

*И.А. Логинова*

Транзиторный неонатальный гипотиреоз: патогенетические аспекты,  
возможности коррекции

*Белорусский государственный медицинский университет*

Статья посвящена онтогенезу щитовидной железы человека, приведены сведения о ее гипофункции в неонатальном периоде. Представлены некоторые клинические случаи транзиторного неонатального гипотиреоза.

**Ключевые слова:** транзиторный неонатальный гипотиреоз, новорожденные, тиреоидная терапия.

Проблема сохранения здоровья детей становится все более актуальной, что отчасти связано с ухудшением экологической обстановки в мире. В связи с этим вопросы диагностики и профилактики различных патологических состояний плода и новорожденного особенно заслуживают пристального внимания. Исключительная роль в эндокринном обеспечении растущего организма принадлежит тиреоидным гормонам (ТГ).

Синтез ТГ происходит в тиреоцитах, являющихся структурной единицей щитовидной железы. Тиреоциты образуют фолликулы, заполненные коллоидом, основным компонентом которого является йод – тиреоглобулин. Тиреоцит активно захватывает йод из крови, который затем окисляется до более высокой валентности, благодаря чему осуществляется биосинтез тиреоглобулина. В результате образуется активный гормон тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиронин ( $T_3$ ), депонирующиеся в полости фолликула щитовидной железы (ЩЖ). На уровне клетки биологический эффект опосредуется преимущественно благодаря  $T_3$ , который интенсивно образуется в почках, печени и других тканях из  $T_4$  под действием дейодиназ путем отщепления одного атома йода. Часть свободного йода вновь улавливается щитовидной железой и включается в гормоносинтез. Регуляция секреции и синтеза ТГ осуществляется в рамках гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы по принципу обратной связи. Тиреолиберин гипоталамуса стимулирует выработку тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), который влияет на синтез тиреоидных гормонов в ЩЖ. Таким образом, высокие концентрации ТГ подавляют продукцию ТТГ, а низкие – стимулируют [9, 12].

Как известно, собственно ЩЖ плода начинает функционировать к 10-12 неделе гестации, а до этого периода развитие плода осуществляется благодаря материнским тиреоидным гормонам, проникающим через плаценту. Истинная секреторная активность фетальной ЩЖ начинает проявляться в середине беременности, когда основные процессы органогенеза завершены. В связи с этим развитие плода на ранних этапах внутриутробной жизни напрямую зависит от уровня гормонов ЩЖ матери [9, 12].

ТГ обладают широким спектром действия: стимулируют кишечную резорбцию углеводов, способствуют глюконеогенезу, регулируют синтез гликогена и гликогенолиз, способствуют распаду жиров. Важнейшими эффек-

ами ТГ являются: **анаболический** (один из факторов контроля линейного роста, инициируемых через гормон роста); **дифференцирующий** (через синтез специфических белков и ферментов в пре- и постнатальных периодах происходит созревание нервной, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем); прессирующий **катехоламиновый** эффект. В эмбриональном периоде ТГ оказывают исключительное влияние на формирование основных структур мозга, отвечающих за моторные функции и интеллектуальные возможности человека, способствуют созреванию «улитки» слухового анализатора [9].

В условиях дефицита йода возрастает число женщин, имеющих гиперплазию ЩЖ, что является фактором риска ее гипофункции [3, 8]. Нарастание йодного дефицита во время беременности обусловлено дополнительными потерями йода за счет увеличения его почечного клиренса, связано с формированием фетоплацентарного комплекса [8, 9]. Дейодирование тиреоидных гормонов матери за счет возрастания активности дейодиназ плаценты в условиях дефицита йода является еще одним механизмом, играющим значительную роль в обеспечении плода этим микроэлементом. При йодной недостаточности нарушаются процессы дифференцировки ЩЖ и гипофизарно-тиреоидные взаимоотношения плода, что повышает вероятность прогрессирования гипотироксинемии во внутриутробном и постнатальном периодах. Тиреоидные нарушения у плода способствуют возрастанию частоты дезадаптации младенца в раннем неонатальном периоде, формированию неонатального зоба, транзиторного либо врожденного гипотиреоза [2, 4].

Согласно литературным данным, в условиях йодного дефицита подобные нарушения адаптации у новорожденных зафиксированы почти в 90% наблюдений [7,8]. Ежедневная йодная дотация беременной женщине в дозе 100 мкг, а в геохимически неблагоприятных по йоду регионах, к числу которых относится и Республика Беларусь, – 200 мкг, способствует уменьшению частоты рождения детей с неонатальной гипертиреотропиемией с 37% до 10% [8].

Одним из вариантов неонатальной тиреоидной дезадаптации является транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ). Данные литературы позволяют выделить следующие группы риска по развитию неонатального транзиторного гипотиреоза: недоношенные новорожденные, маловесные к сроку гестации, родившиеся в асфиксии, новорожденные с синдромом дыхательных расстройств, отечным синдромом, пролонгированной гипербилирубинемией, с инфекционно-воспалительной патологией; дети, родившиеся от матерей с тиреоидной патологией или патологией беременности, приводящей к хронической гипоксии плода; новорожденные в районах йододефицитной эндемии, матерям которых не проводилась йодная профилактика; недоношенные младенцы, находящиеся на искусственном вскармливании смесями, не обогащенными йодом. Клинические симптомы ТНГ у новорожденных следующие: вялость, мраморность и пастозность кожных покровов, плохой аппетит, срыгивание, метеоризм, склонность к запорам, пролонгированная желтуха, низкая 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 [14]. У недоношенных младенцев наряду с вышеперечисленными симптомами может отмечаться пролонгированный отечный синдром, угнетение ЦНС, склонность к длительно сохраняющимся дыхательным расстройствам и гипотермии, брадикардия, нарушение сердечного ритма, возможность развития сердечно-сосудистой недостаточности, пареза кишечника [7, 12, 14].

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 15-20 мМЕ/л) не так значительно, как при врожденном гипотиреозе [11, 12]. При этом у недоношенных уровень ТТГ редко превышает пороговое значение, что связано с отсутствием у них четкой преэмптичности в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа.

Установлено, что уровень физического развития 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 ТГ, также отмечается задержка темпов роста, как свидетельство недостаточной функциональной активности тиреоидной системы в период первого физиологического вытяжения [5, 6]. 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 [1, 4, 5, 6]. Это является основанием для назначения тиреоидных препаратов новорожденным с ТГ [2, 5, 15], причем важным доводом является индивидуальный неблагоприятный прогноз в отношении последующего нервно-психического развития, определяющийся по специальной прогностической таблице [1].

Предметом нашего наблюдения были 5 новорожденных детей, поступивших в инфекционное отделение новорожденных и недоношенных детей с диагнозом «неонатальная желтуха, затяжное течение».

Средний возраст матерей обследованных детей составил 26,7 лет. Настоящая беременность была первой у 3-х женщин, второй – у 2-х. Течение настоящей беременности было осложненным во всех 5-ти случаях: угроза прерывания на ранних сроках, нефропатия в третьем триместре, анемия, что указывает на факт внутриматочной гипоксии плода. Со слов матерей обследованных детей, заболеваний ЩЖ в анамнезе не имела ни одна. Хроническими заболеваниями страдали все женщины: хронический гастродуоденит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит, некалькулезный холецистит. Систематически препараты йода во время беременности не принимала ни одна из матерей, прием поливитаминных препаратов с содержанием йода в дозе 100 мкг носил

эпизодический характер.

Дети родились от срочных родов в сроке 38-41 неделя. Асфиксии при рождении не имел ни один ребенок. Средняя масса детей при рождении была 3120 граммов, рост составил 51 см. Трое младенцев имели признаки морфофункциональной незрелости. У всех обследованных детей в раннем неонатальном периоде отмечалась желтуха, выходящая за рамки физиологической: уровень общего билирубина на 3-6-ые сутки составлял 228-340 мкмоль/л, дети получали инфузионную и фототерапию. Из родильных домов младенцы выписывались на амбулаторный этап на 7-12-е сутки с уровнем общего билирубина 148-195 мкмоль/л. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз был проведен у всех наблюдаемых новорожденных; при этом уровень ТТГ не превышал предельно допустимый (15 мМЕ/л) и составил в среднем 6,8 мМЕ/л. Анализ данных амбулаторного этапа ведения детей выявил визуальные проявления синдрома желтухи на 15-27-е сутки в виде второй ее волны либо сохраняющейся иктеричности. Терапия, применяемая на амбулаторном этапе, заключалась в назначении орального раствора 5% глюкозы, препарата хофитол, энтеросорбентов. Субъективно эффекта от проводимой терапии не было. Дети поступали в стационар на 20-27-е сутки жизни. Уровень общего билирубина варьировал от 125 до 370 мкмоль/л за счет непрямой фракции. Данных за холестааз (рост прямого билирубина) и печеночный цитолиз (рост трансаминаз, щелочной фосфатазы) не было. Дети хорошо набирали в массе. Данные в пользу неврологической симптоматики отсутствовали у трех младенцев, двое имели признаки синдрома угнетения ЦНС. У одного ребенка был обнаружен врожденный порок сердца по типу ДМЖП, один ребенок имел признаки открытого овального окна. Данные в пользу инфекционно-воспалительного процесса имелись у всех наблюдаемых детей: ринофарингит, бронхит, гнойный конъюнктивит. На момент поступления ни один из пациентов не имел полной эпителизации пупочной ранки. Признаки синдрома вегето-висцеральных дисфункций в виде периодических срыгиваний, метеоризма, мраморности кожных покровов были зафиксированы у всех младенцев. У одного младенца отмечалась пастозность мягких тканей. При ультразвуковом исследовании изменений паренхиматозных органов и ЩЖ обнаружено не было.

Для коррекции гипербилирубинемии применялись традиционные схемы консервативного лечения: инфузионная терапия, фототерапия, энтеросорбенты, препараты, косвенно влияющие на конъюгацию билирубина в гепатоците. На фоне проводимой терапии динамика снижения уровня билирубина была в среднем следующей: 8 мкмоль/л – у 1-го ребенка, 9 мкмоль/л – у 2-го и 3-го, 10 мкмоль/л – у 4-го и 5-го младенцев. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 16,5 дней. Дети были выписаны домой в возрасте 1 месяц 5 дней – 1 месяц 12 дней, при этом ни у одного пациента не была зафиксирована нормализация уровня общего билирубина, уровень которого составил 98-204 мкмоль/л.

Гормонометрия была проведена детям в возрасте 1 месяц – 1 месяц 10 дней: исследовались ТТГ и Т<sub>4</sub>св. У всех детей был зафиксирован повышенный уровень ТТГ, составивший: 9,3 мМЕ/л – у 1-го ребенка, 7,1 – у 2-го, 7,3 – у 3-го, 6,1 – у 4-го и 5,1 мМЕ/л – у 5-го младенца. Снижения уровня свободного тироксина зафиксировано не было. Дети были выписаны на амбулаторный этап с диагнозом «Транзиторный неонатальный гипотиреоз» с рекомендациями наблюдения эндокринологом, гормонометрией в динамике, а двум пациентом была назначена корригирующая гипотиреоидное состояние терапия: L-тироксин в дозе 5 мкг/кг/сутки курсом 10 дней. Повторная гормонометрия была проведена наблюдаемым детям через месяц после первой. На фоне корригирующей терапии уровни ТТГ пришли к норме и составили 3,7 и 4,0 мМЕ/л. Участковыми педиатрами, курирующими этих детей, отмечено практически полное исчезновение иктеричности кожи уже на 4-й – 5-й день проводимой тиреоидной терапии, уровень общего билирубина в возрасте 2-х месяцев соответствовал норме. Только у одного ребенка, не получившего корригирующее лечение, уровень ТТГ снизился до нормального, двое других детей имели субнормальный уровень ТТГ (5,2 и 5,4 мМЕ/л) в возрасте 2-х месяцев; при этом уровень общего билирубина у этих детей составил 68 и 78 мкмоль/л.

#### **Выводы**

1. Умеренная гипертиреотропинемия в периоде неонатальной адаптации служит проявлением транзиторных изменений функции гипофизарно-тиреоидной системы у доношенных новорожденных.
2. Нормализация йодобеспеченности матери и плода является важной медико-социальной задачей, решение которой будет способствовать снижению частоты транзиторного неонатального гипотиреоза.
3. Во всех случаях транзиторного гипотиреоза при наличии клинических симптомов и повышении уровня ТТГ рекомендуется проводить лечение тиреоидными гормонами, предпочтительней L-тироксином.

#### **Литература**

1. Коваленко, Т. В. Пробл. эндокринологии. 2001. Т. 47. № 6. С. 23–27.
2. Логинова, И. А. Бел.мед.журнал. 2003. № 4. С. 73–76.
3. Охремук, Л. В. [и др.]. Педиатрия. 2001. № 6. С. 66–68.
4. Пинелис, В. Г., Арсеньева, В. Н., Драгунас, Т. Н. Рос. Педиатр. журнал. 2001. № 5. С. 38–41.
5. Транзиторный гипотироз новорожденных: метод. Рекомендации / А. Н. Черевко, Н. И. Курец, И. А. Логинова. Минск, 2001. 16 с.
6. Храмова, Е. Б., Суплотова Л. А., Сметанина С. А. Педиатрия. 2003. № 3. С. 10–15.
7. Широкова, В. И. [и др.]. Педиатрия. 2005. № 6. С. 68–72.
8. Щеплягина, Л. А., Нестеренко, О. С., Курмачева, Н. А. // Росс. педиатр. журнал. 2003. № 4. С. 56–58.
9. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты // под ред. проф. А. И. Кубарко, S.Ymashita. Минск – Нагасаки, 2002. 368 с.
10. Delange, F. Iodine nutrition and neonatal hypothyroidism / F.Delange //

Rev. Med. Brux. 1994. V. 15, № 6. P. 359–365.

11. Iodine nutrition in the infant. Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics / B. Beaufrere [et al.] // Arch. Pediatr. 2000. V. 7, № 1. P. 66–74.

12. Iodine, thyroid function and very low-birth-weight-infants / E. Parravicini [et al.] // Pediatrics. 1996. V. 98, № 4 (pt 1). P. 730–734.

13. Neonatal hypothyroxinaemia: effects of iodine intake and premature birth / S. Ares [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. V. 82. P. 1704–1712.

14. Neonatal transient hypothyroidism: actiological study. Italian Collaborative study on transient hypothyroidism / G. Weber [et al.] // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 1998. V. 79, № 1. P. F70–72.

15. Oden, J. Neonatal endocrinology / J. Oden, M. Bourgeois // Indian J. Pediatr. 2000. V. 67, № 3. P. 217–223.