоднократная коррекция доз заместительной терапии в соответствии с уровнем ТТГ, свободных фракций тироксина (свТ4) и трийодтиронина (свТ3) (табл. 1). По росту и развитию девочка никогда не отставала от сверстников (рис. 1). Согласно данным амбулаторной карты, пациентка нечасто болеет респираторными вирусными заболеваниями, однократно перенесла ангину. Привита по возрасту, гепатит В – отказ родителей. Наследственность по эндокринным заболеваниям не отягощена.

В возрасте 2 лет и 8 мес. впервые проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) для уточнения состояния ЩЖ, однако в типичном месте железа не была обнаружена. В связи с этим было запланировано проведение сцинтиграфии с технецием (⁹⁹Tc) с целью поиска ткани ЩЖ.

Рисунок 1. График роста пациентки К.



На графике нормальный рост девочек представлен интервалом от -2,0 до +2,0 SD (standard deviation, стандартные отклонения) (интервал выделен розовым цветом). Результаты измерения роста девочки отмечены на графике красными точками: 1,4 года – 80 см, 1,8 года – 87,5 см, 2,7 года – 96,5 см, 5,2 года – 113,5 см

Рисунок 2. Сцинтиграфия щитовидной железы у пациентки К.

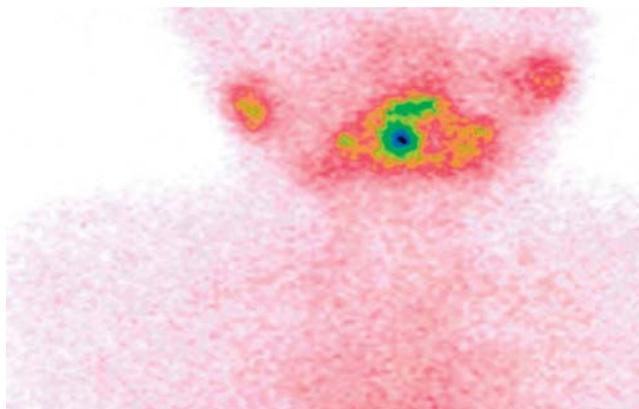


Таблица 2. Показатели тиреоидных гормонов на «чистом» фоне (отмена левотироксина на 6 нед.) у пациентки К.

Показатель	Значение	Норма
ТТГ	178 мкМЕ/мл (↑↑↑)	0,5–4,5
свТ3	2,4 пмоль/л (↓)	4,6–12,6
свТ4	7,3 пмоль/л (↓)	12–28
АТ к ТГ	менее 15 МЕ/мл	0–60
АТ к ТПО	46 МЕ/мл	0–60
Тиреоглобулин	32 нг/мл	0–55

* ↑↑↑ и ↓ – клинически значимое повышение/снижение показателя.

В возрасте 5 лет 2 мес. проведено стационарное обследование пациентки. За 6 нед. до поступления в стационар был временно прекращен прием левотироксина, что позволило провести сцинтиграфию ЩЖ (рис. 2) и гормональные исследования на «чистом» фоне (табл. 2). На момент поступления девочка имела классические симптомы, типичные для гипотиреоза, была слабой, вялой и заторможенной.

По данным УЗИ в типичном месте ЩЖ не была найдена. При проведении сцинтиграфии с ⁹⁹Tc обнаружена гипоплазированная ЩЖ, эктопированная в сублингвальную область (рис. 2).

После восстановления адекватной заместительной терапии левотироксином пациентка была проконсультирована неврологом, логопедом и оториноларингологом – выявлен астено-невротический синдром.

Клинический случай 2

Пациент И., 10 лет, родился от второй физиологически протекавшей беременности (старший брат здоров),

срочных самопроизвольных родов. При рождении вес 3 200 г, длина 52 см, закричал сразу. Образцы крови для проведения неонатального скрининга были взяты в роддоме, по результатам был выявлен ВГ. Однако при оформлении документов в роддоме место проживания было указано неправильно, что не позволило своевременно связаться с родителями ребенка и сообщить о диагнозе. В первые месяцы жизни мальчик наблюдался по месту жительства неврологом в связи с перинатальным поражением центральной нервной системы. Терапия левотироксином была начата в возрасте 3 месяцев. Несмотря на позднее начало лечения, к концу первого года задержки в развитии не отмечалось. В дальнейшем мальчик постоянно наблюдался эндокринологом, ежедневно принимал левотироксин, не менее двух раз в год проводилось гормональное исследование и при необходимости коррекция доз. В различном возрасте пациент неоднократно обращался к оториноларингологу по поводу частых респираторных инфекций, аденоидов 2–3-й степени, туботита, вазомоторного ринита. Из детских инфекций перенес ветряную оспу. Вакцинация по индивидуальному графику. С 8-летнего возраста наблюдается ревматологом по поводу суставной формы ювенильного ревматоидного артрита, на момент настоящего обследования получает терапию цитостатиками в поддерживающей дозе. Рост пациента соответствует нормальным значениям (рис. 3).

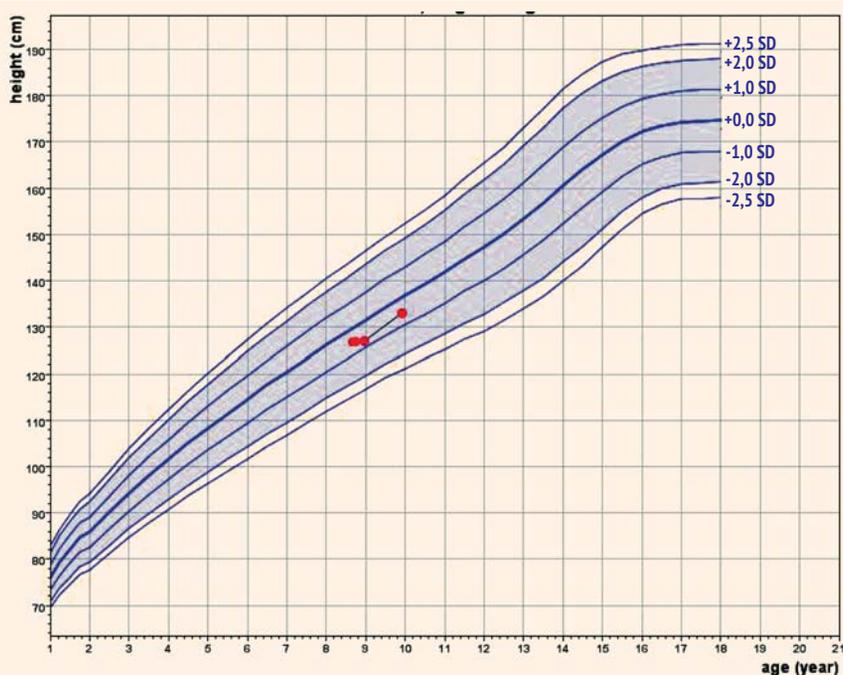
Впервые госпитализирован в детское эндокринологическое отделение в возрасте 8 лет с жалобами на тахикардию, аритмию и неожиданно «плохие» результаты гормонального исследования (ТТГ – 94,87 мкМЕ/мл (↑), свТ4 –

Таблица 3. Показатели тиреоидных гормонов на фоне адекватной заместительной гормональной терапии левотироксином у пациента И.

Показатель	Значение	Норма
ТТГ	2,6 мкМЕ/мл	0,5–4,5
свТ3	7,3 пмоль/л	4,6–12,6
свТ4	19,2 пмоль/л	12–28
АТ к ТГ	менее 15 МЕ/мл	0–100
АТ к ТПО	63 МЕ/мл	0–100
Тиреоглобулин	2 нг/мл	0–55

13,56 пмоль/л) на фоне постоянной заместительной терапии левотироксином (75 мг/сут). Мать пациента утверждала, что ребенок ежедневно бесперебойно принимает рекомендованные препараты. В связи с этим необходимо было учитывать возможность лабораторной ошибки или приема контрафактного препарата. По данным гормонального исследования, проведенного в стационаре, уровни ТТГ и Т4св были в пределах нормы (табл. 3). Кардиологическое обследование не подтвердило жалоб на аритмию и тахикардию. Мальчик был проконсультирован неврологом – диагностирован астено-невротический синдром, функциональные нарушения сна. Логопедом выявлено общее недоразвитие речи IV уровня, дисграфия, дислексия. Пациент проконсультирован оториноларингологом – нарушений слуха не выявлено. При УЗИ обнаружена гипоплазированная ЩЖ, расположенная в типичном месте.

Рисунок 3. График роста пациента И.



На графике нормальный рост мальчиков представлен интервалом от -2,0 до +2,0 SD (standard deviation, стандартные отклонения) (интервал выделен голубым цветом). Результаты измерения роста мальчика отмечены на графике красными точками: 8,7 года – 127 см, 7 лет – 127,5 см, 10 лет – 133 см

ОБСУЖДЕНИЕ

Гормоны ЩЖ участвуют в регуляции роста и дифференцировки всех клеток организма, и их недостаток при ВГ может оказывать отрицательное влияние на различные органы и системы ребенка. Наиболее тяжелыми являются дефекты развития нервной системы. При ВГ типична гипоплазия нейронов коры головного мозга, сопровождающаяся задержкой роста аксонов и дендритов, плохой миелинизацией нервных стволов, что в итоге вызывает морфофункциональные нарушения, замедление васкуляризации головного мозга [3–5, 7, 8].

При ВГ также страдает и сердечно-сосудистая система. Из-за утраты инотропного и хронотропного эффектов тиреоидных гормонов снижаются ударный объем и частота сердечных сокращений. Сопротивление перифе-

рического сосудистого русла в покое повышено, а объем циркулирующей крови снижен. Эти гемодинамические нарушения приводят к ослаблению кровоснабжения периферических тканей, что может быть причиной бледности и пониженной температуры кожных покровов [3–5, 7, 8].

В коже и подкожных тканях при ВГ наблюдается накопление гиалуроновой кислоты, что приводит к отеку. Отечные ткани мягкие, хорошо заметны вокруг глаз, на тыльной стороне кистей рук и стоп, в надключичных ямках. Из-за отека увеличивается также размер языка. Кожные раны заживают медленно. Волосы сухие, ломкие, утратившие блеск, нередко выпадают [3–5, 7, 8].

Гормоны ЩЖ участвуют в регуляции роста и дифференцировки всех клеток организма, и их недостаток при ВГ может оказывать отрицательное влияние на различные органы и системы ребенка

Костно-мышечная система также поражается при ВГ. Типично снижение скорости сокращения и расслабления мышц, что приводит к замедленным движениям и заторможенным сухожильным рефлексам. Кроме этого, страдает обмен кальция и фосфатов, т. к. при дефиците тиреоидных гормонов снижается синтез белка и продукция факторов роста. Центры оссификации появляются поздно, нарушается линейный рост трубчатых костей конечностей, что приводит к диспропорциональной карликовости. Размер головы из-за замедления зарастания родничков, напротив, велик по сравнению с туловищем. Из-за нарушения развития головок бедренной кости походка становится «утиной». Зубы чаще недоразвиты, легко поражаются кариесом [3–5, 7, 8].

Как было продемонстрировано выше, клинические проявления ВГ достаточно разнообразны и зависят от возраста. Наиболее типичными признаками заболевания в ранний постнатальный период являются: переносная беременность (более 40 нед.), большая масса тела при рождении (более 3 500 г), отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком, локализованные отеки, признаки незрелости при доношенной по сроку беременности, низкий, грубый голос при плаче, позднее отхождение мекония, плохая эпителизация пупочной ранки, затаившаяся желтуха [2, 5, 7]. Для диагностики ВГ у новорожденных была разработана шкала Апгар. При сумме баллов более 5 следует заподозрить ВГ (табл. 4) [7].

В дальнейшем, на 3–4-м мес. жизни, если не начато лечение, появляются другие клинические симптомы: сниженный аппетит, плохая прибавка массы тела, метеоризм, запоры, сухость, бледность, шелушение кожных покровов, гипотермия (холодные кисти, стопы), ломкие, сухие, тусклые волосы, мышечная гипотония. В более поздние сроки, после 5–6-го месяца жизни, на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного и физического развития ребенка, обращают на себя внимание кардиомегалия, глухость сердечных тонов, снижение артериального давления, брадикардия [2, 5, 7].

Однако все вышеперечисленные клинические проявления не являются специфическими и в большинстве случаев не могут гарантировать раннюю диагностику ВГ. Считается, что только в 5% случаев ВГ может быть заподозрен у новорожденных на основании данных клинической картины [2, 5]. В описываемых нами клинических примерах у пациентов не было явных клинических проявлений ВГ. Они родились в срок, имели обычную массу тела, хотя у девочки она превышала 3 500 г. Можно предположить, что перинатальное поражение центральной нервной системы, из-за которого пациентка К. находилась в отделении неонатологии, а пациент И. наблюдался неврологом по месту жительства, была одним из проявлений ВГ. Однако даже при таком ретроспективном анализе мы не можем выделить какие-либо специфические клинические проявления, которые позволили бы выявить ВГ.

В связи с высокой распространенностью заболевания, отсутствием явных клинических маркеров, возможностью избежать инвалидизации при раннем выявлении и назначении терапии, наличием точного лабораторного метода, позволяющего выявить ВГ, в большинстве стран мира проводится неонатальный скрининг на ВГ. В России скрининг проводится с 1992 г. [6]. За период 1993–2011 гг. было обследовано более 15 млн новорожденных и выявлено 6 000 случаев ВГ [1].

Скрининг проводится в три этапа. На первом этапе на 3–4-й день после рождения у доношенных новорожденных и на 7–14-й у недоношенных берется по 6–8 капель крови, чаще из пятки, на специальную фильтровальную бумагу. Высушенные образцы крови отсылаются в специализированную лабораторию, где на втором этапе определяется концентрация ТТГ. Уровень ТТГ у новорожденного ниже 20 мЕд/л – вариант нормы. Все образцы с ТТГ более 20 мЕд/л должны быть исследова-

Таблица 4. Шкала Апгар при подозрении на врожденный гипотиреоз [7]

Признак	Оценка, балл
Пупочная грыжа	2
Отечность	2
Позднее отхождение мекония (> 20 ч); запоры	2
Женский пол	1
Бледность; гипотермия кожных покровов	1
Макроглоссия	1
Мышечная гипотония	1
Пролонгированная желтуха (> 3 нед.)	1
Грубая сухая кожа; шелушение кожи	1
Открытый малый родничок (шире 5 мм)	1
Переносная беременность (> 40 нед.)	1
Большая масса тела при рождении (> 3 500 г)	1

ны повторно, концентрация ТТГ выше 50 мЕд/л позволяет заподозрить гипотиреоз, а выше 100 мЕд/л с высокой степенью вероятности указывают на наличие заболевания. При выявлении уровня ТТГ выше 20 мЕд/л результаты перепроверяются, телефонограммой срочно передаются в поликлинику, где реализуется третий этап неонатального скрининга [2, 5, 6].

После взятия крови детям с уровнем ТТГ выше 50 мЕд/л сразу же, не дожидаясь результатов, назначается заместительная терапия левотироксином. При получении нормальных результатов свТ4 и ТТГ терапия отменяется. Вопрос о назначении лечения детям, имеющим уровни ТТГ 20–50 мЕд/л, решается после повторного гормонального исследования. При подтверждении диагноза назначается заместительная терапия в возрастных дозах. Детям, которым лечение сразу же не было назначено, необходимы повторные осмотры с определением уровней ТТГ и свТ4 (через неделю, затем через месяц), и, если уровень ТТГ нарастает, следует назначить заместительную терапию тиреоидными препаратами с дальнейшим тщательным наблюдением за ребенком [2, 5, 6].

Нашим пациентам на первом этапе неонатального скрининга был проведен забор образцов крови. Далее, на втором этапе, в поступивших в лабораторию образцах крови был определен уровень ТТГ. У пациентки К. он составил 164,6 мЕд/л, в связи с чем при получении результата был проведен повторный забор крови и назначена терапия левотироксином. Результаты ретеста подтвердили диагноз ВГ и потребность в заместительной терапии тиреоидными гормонами, продемонстрировав нарастание уровня ТТГ. Необходимо отметить, что ВГ был выявлен, и терапия была назначена на 23-й день жизни, т. е. в соответствии с рекомендациями «не позднее первого месяца жизни» [7]. Это несколько позже, чем средние сроки начала терапии, типичные для европейских стран. Например, в Германии лечение начинают в среднем на 8–9-й день жизни, в Великобритании – на 11–15-й день [7, 9].

Из-за утраты инотропного и хронотропного эффектов тиреоидных гормонов снижаются ударный объем и частота сердечных сокращений. Сопротивление периферического сосудистого русла в покое повышено, а объем циркулирующей крови снижен

У пациента И. на первых двух этапах также была проведена работа, однако неонатальный скрининг не дал эффективного результата. Причиной тому послужила ошибка при указании адреса, по которому семья проживала после рождения мальчика. И здесь необходимо подчеркнуть роль педиатра в выявлении «потерявшихся» пациентов с ВГ. На поиски ребенка ушло время, и терапия была назначена лишь через 3 мес. после рождения. Столь позднее начало лечения не всегда позволяет полностью избежать осложнений ВГ. Однако, согласно данным амбулаторной карты, к году пациент не отставал

в развитии от сверстников. Это может быть расценено как одна из положительных характеристик эффективности терапии.

Диспансерное наблюдение за пациентами с ВГ включает в себя осмотр педиатра или детского эндокринолога каждые две недели в течение первых трех месяцев после постановки диагноза, далее на первом году жизни каждые 2–3 мес. и в дальнейшем каждые полгода. Цель подобного наблюдения – исследование уровня тиреоидных гормонов, контроль роста и психомоторного развития [7].

Лабораторное исследование уровня ТТГ и свТ4 проводится при каждом визите. Об адекватности дозы левотироксина судят по клиническому состоянию ребенка (отсутствие симптомов гипо- и гипертиреоза), уровням свТ4 и ТТГ в сыворотке, которые на фоне заместительной терапии должны соответствовать нормальным значениям. При ВГ у детей первого года жизни не всегда удается добиться нормального уровня ТТГ, в связи с чем в этот период в большей степени ориентируются на уровень свТ4. В старшем возрасте адекватность терапии оценивают по уровню ТТГ [7].

Врачебное наблюдение наших пациентов после установки диагноза осуществлялось в соответствии с описанными рекомендациями. Дети ежедневно принимали таблетки левотироксина в индивидуально подобранных дозах. Уровень тиреоидных гормонов исследовался не реже двух раз в году, по результатам анализа детским эндокринологом проводилась коррекция дозы левотироксина.

Анализ уровня тиреоидных гормонов, в зависимости от доз заместительной терапии у пациентки К. (табл. 1), демонстрирует сложность подбора идеальной дозировки и необходимость неоднократных исследований уровня тиреоидных гормонов в процессе роста ребенка.

При поступлении в стационар в возрасте 8 лет у пациента И. были жалобы на тахикардию и «плохие» результаты гормонального исследования, несмотря на заместительную терапию левотироксином. Результаты повторного гормонального исследования, проведенного в стационаре, подтвердили компенсацию ВГ, что позволило говорить о лабораторной ошибке при предыдущем исследовании. Необходимо отметить, что предъявляемые жалобы пациента на тахикардию могли быть следствием неадекватной заместительной терапии, что обусловлено инотропным влиянием тиреоидных гормонов. При обращении пациентов с ВГ с подобными жалобами следует рассматривать вопрос о внеплановом гормональном исследовании для оценки тиреоидного статуса.

Кроме перечисленных исследований, в течение первого года после выявления ВГ диспансерное наблюдение обычно включает общеклинические и биохимические исследования крови для поиска анемии и гиперхолестеринемии вследствие недостаточной компенсации гипотиреоза. Проводится ЭКГ, при некомпенсированном гипотиреозе выявляющая брадикардию и уменьшение амплитуды комплексов QRS. Эхокардиография также рекомендована на первом году жизни, особенно при поздней диа-

гностике, для выявления сопутствующих врожденных пороков развития, а также при декомпенсации гипотиреоза с целью обнаружения выпотного перикардита, снижения сократительной способности миокарда. Кроме этого, для уточнения причин отеков и поиска сопутствующей патологии может требоваться УЗИ почек, рентгенография коленных суставов и стоп [5, 7].

Оценка физического развития проводится на основании данных роста и – при необходимости – костного возраста, определяемого при рентгенографии кистей рук [5, 7]. При анализе графика роста пациентки К. (рис. 1) мы видим, что она никогда не отставала от сверстников и всегда имела хорошую скорость роста. График роста пациента И., построенный на основании измерений в течение последних двух лет, также демонстрирует хорошую динамику роста (рис. 3). Это еще одно косвенное подтверждение адекватности проводимой заместительной терапии левотироксином наших пациентов.

В связи с высокой распространенностью заболевания, отсутствием явных клинических маркеров, возможностью избежать инвалидизации при раннем выявлении и назначении терапии, наличием точного лабораторного метода, позволяющего выявить ВГ, в большинстве стран мира проводится неонатальный скрининг на ВГ

Согласно рекомендациям, на первом году жизни пациентов с ВГ наблюдают невролог, отоларинголог и окулист, а в старшем возрасте – лишь при наличии показаний. В год рекомендуется консультация сурдолога для исключения нейросенсорной тугоухости. В 4–5 лет требуется осмотр логопеда для выявления нарушения речи. При снижении интеллектуального развития пациентам может быть рекомендована консультация психолога [1, 5, 7].

На протяжении жизни пациентка К. неоднократно была осмотрена окулистом и отоларингологом. По поводу астено-невротического синдрома она с раннего возраста наблюдалась у невролога. Девочка никогда не отставала от сверстников в развитии. При консультации логопеда в возрасте 5 лет 2 мес. нарушений речи у пациентки также не было выявлено.

Пациент И. также наблюдается неврологом по поводу астено-невротического синдрома и функционального нарушения сна. Необходимо отметить, что, несмотря на начало терапии в 3 мес., он учится в обычной школе. Однако при консультации логопеда в возрасте 8 лет выявлено общее недоразвитие речи, дисграфия и дислексия, что может быть следствием относительно позднего начала заместительной терапии левотироксином и требует педагогической коррекции.

Еще одно важное направление в обследовании пациентов с ВГ – уточнение локализации и структуры ЩЖ. Первое УЗИ ЩЖ рекомендуется проводить на первом году жизни. При отсутствии ее в типичном месте после

достижения 5 лет рекомендуется проведение радиоизотопного сканирования. При изменении структуры железы при наличии показаний проводится пункционная биопсия. Еще одно возможное уточняющее исследование – определение уровня тиреоглобулина. Показатели его значительно снижены при аплазии ЩЖ и умеренно снижены при эктопии [7, 10].

У пациента И. ЩЖ обычной структуры, уменьшена в размере, расположена в типичном месте на шее, поэтому дополнительные исследования ему не проводились. У пациентки К. ЩЖ при УЗИ не была обнаружена, в связи с чем было запланировано радиоизотопное сканирование.

В соответствии с Клиническими рекомендациями [7], пациентке К. после достижения 5-летнего возраста была проведена сцинтиграфия с ⁹⁹Tc. При ВГ чаще выявляется эктопия ЩЖ (35–42%), несколько реже – агенезия (22–42%) или гипоплазия (24–36%) [1, 4]. Выявленный у пациентки К. вариант дистопии в сублингвальную область является одним из наиболее распространенных. Тяжесть гипотиреоза при этом может быть различна, т. к. часто рудиментарная эктопированная ткань ЩЖ достаточно долго сохраняет свою функцию и продуцирует тиреоидные гормоны [7, 10]. Благодаря временной отмене левотироксина при подготовке к сцинтиграфии мы смогли оценить уровень секреции тиреоидных гормонов у нашей пациентки на «чистом» фоне. Необходимо подчеркнуть, что столь длительная отмена заместительной гормональной терапии может быть опасна при ВГ у детей раннего возраста. Результаты анализов – выраженное повышение ТТГ при сниженных уровнях свТ3 и свТ4 – еще раз подтвердили наличие гипотиреоза, что было очень важно для родителей, сомневавшихся в целесообразности заместительной терапии. Так же как и определяемый уровень свТ4, нормальный уровень тиреоглобулина позволил констатировать, что гипоплазированная эктопированная ткань ЩЖ сохраняет свою функцию, а низкий уровень антитиреоидных антител свидетельствует об отсутствии аутоиммунного поражения ЩЖ (табл. 2).

У пациента И. показаний к проведению сцинтиграфии с ⁹⁹Tc, согласно Российским клиническим рекомендациям, не было, т. к. при УЗИ гипоплазированная ЩЖ определяется в типичном месте. Однако необходимо отметить, что в странах Европы, в отличие от России, сцинтиграфия ЩЖ проводится всем детям с ВГ независимо от возраста. Наряду с локализацией, размерами и особенностями структуры ЩЖ, это исследование демонстрирует активность захвата йода [7, 10].

Согласно данным литературы, в связи с особенностями патогенеза ВГ при дефектах различных генов, участвующих в регуляции формирования ЩЖ и синтеза тиреоидных гормонов на разных этапах, у детей высокая вероятность сопутствующей патологии даже при своевременно начатом лечении. Анализ сочетания клинических симптомов, в т. ч. активности захвата йода, может помочь в молекулярно-генетической диагностике ВГ (табл. 5) [10].

Таблица 5. Наиболее распространенные молекулярно-генетические причины ВГ [10]

Ген, тип наследования	Поражение ЩЖ	Сопутствующая патология
Ген тиреопероксидазы (<i>TPO</i>), аутосомно-рецессивный	Норма или зоб, нарушен захват йода в ходе теста с перхлоратом при проведении сцинтиграфии	Нет
Ген транспортера йодида натрия (<i>NIS</i>), аутосомно-рецессивный	Норма или зоб, отсутствует поглощение йода или техника при сцинтиграфии	Нет
Ген тиреоглобулина (<i>TG</i>), аутосомно-рецессивный	Зоб	Нет
<i>Thox2</i> , аутосомно-рецессивный	Норма	Транзиторный гипотиреоз у гетерозиготных пациентов
Ген пендрина (<i>SLC26A4</i>), аутосомно-рецессивный	Зоб	Нейросенсорная тугоухость
Ген тиреоидного β-рецептора (<i>TRHB</i>), аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный	Зоб	Нейросенсорная тугоухость, синдром дефицита внимания и гиперактивности, умственная отсталость
Ген ТТГ-рецептора (<i>TSHR</i>), аутосомно-рецессивный	Гипоплазия	Нет, повышенный ТТГ у гетерозиготных пациентов
<i>PAX-8</i> , аутосомно-доминантный	Гипоплазия и эктопия	Пороки развития почек
<i>FOXE1</i> , аутосомно-рецессивный	Гипоплазия	Незаращение верхнего неба, атрезия хоан, кудрявые волосы, задержка развития
<i>NKX 2.1</i> , аутосомно-доминантный	Аплазия, гипоплазия, норма	Хореоатетоз (патологические движения тела, сочетающие хорею и атетоз), патология легких, умственная отсталость, аномалии гипоталамуса

Интересно, что до 85% случаев приходится на спорадический ВГ, как у наших пациентов, и лишь 15% – на наследственный [1, 4, 5]. Учитывая отсутствие зоба, отягощенной наследственности и сопутствующей патологии в описанных клинических примерах, мы не можем предположить, дефект какого из многочисленных генов, участвующих в формировании ЩЖ и синтезе гормонов, мог стать причиной ВГ.

Несмотря на растущий интерес к молекулярно-генетической диагностике эндокринных заболеваний и активное внедрение подобных исследований, необходимо подчеркнуть, что выявление конкретной молекулярно-генетической причины ВГ никак не влияет на лечение, которое назначается пациенту с ВГ. Молекулярно-генетическая диагностика может быть полезна для уточнения причин сопутствующих заболеваний и генетического консультирования семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный гипотиреоз в случае поздней диагностики может быть причиной тяжелых необратимых нарушений развития ребенка. В продемонстрированных клини-

ческих случаях ВГ не привел к инвалидизации. Дети ничем не отличаются от сверстников, развиваются соответственно возрасту и учатся в обычных школах. Достигнуто это было благодаря выявлению ВГ при неонатальном скрининге, назначению адекватной заместительной терапии и правильному диспансерному наблюдению за пациентами.

Необходимо подчеркнуть роль педиатра в наблюдении за подобными пациентами. При выявлении высокого уровня ТТГ в ходе неонатального скрининга именно на плечи педиатра ложится ответственность за своевременное информирование родителей пациента, срочное направление на ретест и к детскому эндокринологу. В ситуации, когда ребенок не может регулярно посещать детского эндокринолога, особенно на первом году жизни, контроль физического и психомоторного развития осуществляется также педиатром. Колоссальное значение имеет контакт педиатра с родителями больного ребенка, т. к. важно убедить семью пациента в необходимости ежедневного приема заместительной гормональной терапии левотироксином. Таким образом, педиатры играют одну из ключевых ролей в ведении пациентов с ВГ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вагина Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация. 14.01.02 – эндокринология. Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2011.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтера, 2014. 528 с.
3. Наглядная эндокринология. Под ред. Б. Гринштейн, Б. Вуд. Пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 120 с.
4. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. Ч.Г.Д. Брука, Р.С. Браун. Пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.
5. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Универсум-Паблишинг, 2006. 600 с.
6. Скрининг программа ранней диагностики и лечения раннего гипотиреоза у детей, Методические рекомендации под редакцией академика РАМН И.И. Дедова. М.: МСЗН РФ, 1996. 24 с.
7. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.
8. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания щитовидной железы. Под ред. Г.М. Клоненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен. Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 392 с.
9. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 2009-214.
10. Diagnostics of endocrine dysfunction Children and Adolescents. 4th, revis ed and extended edition. Editors: MB Ranke, Tübingen, P-E Mullis, Bern. XII + 536 p., 109 fig., 80 tab., hard cover, 2011.