

О.В. Большова, к.м.н., керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Гіпотиреоз: сучасні аспекти діагностики та лікування

Гіпотиреоз – синдром, що розвивається як результат патологічного зниження функціональної активності щитоподібної залози (ЩЗ). Розрізняють первинний гіпотиреоз, що виникає при ушкодженні безпосередньо ЩЗ; вторинний – порушення регуляції ЩЗ з боку гіпофіза, і третинний гіпотиреоз – порушення гіпоталамічної регуляції тиреоїдної функції.

У дітей гіпотиреоз може бути вродженим і набути. Виділяють також транзиторний гіпотиреоз. Вроджений гіпотиреоз – одне з найбільш розповсюджених захворювань ЩЗ у дитячому віці (трапляється в одного з 3-4 тис. новонароджених). У дівчаток вроджений гіпотиреоз спостерігають у 2,5-3 рази частіше, ніж у хлопчиків. А. Gibert Agullo та співавт. (2009) установили, що близько 80% дітей з уродженим гіпотиреозом – дівчатка. За даними Y.H. Gu та співавт. (2007), співвідношення дівчатка/хлопчики становило 1,25 (0,95 для всіх новонароджених у Японії). В Україні щорічно реєструють 600-700 нових випадків цього захворювання.

У близнюків уроджений гіпотиреоз трапляється втричі частіше (10,1 на 10 тис., тоді як у популяції – 3,2 на 10 тис., Італія). Вважають, що фактори ризику навколишнього середовища виступають як тригери за відповідного генетичного фону (А. Olivieri та співавт. Study Group for Congenital Hypothyroidism, 2007).

Етіологія та патогенез

Найчастіше причинами вродженого гіпотиреозу є:

- порушення морфологічного розвитку ЩЗ (повна або часткова її відсутність, ектопія);
- внутрішньоутробне пошкодження ЩЗ;
- генетично зумовлене порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів.

На цей час відомі такі вроджені порушення гормоногенезу в ЩЗ:

- відсутність здатності концентрувати йод;
- порушення органіфікації йоду (внаслідок дефектів пероксидази або системи, що генерує H_2O_2);
- порушення дейодинази йодтирозинів;
- порушення синтезу або транспорту тиреоглобуліну.

! Дефіцит йоду – одна з найголовніших причин уродженого гіпотиреозу у світі. Йод – головний елемент для синтезу тиреоїдних гормонів, присутній у ґрунті, воді та повітрі.

У родинах дітей, хворих на вроджений гіпотиреоз, вірогідно частіше зустрічаються аномалії розвитку ЩЗ (А. Adibi та співавт., 2008), що підтверджує роль генетичних факторів у виникненні дисгенезії та дизгормоногенезу ЩЗ.

Знайдено мутації (близько 20) у генах тиреоїдної пероксидази (ТПО) і тиреоглобуліну, що клінічно проявляється наявністю зоба. Відсутність активної ТПО призводить до зниження захвату йодиду тиреоцитами, порушення процесів органіфікації йодидів, що, у свою чергу, веде до зниження синтезу тиреоїдних гормонів. Такі новонароджені мають високий рівень ТПО і дуже низький рівень T_4 . D. Simm та співавт. (2009) доповіли про наявність мутацій ТПО, у тому числі й двох нових мутацій у 8 та 16 екзоні (Q446N, W873X відповідно), у 4 дітей, хворих на вроджений гіпотиреоз із зобом, з двох німецьких родин. О. Fuchs та співавт. (2008) також виявили нову мутацію гена ТПО (R314W) у дівчинки, яка мала вроджений гіпотиреоз, підвищений рівень тиреоглобуліну протягом періоду гіпертиреотропіємії.

Дефект органіфікації йодидів характеризується зниженням здатності ЩЗ зберігати йодиди, що призводить до гіпотиреозу. Мутації ТПО – часта причина дефекту органіфікації. Такі пацієнти мають первинний гіпотиреоз, який у 60-70% супроводжується зобом, головним чином багатвузловим, часто із заглибленою локалізацією. Y. Tenenbaum-Rakover та співавт. (2007) з відділу дитячої ендокринології медичного центру Ha'Emeck Medical Centre (Ізраїль) у пацієнтів з первинним гіпотиреозом виявили зоб (64%) і неврологічні порушення

(59%). Нейросенсорна глухота (18%) була присутня при поєднанні двох ТПО-мутацій. Позитивний тест із перхлоратом вказував на дефект органіфікації йодидів. У цій групі пацієнтів виявлено три мутації ТПО: G1567A (G493S), C1708T (R540X) – 90% хворих і C965T (S292F). Високий ризик розвитку багатвузлового зоба потребує тривалого нагляду за хворими з ТПО-мутаціями.

Тиреоглобулін (ТГ) – великий глікопротеїн, функціонує він як матрикс для синтезу тиреоїдних гормонів. Мутації гена ТГ призводять до виникнення вродженого гіпотиреозу із зобом і широким фенотиповим спектром. Дефекти ТГ сприяють виникненню важкого дизгормоногенезу ЩЗ, що призводить до розвитку вродженого гіпотиреозу, встановлено більше 40 мутацій людського гена ТГ. D.M. Niu та співавт. (2009) вважають, що 38% дітей і підлітків з помірним або важким дизгормоногенезом ЩЗ, які проживають на Тайвані, мають дефект ТГ. Вони виявили шість нових мутацій гена ТГ у семи пацієнтів з шести родин (с.1348delT, р.R432X (с.1351C>T), g.IVS3+2T>G, с.1712delT, р.Q1765X (с.5350C>T), с.6047delA), причому перші дві зустрічаються найчастіше. М. Caputo та співавт. (2007) винайшли дві гетерозиготні мутації р.C164Y/р.L234fsX237 та р.R277X/р.A2215D й одну гомозиготну мутацію р.R277X у гені ТГ у дітей з гіпотиреоїдним зобом.

Мутації гена ТГ асоціюються з уродженим гіпотиреозом, раком ЩЗ, аутоімунними захворюваннями. Клінічні та лабораторні критерії, що визначають дефект синтезу ТГ більшою мірою стосуються його мутацій, унаслідок яких виникають порушення внутрішньоклітинного транспорту ТГ у колоїд, ніж дефекти синтезу тиреоїдних гормонів. Деякі мутовані ТГ досягають колоїду і зумовлюють широкий спектр фенотипу, включаючи еутиреоз за адекватного надходження йоду. У деяких пацієнтів тривале лікування левотироксином не знижує високий рівень тиреотропного гормону (ТТГ), що призводить до виникнення зоба. Пренатальний, неактивний мутований ТГ не в змозі синтезувати тиреоїдні гормони і підвищує поріг гіпофізарних тиреотрофів для викиду тиреоїдних гормонів.

! Вроджений гіпотиреоз – фактор ризику розвитку раку ЩЗ й аутоімунних процесів. Необхідна молекулярно-генетична діагностика, медико-генетичне консультування, лікування in utero для запобігання важких дефектів розвитку центральної нервової системи (ЦНС) (I.G. Rubio, G. Medeiros-Neto, 2009).

V. Pardo та співавт. (2009) вважають, що за наявності достатнього надходження йоду до організму деякі пацієнти

з мутаціями ТГ-гена спроможні компенсувати порушення гормоногенезу і продукувати тиреоїдні гормони.

Дефекти транспорту йодидів можуть бути пов'язані з дефектами NIS-молекули (sodium-iodide symporter). На цей час визначено 7 мутацій NIS-гена людини. Новонароджені з мутаціями NIS-гена мають зоб, високий рівень ТТГ і низький – T_4 .

Італійські вчені L. Montanelli та співавт. (2009) з університету м. Піза обстежили 16-річну дівчину, якій був установлений діагноз уродженого гіпотиреозу при неонатальному скринінгу і яка отримувала лікування тироксином з раннього віку. У дівчинки у віці 14,5 року виник вузловий зоб і був зафіксований високий рівень ТГ (303 нг/мл при нормі <50) і дуже низький захват I^{123} ЩЗ. Було встановлено, що дівчинка є гомозиготною за новою делецією NIS-гена (1206-1211delGTCGGC), що призвело до виникнення дефекту транспорту йоду.

Вчені Болонського університету в Італії (А. Nicoletti та співавт., 2009) установили високу частоту (29%) мутації гена рилізінг-гормону ТТГ (ТТГ-РГ) у дітей і підлітків, які мають субклінічний гіпотиреоз неаутоімунного походження, що не був виявлений при неонатальному скринінгу.

Серед 35 обстежених хворих на вроджений гіпотиреоз молекулярний аналіз показав наявність мутації гена PAX8 (155G>C; R52P) в одного хворого; чотири пацієнти мали гетерозиготність заміни G>C у позиції -569; у двох установлено поліморфічні варіанти гена ТТГ-РГ (234C>A; P52T або 2181C>G; D727E); один мав нову гетерозиготну заміну 293G>A; S98N в гені NKX2.5 (Н.Е. Ramos та співавт., 2009).

Z.F. Yuan та співавт. (2007) виявили наявність у хворих з уродженим гіпотиреозом поліморфізму в екзоні 10 нуклеотиду 2181 (GAC→GAG) та в екзоні 7 нуклеотиду 561 (AAT→AAC) гена ТТГ-РГ, що може призводити до часткової або повної нечутливості ТТГ і до дисфункції ланки ТТГ↔ТТГ-РГ↔αАМФ. Залежно від ступеня порушення функції ТТГ-РГ, пацієнти мають прояви від субклінічного до суворого клінічного гіпотиреозу.

Мутація гена DEHAL1 призводить до дефіциту йодтирозин-дейодинази у дітей. Цей дефект викликає гіпотиреоз із наявністю зоба великих розмірів, який виявляють у дитинстві або підлітковому віці. Оскільки новонароджені з дефектом DEHAL1 при народженні мають нормальну тиреоїдну функцію, їх часто не виявляють при проведенні неонатального скринінгу (J.C. Moreno та співавт., 2008).

М. Tonacchera, А. Pinchera, Р. Vitti та співавт. (2009) виявили часткове порушення органіфікації йоду внаслідок двох нових мутацій DUOX2-гена у дитини з уродженим гіпотиреозом і нормальними розмірами ЩЗ.



О.В. Большова

! Порушення синтезу тиреоїдних гормонів призводить до підвищення секреції ТТГ у гіпофізі та збільшення ЩЗ. Дизгормоногенетичний зоб – генетично зумовлене збільшення ЩЗ внаслідок дефекту синтезу тиреоїдних гормонів, за якого існує велика ймовірність злоякісного переродження залози – папілярної або фолікулярної карциноми (R. Kallal та співавт., 2009). За наявності вродженого гіпотиреозу та багатвузлового зоба рекомендовано проведення тиреоїдектомії та дослідження лімфатичних вузлів.

За наявності дизгормоногенезу у хворого на вроджений гіпотиреоз навіть без збільшення ЩЗ може виникнути папілярна карцинома. Так, R. Drut і А. Moreno (2009) спостерігали за 5-річним хлопчиком з уродженим гіпотиреозом і дизгормоногенезом, у якого на тлі адекватної терапії з'явився вузол у ЩЗ. Проведення біопсії і гістологічне дослідження підтвердили наявність папілярної карциноми.

Особлива форма дефекту перетворення неорганічного йоду на органічний – синдром Пендред, який характеризується збільшенням ЩЗ, глухотою (або недочуванням), розладами вестибулярної функції. Синдром уперше описаний британським ученим Vaughan Pendred у 1896 р., спостерігають його у 7-10 випадках на 100 тис. населення, успадкування відбувається за аутосомно-рецесивним типом. Установлено, що за розвиток синдрому Пендред відповідає PDS-ген з локалізацією в 7q31 регіоні (описано близько 30 мутацій). Продуктом цього гена є гідрофобний трансмембранний білок – пендрин, який локалізується в апікальній частині мембрани тиреоциту і бере участь у натрійнезалежному транспорті хлоридів, йодиду та бікарбонатів.

G. Vogsk та співавт. (2009, Інститут генетики людини, Німеччина) доповіли про рідкісний випадок поєднання в одній особі двох генетичних синдромів у супроводі зобу і порушень слуху. Вони обстежили двох сестер, у старшої був високий рівень ТТГ, який виявили під час неонатального скринінгу і який проявився у формі субклінічного гіпотиреозу, зоб (з дитинства), двобічна прогресуюча нейросенсорна глухота зі збільшенням вестибулярних акведуків. На підставі цього встановлено діагноз синдрому Пендред. У молодшої сестри спостерігали вроджений зоб, високу концентрацію вільних T_3 і T_4 з непригніченим рівнем ТТГ, синусову тахікардію, двобічну прогресуючу нейросенсорну глухоту зі збільшенням вестибулярних акведуків – ймовірно присутня резистентність до тиреоїдних гормонів, за якої, однак, не характерна наявність патології внутрішнього вуха. За допомогою молекулярно-генетичного обстеження встановили, що старша сестра мала синдром Пендред, а молодша поряд із синдромом Пендред (внаслідок складної гетерозиготної мутації SLC26A4) мала ще синдром резистентності до тиреоїдних гормонів унаслідок гетерозиготної мутації THRБ de novo.

Продовження на стор. 54.

О.В. Большова, к.м.н., керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Гіпотиреоз: сучасні аспекти діагностики та лікування

Продовження. Початок на стор. 53.

Клінічний діагноз синдрому Пендреді базується на лабораторних і ультразвукових ознаках дизгормоногенезу (високий рівень ТТГ, низьке співвідношення загального Т₄ до вільного Т₄, наявність зоба або нормального об'єму ЩЗ) у поєднанні з нейросенсорною глухотою. Ураження ЩЗ спостерігають у 80% хворих, проявляється воно еутиреоїдним або гіпотиреоїдним зобом, який рідко виявляють при народженні (його можна діагностувати під час неонатального скринінгу). К. Banghova та співавт. (2008) при обстеженні 236 дітей, у яких гіпотиреоз розвинувся в дитинстві, виявили 9 дітей з ознаками синдрому Пендреді — у 4 із них підтверджено наявність мутації SLC26A4, у 5 ці ознаки були розцінені як фенокопія синдрому. Автори вважають, що необхідно обов'язково проводити молекулярно-генетичне обстеження, оскільки існує багато фенокопій синдрому. З ендокринологічної точки зору генетичне тестування має сенс тільки у дітей з уродженим гіпотиреозом унаслідок дизгормоногенезу в асоціації з важкою нейросенсорною глухотою.

Дифузний зоб зазвичай виникає у період статевого розвитку (іноді у ранньому дитинстві). З народження діти мають двобічну сенсорну глухоту, зумовлену недостатнім розвитком вушної раковини (дефект Mondini), інколи — розумову відсталість. У дорослому віці у них може виникати вузловий зоб.

! Досить рідко гіпотиреоз зумовлений резистентністю тканин до тиреоїдних гормонів, що може успадковуватись як за аутосомно-рецесивного, так і за аутосомно-домінантного типу. Рівні ТТГ і тиреоїдних гормонів не змінюються, що робить неможливим проведення неонатального скринінгу. Головною причиною цього виду гіпотиреозу є дефект рецептора до тиреоїдних гормонів (TR-B).

Гіпертиреоз у матері підвищує ризик виникнення патології ЩЗ у дитини. За даними Р. Rapendieck та співавт. (2009), з 14 дітей, які народилися від матерів з лікованим первинним гіпотиреозом, 11 мали транзиторний гіпотиреоз, а троє потребували лікування; п'ятеро дітей народилися від матерів з неконтрольованим гіпертиреозом і мали центральний гіпотиреоз, який виявили під час спостереження (9-28 днів). Усі діти отримали лікування тироксинам, їх стан нормалізувався до 8-місячного віку. Це свідчить про необхідність ретельного нагляду за немовлятами, які народилися від матерів з патологією ЩЗ.

Р. Burns та співавт. (2008) підтвердили взаємозв'язок між функцією ЩЗ плода та зниженням надходження йоду до материнського організму. Висока (більш ніж 3%) частота рівня ТТГ > 5,0 мОД/л у крові новонароджених у популяції може свідчити про наявність суворого йодного дефіциту в матері та дитини. Важкість неврологічних дефектів плода внаслідок дефіциту йоду в матері корелює зі ступенем дефіциту в неї Т₄. Запобігти неврологічним порушенням у таких випадках можна корекцією дефіциту Т₄ у матері до середини гестаційного періоду. Епідеміологічні дослідження кретинізму підтверджують, що тиреоїдні гормони матері важливі й необхідні для раннього неврологічного розвитку плода (G.R. Williams, 2008). Сьогодні зрозуміло, що тиреоїдні

гормони необхідні як для фетального й постнатального нервового розвитку, так і для регуляції нейрофізіологічних функцій у дорослих і дітей.

Можливі причини розвитку набутого гіпотиреозу у дітей такі: хірургічне втручання на ЩЗ (повне або часткове її видалення); безконтрольне застосування протягом тривалого часу тиреостатичних препаратів або препаратів неорганічного йоду; запальні процеси й аутоімунні порушення в ЩЗ; недостатнє надходження в організм дитини різних мікроелементів, передусім йоду, з водою і продуктами харчування. Гіпотиреоз може бути наслідком впливу на ЩЗ радіоактивного йоду.

В основі патогенезу всіх форм гіпотиреозу лежить різке зниження рівня тиреоїдних гормонів, що призводить до розвитку дисметаболических порушень, зниження швидкості окисно-відновних процесів, активності ферментативних систем, підвищення трасмембранної клітинної проникливості, накопичення недоокислених продуктів обміну. Дефіцит тиреоїдних гормонів порушує процеси росту та диференціації всіх тканин та систем організму.

У першу чергу дефіцит тиреоїдних гормонів впливає на центральну нервову систему (ЦНС), порушуючи мієлінізацію нервових волокон, знижуючи накопичення ліпідів і глікопротеїдів у нервовій тканині, що призводить до незворотних морфофункціональних змін у мембранах нейронів і провідних шляхів мозку.

! Мозок, що розвивається, дуже чутливий до недостатці тироксину, особливо у перші місяці життя дитини. Тому дефіцит тиреоїдних гормонів гальмує його дозрівання і призводить до незворотної затримки психічного розвитку дитини.

Клінічна картина

За клінічною картиною виділяють легку, середньоважку та важку (мікседема) форму гіпотиреозу. Уперше мікседему у дитини описав Fagga у 1880 р., а в подальшому при цьому стані виявили атирофію ЩЗ. В основу поняття «мікседема» покладено муцинозні зміни шкіри і підшкірної основи («слизовий набряк»).

Клінічні прояви гіпотиреозу у дітей залежать від віку, коли виникла недостатність функції ЩЗ, ступеня тиреоїдної недостатності та тривалості захворювання.

! На відміну від дорослих, у дітей на перший план виходить затримка фізичного, розумового і статевого розвитку. Вроджений гіпотиреоз проявляється в перші дні та місяці життя дитини.

Запідозрити гіпотиреоз у новонароджених варто за таких умов: переносна вагітність (понад 42 тижні), маса тіла під час народження більша 4 кг, набряклість, ослаблення акту смокання, здуття живота, схильність до закріпів, пупкова грижа, пізні відпадання пупкового канатика, затяжна жовтяниця (5-6 міс). Дитина надто спокійна, сонлива, рідко кричить, тембр її голосу низький. Шкіра суха, стопи і кисті холодні, язик не вміщується в роті. Часто спостерігають різні респіраторні симптоми (шумне дихання, що нагадує стридор, утруднення носового дихання, схильність до респіраторних захворювань, напади ціанозу, можливий також типовий дихальний дистрес-синдром). У таких дітей визначають уповільнену реакцію на больові подразники, гіпоестезію, тривалу гіпертонію м'язів, симптом Керніга.

I.L. Pezzuti та співавт. (2009) при проведенні неонатального скринінгу за 6 років виявили 443 таких новонароджених (55,8% дівчаток), 95% їх обстежили повторно через 60 днів після народження. За нормальні вважали показники ТТГ 0,3-5,0 мОД/мл і вільного Т₄ 0,8-1,8 нг/дл. Основними клінічними ознаками були: пупкова грижа (51%), збільшення переднього тім'ячка (50,3%), відкрите заднє тім'ячко (47,2%). Гіпотонія, збільшений язик і проблеми з харчуванням найчастіше асоціювалися з важкими біохімічними формами захворювання. Затримка кісткового віку мала місце у 32,1% дітей уже під час постановки діагнозу. Медіана ТТГ і вільного Т₄ у сироватці крові становила 120 мОД/мл і 0,62 нг/дл відповідно. У середньому лікування починалося на 28-й день життя. Характерні симптоми ураження ЦНС проявлялися у вигляді сповільнення психічного розвитку, загальмованості, затримки розвитку мозку.

Якщо захворювання залишається нерозпізнаним, то через 5-6 місяців виявляють класичну картину гіпотиреозу: затримку психофізичного розвитку, функціональні зміни майже всіх внутрішніх органів, трофічні зміни шкіри та її придатків. Важливим симптомом є порушення терміну і порядку прорізування зубів (як молочних, так і постійних). Закриття великого тім'ячка затримується до 8-10-місячного віку. Ходити діти починають пізно. Згодом спостерігається відставання в рості, при цьому пропорції скелета залишаються інфантильними і наближаються до хондродистрофічних. Порушується розвиток лицьового скелета — перенісся широке, плоске, ніс короткий, очні ямки широко розставлені. Унаслідок нестачі тироксину, що впливає на скостеніння хряща, затримується поява ядер скостеніння скелета. Кістковий вік дитини різко відстає від паспортного. Для тиреоїдного нанізму характерним є те, що осифікація починається з численних неправильних фокусів, розкиданих по всій зоні зміненого хряща. Виражений слизовий набряк — постійний клінічний симптом гіпотиреозу. Унаслідок затримки води в організмі дитина має надлишкову масу тіла. Шкіра суха, бліда, лущиться, з жовтим відтінком. Чоло та повіки набряклі, нависають, очні щілини вузькі, риси обличчя згладжені. Язик набряклий, не вміщується в роті. У надключичній ділянці, на тильному боці стоп і кистей утворюються підвищення у вигляді подушечок.

Основною причиною розвитку слизового набряку є порушення обміну глікопротеїдів, вуглеводні компоненти яких виявлені в набряковій речовині — муцині. Муцини виявляють і в інтерстиціальній тканині серця, м'язів, у нервовій системі, шкірі.

Волосся стає сухим, ламким, рідким. Потовідлення різко знижене. Частими симптомами гіпотиреозу є зміни функціонального стану скелетних м'язів (діти швидко втомлюються, стають млявими). З'являється м'язова гіпотонія, характерною є постава з вираженим поперековим лордозом, сідницями, що виступають.

Порушується функція печінки (процес утворення вітаміну А з каротину, виділення білірубину та ін.), знижується рухова активність кишок, що призводить до стійких закріпів і метеоризму.

Відзначається виражена брадикардія, кардіомегалія, глухість серцевих тонів, зниження артеріального тиску. Порушується скоротлива функція міокарда за типом гіподинамії. Новонароджені з уродженим гіпотиреозом страждають від правосторонньої субклінічної шлуночкової діастолічної чи систолічної недостатності. Рання замісна терапія левотироксинам нормалізує ці порушення (S. Mao та співавт., 2007).

Знижується фільтраційна та секреторна здатність нирок.

Вроджений гіпотиреоз може стати причиною розвитку в новонародженого респіраторного дистрес-синдрому (A. Shepou та співавт., 2009), центрального апное сну (G. Teran-Perez та співавт., 2009). Ці порушення пов'язують з процесами дозрівання головного мозку, які, у свою чергу, пов'язані з тиреоїдними гормонами. На тлі лікування левотироксинам стан новонародженого поступово нормалізується.

У крові виявляють анемію (найчастіше залізодефіцитну) й еозинофілію.

Виявляється гіпоплазія та дисфункція статевих залоз, затримка статевого розвитку.

Під час рентгенографії у 50% дітей діагностують брахіцефалію, гіпоплазію додаткових порожнин носа, пальцеві вдавнення, у 72% — гіперкальціфікацію основи черепа. Ознаки підвищення внутрішньочерепного тиску виявляють переважно у випадку вторинного гіпотиреозу. При вродженому гіпотиреозі череп збільшений, кістки його потовщені.

Діти відстають у психічному розвитку від однолітків, загальмовані, пізно починають сидіти, зводяться на ноги, ходити, говорити, не цікавляться іграшками, відстають у навчанні, їм важко контактувати з незнайомими людьми.

M.C. Chao та співавт. (2009), вивчаючи 47 родин, у яких були діти, хворі на вроджений гіпотиреоз у віці 3-12 років, встановили, що при рано розпочатому лікуванні майже всі діти мали достатній розумовий рівень, однак третина з них мала значні емоційно-поведінкові проблеми. Успіхи в навчанні все ж залишаються помірно затриманими, незважаючи на рано розпочате лікування (S. Norflieg та співавт., 2009).

! A. Dimitropoulos та співавт. (2009) показали, що діти з атиреозом із сімей з низьким соціально-економічним статусом мають вірогідно нижчі показники IQ навіть у разі рано розпочатого лікування (на 5-18-й день) високими дозами тироксину (9,9-23,6 мкг/кг на добу).

Y.H. Gu та співавт. (2009) установили, що у дітей, хворих на первинний вроджений гіпотиреоз, значно частіше, ніж у здоровій популяції, трапляються екстра-тиреоїдні вроджені вади розвитку (14,6%) — у хлопчиків це переважно вади уrogenітальної системи, у дівчаток вади серцево-судинної та нервової системи. M.J. Kempers та співавт. (2009) виявили наявність великих вроджених вад у 33,1% хворих на вроджений гіпотиреоз та у 37,2% хворих, які мають дистопічну ЩЗ (у популяції — 21,8%, p<0,001); наявність однієї або декількох малих вроджених вад — у 96,3% хворих на вроджений гіпотиреоз.

Описано випадки поєднання вродженого гіпотиреозу й аномалій головного мозку. Так, T. Tajima та співавт. (2007) доповіли про випадок вродженого гіпотиреозу (виявлено під час скринінгу на 5-й день життя, рівень ТТГ — 15,5 мОД/мл при нормі 0,54-10,0 мОД/мл), за якого, незважаючи на своєчасне й адекватне лікування, відбувалася важка затримка розумового розвитку, а у віці трьох років виникла виражена гіпотонія та хитання під час ходьби. При проведенні неонатального скринінгу виявлено виражену атрофію мозочка.

За даними вчених з Пакистану (B.A. Malik, M.A. Butt, 2008), де проблема ранньої діагностики вродженого гіпотиреозу залишається актуальною, серед 100 дітей віком 1-12 років, у 42% яких захворювання діагностували в 1-5-річному віці і тільки в 14% до 3-місячного віку, 66% мали розумову відсталість, 51% — закрепи, 37% — загальмованість, 65% — pallor, 61% — низький зріст, 53% — грубі риси обличчя, 46% — широке переднє тім'ячко і 42% — порушення з боку шкіри.

У Нідерландах під час проведення неонатального скринінгу виявили дітей, хворих на гіпотиреоз центрального генезу, які мали множинні дефекти гіпофізарної функції. У 50% обстежених хворих отримано патологічні результати тесту з кортиколіберіном – зниження викиду кортизолу та підвищення викиду адренокортикотропного гормону (АКТГ) або різко знижену екскрецію кортизолу з сечею (D.A. van Tijn та співавт., 2008).

Нестача тиреоїдних гормонів протягом пренатального розвитку і перших п'яти років життя залежно від важкості їх дефіциту призводить до низки нейрофізіологічних порушень. У випадках вродженого гіпотиреозу центрального походження більшість пацієнтів має множинну гормональну недостатність. Це потребує додаткової уваги до постнатального розвитку центральної нервової системи, особливо нейроглікопенії внаслідок дефіциту АКТГ і кортизолу з або без дефіциту соматотропного гормону (СТГ) (D.A. van Tijn та співавт., 2008).

У дітей, хворих на вроджений гіпотиреоз, мінеральна щільність кісток значно нижча норми (A. Ade Demartini та співавт., 2007).

Гіпотиреоз у новонароджених може бути постійним або транзиторним, що виникає внаслідок прийому йоду або анти-тиреоїдних препаратів вагітною матір'ю; проникнення крізь плаценту материнських антитіл, які блокують рецептори ТТГ плода при аутоімунному тиреоїдиті; недоношеності дитини та дефіциту йоду. Нетривале порушення адаптації гіпофізарно-тиреоїдної системи в новонароджених у постнатальний період, що виявляється клінічними і біохімічними ознаками гіпотиреоїдного стану, розглядається як неонатальний транзиторний гіпотиреоз. Клінічні ознаки транзиторного гіпотиреозу неспецифічні – мармуровість, пастозність шкірних покривів, в'ялість, поганий апетит, зригування, схильність до закрелів, тривала жовтяниця, м'язова гіпотонія, анемія. Під час гормонального дослідження виявляють зниження T_4 і/або T_3 . Підвищення рівня ТТГ спостерігається не завжди і воно не таке значне, як при вродженому гіпотиреозі. При цьому рівні T_4 та ТТГ у пуповинній крові нормальні. Поширення транзиторного гіпотиреозу в новонароджених коливається від 1% до 14%. A. Ordoookhapi та співавт. (2007) установили наявність транзиторного гіпотиреозу в 6 із 35 067 новонароджених в Ірані (1:5845 новонароджених). Найчастіше транзиторний гіпотиреоз трапляється в районах, ендемічних за нестачею йоду. Описано випадки виникнення транзиторного гіпотиреозу внаслідок застосування аміодарону (антиаритмічний засіб, який містить 37% йоду та проникає через фетоплацентарний бар'єр) у матері під час вагітності (С.С. Pavan-Senn та співавт., 2008). При цьому в новонароджених можна спостерігати дуже високі показники рівня ТТГ. Лікування тироксином починається в перші дні життя в дозі 50 мкг на добу. Під впливом левотироксину нормалізуються показники ТТГ, а лікування припиняють протягом перших 12-16 місяців життя. Дитина зберігає нормальні показники фізичного та психічного розвитку.

! Наявність вродженого зобу та підвищення захвату йоду у новонародженого може бути проявом дизгормоногенезу (постійної форми гіпотиреозу). Надлишкове надходження йоду в організм матері протягом вагітності може імітувати деякі форми дизгормоногенезу, тому правильно проведена диференціальна діагностика запобігає пожиттєвому призначенню тироксину хворим із транзиторними порушеннями (J. de Vasconcellos Thomas, P.F. Collett-Solberg, 2009).

Майже в усіх пацієнтів з транзиторним підвищенням ТТГ припиняють лікування

протягом першого року життя (A. Zung та співавт., 2009).

! Транзиторний гіпотиреоз можна лікувати короткими курсами замісних доз тироксину або навіть зовсім не лікувати, тоді як вроджений гіпотиреоз потребує пожиттєвого замісного лікування тироксином, тому для визначення терапевтичної стратегії головним є встановлення етіології захворювання.

Діагностика

Діагностика первинного гіпотиреозу включає установлення діагнозу, визначення рівня ураження й уточнення причин захворювання.

Крім типових клінічних проявів гіпотиреозу (затримка росту та психічного розвитку, набряки, збільшення маси тіла, сонливість, зниження тембру голосу, пізні прорізування зубів, зниження сухожильних рефлексів, холодні кінцівки, запори, брадикардія, кардіомегалія, зниження наповнення пульсу, стридорозне дихання та ін.), характерним є підвищення рівня ТТГ у крові та зниження рівня вільного тироксину (табл. 1). Визначення рівня загального трийодтироніну є нецільовим.

Стан	Показники функції ЩЗ					
	Первинне обстеження		Верифікація діагнозу			
	Загальний T_4	ТТГ	Вільний T_4	Загальний T_4	Індекс зв'язування тиреоїдних гормонів	ТТГ
Первинний гіпотиреоз	↓	↑	↓	↓	↓ або N	↑
Компенсований первинний гіпотиреоз	↓ або N	↑	N	N	N	↑
Транзиторний первинний гіпотиреоз	↓	↑	N	N	N	N
Вторинний гіпотиреоз	↓	↓↓	↓	↓	↓ або N	↓ або N
Дефіцит тироксина зв'язуючого глобуліну	↓	N	N	↓	↑	N

Примітка: N – норма, ↑ – підвищення, ↓ – зниження, ↓↓ – значне зниження (нижче порогу чутливості методу).

Під час лабораторного обстеження виявляють залізодефіцитну анемію, відносний лімфоцитоз, підвищення ШОЕ і рівня холестерину, зниження активності лужної фосфатази.

При вторинному і третинному гіпотиреозі рівень ТТГ і тиреоїдних гормонів знижений. Для діагностики вторинного і третинного гіпотиреозу проводять пробу з тироліберіном (100 мкг в/в). При первинному гіпотиреозі відбувається гіперергічна реакція на тироліберин, при вторинному – зменшення виділення ТТГ, при третинному – реакція на тироліберин збережена, але уповільнена.

Описано випадки асоціації вродженого гіпотиреозу з ізолюванням дефіцитом АКТГ (M.J. Hannon, D.J. O'Halloran, 2008).

Як допоміжні методи діагностики застосовують ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ (визначення локалізації й об'єму ЩЗ); ЕКГ (брадикардія, зниження амплітуди зубців R, P і комплексу QRS, негативний зубець T); ЕЕГ (патологічні уповільнені хвилі та недостатнє вираження альфа-ритму). На рентгенограми кістек визначають затримку появи ядер окостеніння, їх асиметрію, епіфізарний дизгенез. Радіоізотопне сканування (з Tc^{99} або з I^{123}) допомагає виявити ектопічно розташовану ЩЗ.

УЗД є важливим для визначення ектопічної та нормально розташованої ЩЗ, що, у свою чергу, визначає початкову дозу левотироксину (Ogawa та співавт., 2008).

M. Tamam та співавт. (2009) золотим стандартом етіологічної діагностики ектопічної ЩЗ вважають тиреоїдну скінтиграфію. Однак радіонуклідні методи та кольорову доплер-сонографію треба використовувати разом, причому при виявленні

ектопічної ЩЗ чутливість кольорової доплер-сонографії становить 80%.

D. Tiosano та співавт. (2007) запропонували тест стимуляції тиреоїдної тканини рекомбінантним ТТГ (рТТГ) у хворих, які знаходяться на замісній терапії тироксином. Щоб не відмінити лікування левотироксином на тривалий час і підтвердити діагноз вродженого гіпотиреозу, хворому вводять 0,6 мг/м² рТТГ внутрішньом'язово протягом двох днів. У пацієнтів з нормальними ТТГ-рецепторами рівень вільного T_4 вірогідно знижується після першої та другої ін'єкції.

Диференціальна діагностика

У період новонародженості вроджений гіпотиреоз диференціюють з хворобою Дауна (дослідження каріотипу), рахітом, фенілкетонурією, жовтяницею різного походження.

У дітей старшого віку диференціальну діагностику проводять з захворюваннями, що супроводжуються затримкою росту (гіпофізарний нанізм, хондродистрофія, дизгенезія статевих залоз, хвороба Пертеса, деформуючий остеохондрит).

За наявності виражених набряків необхідно виключити хворобу нирок, вроджену ваду серця, ревматизм.

тижнів зменшується об'єм м'язів, дитина стає більш рухливою.

Основні принципи постнатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз

Неонатальний скринінг сьогодні впроваджено у більшості економічно розвинених країн світу, проводять його для виявлення більш ніж 50 захворювань (I. Sahai, D. Marsden, 2009). Вроджений гіпотиреоз – найчастіша причина розумової відсталості, якій можна запобігти. В ідеалі універсальний скринінг проводять на 3-4-й день після народження. Перед початком лікування виявлені під час скринінгу порушення рівнів гормонів ($T_4 < 6,5$ нг/дл, ТТГ > 20 мкОД/мл) потрібно підтвердити аналізом венозної крові (з використанням відповідних референтних інтервалів).

! Новонародженим (доношеним і недоношеним) з низьким рівнем T_4 і високим ТТГ призначають левотироксин у дозі 10-15 мкг/кг на добу одразу ж після встановлення діагнозу.

Необхідно проводити постійний моніторинг рівня T_4 (він має бути вищим половини нормального рівня). Наслідки вродженого гіпотиреозу залежать від терміну початку терапії та дози тироксину; найкраща доза для немовлят віком до 2 тижнів – $> 9,5$ мкг/кг на добу (V. Jain та співавт., 2008).

У наш час скринінг новонароджених на вроджений гіпотиреоз введено у багатьох країнах світу (K.A. Pass, E.C. Neto, 2009). Поряд з цим у США розробляють і впроваджують спеціальні програми з ознайомлення батьків з головними принципами скринінгу та його значенням для раннього виявлення гіпотиреозу.

У Нью-Йорку скринінг новонароджених на вроджений гіпотиреоз почали проводити з 1978 р. Сьогодні кожна скринінгова програма в США містить визначення вродженого гіпотиреозу. У період з 1978 по 2005 рік було обстежено 7,4 млн новонароджених, установлено, що кількість дітей з уродженим гіпотиреозом в Нью-Йорку значно зростає (K.V. Harris, K.A. Pass, 2007).

У Мехіко розповсюдженість вродженого гіпотиреозу становить 4,2 на 10 тис. живих новонароджених (A. Poblano та співавт., 2009).

У Китаї з 1985 р. діє загальнонаціональна програма скринінгу вродженого гіпотиреозу та фенілкетонурії, причому кількість хворих на вроджений гіпотиреоз зростає кожен рік, особливо в західних регіонах країни. Серед 18,8 млн новонароджених у період з 1985 по 2007 рік було виявлено 9198 хворих на вроджений гіпотиреоз (1:2047) (J.Y. Zhan та співавт., 2009; Y.H. Xu та співавт., 2009).

У результаті виконання Національної скринінгової програми, розпочатої в 1994 році, у шпиталі університету Сан Пауло (Бразилія) P.K. Magalhaes та співавт. (2009) за 10 років виявили 76 новонароджених з уродженим гіпотиреозом (1:2595).

У Македонії частота вродженого гіпотиреозу становить 1:2804. Лікування в середньому починається на 13-й день життя (5-53-й день) (B. Gjirkova та співавт., 2008).

У Німеччині первинний вроджений гіпотиреоз зустрічається в одного з 4 тис. новонароджених, приблизно в 20% випадків він викликаний дефектами гормоногенезу (O. Fuchs та співавт., 2008).

Скринінгова програма у Мексиці розпочалася в 1997 р., а з 2000 р. зразки крові почали отримувати з пуповинної крові. Позитивним вважали рівень ТТГ ≥ 30 мкОД/мл у пуповинній крові та 15 мкОД/мл у капілярній крові. M.E. Rendán-Macias та співавт. (2008) з Mexican Institute of Social Security (IMSS), який обслуговує більше 40% мексиканського

Продовження на стор. 56.

О.В. Большова, к.м.н., керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Гіпотиреоз: сучасні аспекти діагностики та лікування

Продовження. Початок на стор. 53.

населення, протягом 2000-2004 рр. обстежили 2 777 292 новонароджених, серед яких у 4050 запідозрили наявність, а в 1286 (32%) підтвердили вроджений гіпотиреоз. Це становило 4,3 на 10 тис. живих новонароджених.

С. Норфег та співавт. (2009) вважають, що з початку скринінгу гіпотиреозу в Німеччині (1981 р.) різко скоротилася кількість фізичної та ментальної інвалідності внаслідок цього захворювання. При проведенні скринінгу в федеральному окрузі Гессен обстежили 99,1% дітей, які народилися у 1988-1992 рр., і встановили розповсюдженість вродженого гіпотиреозу 1:3313. У більшості випадків причиною гіпотиреозу був атиреоз (40%) і гіпоплазія ЩЗ (24%), у 8% – дизгормоногенез і в 5% – ектопія ЩЗ.

Частота вродженого гіпотиреозу в Ірані становить 2 на 1 тис. новонароджених (М. Najafi та співавт., 2008), у Коста-Риці – 1 на 3224 (С. de Cespedes та співавт., 2004), у Бразилії – 1:4795. Н.Е. Ramos та співавт. (2009) з університету Сан Пауло (Бразилія) установили, що ектопія присутня в 37% усіх випадків, дизгормоногенез у 28%, агенезія у 24%, гіпоплазія у 10% і геміагенезія у 1%.

У провінції Квебек (Канада) під час скринінгу 1 303 341 дитини виявили 424 випадки (1:3074) постійного гіпотиреозу. Серед них 306 (1:4259) мали ектопію (231) або агенезію (75) ЩЗ. Протягом 16 років спостереження захворюваність залишалася стабільною, ніяких сезонних коливань також не було.

! Скринінг дозволяє визначити наявність вродженого гіпотиреозу на ранніх етапах життя дитини та своєчасно призначити адекватну терапію тиреоїдними препаратами.

Уперше скринінг на вроджений гіпотиреоз проведено у 1973 р. у провінції Квебек, Канада (J. Dussault, С. Laberge), радіоімунологічним методом визначали концентрацію T_4 у краплині крові на фільтрувальному папері. Сьогодні у більшості країн Європи як маркер використовують рівень ТТГ у крові. При цьому вже в пологовому будинку в усіх новонароджених на 4-5-й день життя (у недоношених дітей на 7-14-й) беруть 6-8 краплин крові з п'ятки і наносять їх на спеціальний пористий фільтрувальний папір. Зразки відправляють у спеціалізовану лабораторію для визначення рівня ТТГ. Варіантом норми є рівень ТТГ до 20 мкОД/мл, якщо він вище 50 мкОД/мл – існує підозра на наявність уродженого гіпотиреозу, а ≥ 100 мкОД/мл – висока вірогідність наявності захворювання.

С. Corbetta та співавт., 2009 (Laboratory for Neonatal Screening, Buzzi Children Hospital, Мілан, Італія), установили, що у разі використання під час скринінгу смужок з межею ТТГ 10 і 12 мкОД/мл (а не 20 мкОД/мл) дозволяє виявити додаткову кількість дітей (до 45%) з уродженим гіпотиреозом, у яких помірні постійні зміни тиреоїдної функції виникають пізніше. Стверджують, що кількість дітей з уродженим гіпотиреозом насправді значно більша, ніж вважали раніше (особливо з функціональними дефектами).

М. Hashemipour та співавт. (2009) протягом 3 років у рамках неонатальної

скринінгової програми в Ісфахані (Іран) виявили 256 новонароджених з уродженим гіпотиреозом. Пацієнтів, які мали рівень ТТГ > 6 мкОД/мл, відносили до тих, які мають постійний гіпотиреоз. Отримано результати від 204 дітей – серед них у 122 (59,8%) встановлено постійний гіпотиреоз (1:748 новонароджених), у 82 – транзиторий гіпотиреоз (1:1114).

При постійному гіпотиреозі спостерігали значно вищий рівень ТТГ ($p < 0,05$), а головною причиною його виникнення був дизгормоногенез. Хворі на транзиторий гіпотиреоз мали низький рівень T_4 , що вказувало на необхідність дослідження йодного насичення організму.

В Австрії неонатальний скринінг розпочався в 1976 р. (D. Moslinger та співавт., 1997), під час нього виявляли тільки первинний гіпотиреоз; у Хорватії – в 1985 р. (V. Sarnavka та співавт., 1990).

Скринінг-програми засновані на визначенні рівня ТТГ, достатньо інформативні та мають незначну кількість хибно-негативних результатів. Так, Е. Kreisner та співавт. (2009) установили, що серед 190 новонароджених з рівнями ТТГ $> 15,0$ мкОД/мл та $< 20,0$ мкОД/мл, яких повторно обстежили через 30 днів, тільки 4 (2,1%) мали граничний або вищий рівень ТТГ. У трьох за допомогою УЗД було встановлено повну відсутність ЩЗ, а в одного – нормальну локалізацію залози і транзиторий гіпотиреоз.

Програми скринінгу і наукових досліджень вродженого гіпотиреозу впроваджуються і поширюються на Середньому Сході й у Північній Африці (D. Krotoski та співавт.; MENA NBS Steering Committee, 2009).

Головна мета неонатального скринінгу ТТГ – раннє виявлення та лікування спорадичного вродженого гіпотиреозу. Разом з тим неонатальний рівень ТТГ є одним з індикаторів виявлення йододефіцитних захворювань. Н. Tahirovic та співавт. (2009) із клінічного центру університету м. Тузла (Боснія та Герцеговина) під час обстеження 8105 новонароджених у 282 (5,5%) із них установили рівень ТТГ, вищий за 5 мкОД/мл. Потрібно відзначити, що рівень ТТГ > 5 мкОД/мл був у 6,4% дітей, які народилися за допомогою кесарева розтину (під час якого застосовували розчин йоду), і в 1,4% дітей, які народилися звичайним шляхом.

Частота вродженого гіпотиреозу в Боснії та Герцеговині становила 1:3957 новонароджених (Н. Tahirovic, А. Topanovic, 2009). За 13 років серед 87 061 новонародженого виявили 22, які мали вроджений гіпотиреоз, 13 – дисгенетичну ЩЗ, 9 – ЩЗ in situ. У групі дітей із дисгенетичною залозою рівень тиреоглобуліну був значно нижчим, рівні ТТГ і T_4 не відрізнялися.

Таблиця 2. Дози L-тироксину для лікування дітей, хворих на вроджений гіпотиреоз

Вік дитини	Доза L-тироксину, мкг на добу	Доза L-тироксину, мкг на добу
0-3 місяці	15-50	10-15
Для недоношених		8-10
3-6 місяців	25-50	8-10
6-12 місяців	50-75	6-8
1-3 роки	75-100	4-6
3-10 років	100-150	3-4
10-15 років	100-150	2-4
Понад 15 років	100-200	2-3

В останні роки запропоновано й інші методи проведення неонатального скринінгу. Так, М. Abduljabbar та співавт. (2009) надали результати 17-річного скринінгу 96 015 новонароджених, серед яких виявили 26 дітей із первинним вродженим гіпотиреозом, 6 із транзиторийним і 13 із центральним гіпотиреозом. Вміст загального тироксину визначали у пуповинній крові, за наявності низького вмісту T_4 також проводили визначення ТТГ. Цей метод скринінгу відзначався 100% чутливістю та 98% специфічністю, але мав високий (1,9%) рівень хибнопозитивних результатів.

Новонароджені з хибнопозитивним результатом після скринінгу мають високий ризик розвитку тривалого субклінічного гіпотиреозу (D. Leonard, та співавт., 2008).

Низька маса тіла при народженні завжди асоціюється зі зниженням функції ЩЗ та порушенням обміну речовин у подальшому. М. Korada та співавт. (2009) при обстеженні 1728 хлопчиків і 1662 дівчаток установили кореляцію між рівнем ТТГ і масою тіла при народженні (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (ρ) = -0,07, $p = 0,0001$) та гестаційним віком (ρ) = -0,05, $p = 0,008$). Хлопчики мали вищу медіану ТТГ, ніж дівчатка.

! Внаслідок незрілості гіпоталамо-гіпофізарної вісі у слабких недоношених новонароджених може виявлятися транзиторий гіпотироксинемія. У зв'язку з цим керівництво Американської академії педіатрії рекомендує практичні пропозиції щодо підвищеної уваги до виявлення вродженого гіпотиреозу: проводити скринінгові дослідження у таких дітей з визначенням рівня ТТГ і T_4 ; у недоношених новонароджених і тих, хто входить до групи ризику, здійснювати повне обстеження тиреоїдної функції, включаючи визначення рівня вільного T_4 і ТТГ поза скринінговими програмами при виписці з клініки або на 30-й день життя; проводити скринінгові тести навіть у здорових новонароджених, якщо наявні клінічні ознаки гіпотиреозу (А. Kugelman, А. Riskin та співавт., 2008).

У деяких випадках можна спостерігати пізній підйом (> 4 тижнів) рівня ТТГ (> 10 мкОД/мл) у крові новонароджених, це в першу чергу стосується недоношених (< 37 тижнів) дітей і народжених з низькою масою тіла (< 1500 г) (S.J. Numan та співавт., 2007). Тому діти, які поступають до відділень для недоношених, потребують моніторингу тиреоїдної функції.

Випадки вродженого гіпотиреозу, які можуть бути невиявленими

За умов проведення масового скринінгу на кожні 120 виявлених випадків вродженого гіпотиреозу припадає всього один невиявлений. Причини невиявлення вродженого гіпотиреозу можуть бути такі:

- не у всіх новонароджених вдається отримати зразки крові;
- не завжди зразки крові беруть правильно;
- помилки лабораторії (недосконалість методик, помилки персоналу, неправильна реєстрація результатів);
- відсутність належного спостереження за немовлям, у якого виявлено

підозрілі результати аналізів (перехід під нагляд іншого лікаря, зміна місця проживання).

Педіатр, який виявив дитину з клінічними ознаками гіпотиреозу, не може виключати діагноз гіпотиреозу тільки на основі результатів первинного лабораторного дослідження. При появі симптомів гіпотиреозу необхідно якомога швидше обстежити функцію ЩЗ у дитини.

Алгоритм ведення дітей, хворих на вроджений гіпотиреоз (за С. Лафранчі, 1999)

Клінічне і лабораторне обстеження (зріст, розвиток ЦНС, психічний розвиток, рівень ТТГ, загального або вільного T_4):

– Через 1 і 4 тижні після початку захворювання

– Кожні 1-2 місяці протягом першого року

– Кожні 2-3 місяці протягом другого і третього року

Мета обстеження та лікування:

• Підтримка рівня загального T_4 у сироватці у межах 10-16 мкг%

• Підтримка рівня ТТГ у сироватці < 10 мкОД/мл, не допускаючи підвищення рівня загального T_4 і розвитку тиреотоксикозу

Рентгенологічна оцінка кісткового віку:

– Щорічно

Тести на психомоторний розвиток та інтелект:

• Уперше – в 1-1,5 року

• Повторно – у 5 років, у разі необхідності – раніше

Лікування

Своєчасно розпочата терапія тиреоїдними препаратами – вирішальний фактор нормального фізичного та психічного розвитку дитини.

! Лікування вродженого гіпотиреозу тиреоїдними препаратами слід починати одразу ж після встановлення діагнозу. Найчастіше призначають L-тироксин. Єдиним препаратом L-тироксину в Україні, що не містить лактози (принципова умова для лікування пацієнтів, які не переносять лактози), є L-тироксин компанії Berlin-Chemie (Німеччина).

Добову дозу препарату хворий має приймати вранці за 30 хв до їди з невеликою кількістю рідини. Маленьким дітям L-тироксин можна давати у подрібненому вигляді. Початкова доза препарату становить 12,5-50 мкг на добу або 8-12 мкг/кг. При перерахунку на площу поверхні тіла доза препарату в новонародженого становить 150-200 мкг/м², а у дітей старшого віку – 100-150 мкг/м². У подальшому дозу препарату визначають відповідно до рівня ТТГ.

З віком дозу L-тироксину поступово зменшують, але залишають однаковою на одиницю поверхні тіла – 100 мкг/м² на добу (табл. 2).

Рівень T_4 нормалізується через 1-2 тижні, а рівень ТТГ через 3-4 тижні після початку лікування.

Адекватність лікування визначають за загальним клінічним станом дитини, динамікою росту, фізичним та психічним розвитком і процесами диференціювання скелета. Проводять контроль рівнів ТТГ та T_4 у крові.

Доза L-тироксину залежить від етіології захворювання (атиреоз, ектопія, дизгормоногенез) при початковому рівні T_4 < 30 нмоль/л. Частота корекції дози L-тироксину залежить від ступеня затримки осифікації під час постановки діагнозу (М. Delvecchio та співавт., 2007).

У. Oliviero та співавт. (2009) показали, що при неадекватній, навіть рано розпочатій терапії тироксином підвищений рівень ТТГ призводить до порушення еластичності та функціональних властивостей судин у молодих дорослих з уродженим гіпотиреозом. Слід пам'ятати, що як недостатня доза тироксину, так і його

передозування може призводити до ураження судин у дорослому віці (J. Raymond, S.H. LaFranchi, 2009).

Ранній початок терапії L-тироксином – вирішальний фактор мінімізації психомоторних порушень у дітей з уродженим гіпотиреозом (S.H. LaFranchi, 2008).

Рання діагностика й адекватне лікування призводять до повної або часткової нормалізації нейрокогнітивних функцій у дітей з уродженим гіпотиреозом. Оскільки T_4 матері повністю зникає у крові новонародженого у перші 2-3 тижні життя, існує «критичне вікно можливості» для виправлення гіпотиреозу та мінімізації ураження мозку (S.H. LaFranchi, J. Austin, 2007).

Початкова доза L-тироксину становить 10-15 мкг/кг на добу, а у важких випадках – 12-17 мкг/кг на добу, що призводить до нормалізації рівня T_4 за три дні, а рівня ТТГ за два тижні. Лабораторний моніторинг треба проводити кожні 1-2 місяці у перші 6 місяців життя та кожні 3-4 місяці до досягнення 3-річного віку, оскільки у перші 2-3 роки життя мозок, що розвивається, критично залежить від рівня тиреоїдних гормонів.

Оптимальна доза L-тироксину для лікування дітей раннього віку залишається дискусійною. Високі дози призводять до виправлення показників когнітивних функцій, але пов'язані з подальшими проблемами поведінки. J.H. Jones та співавт. (2008) вважають оптимальною початкову дозу тироксину 50 мкг на добу, яка нормалізує тиреоїдну функцію на декілька місяців раніше, ніж режим низьких доз (25 мкг на добу), без прискорення ростових показників у період від 3 місяців до 3 років.

Під впливом лікування L-тироксинем викид СТГ на тлі тесту з клонідином збільшується вдвічі, нормалізується рівень інсуліноподібного фактора росту-1.

Вважають, що збільшення росту при вродженому гіпотиреозі на тлі лікування тироксинем відбувається також завдяки нормалізації вісі ГР/ІФР-1 (A.T. Soliman та співавт., 2008).

Тривала терапія L-тироксинем у молодих дорослих з уродженим гіпотиреозом супроводжується поліпшенням діастолічної функції серця, підвищенням витривалості при фізичному навантаженні та збільшенням товщини комплексу інтима-медіа (M. Salerno та співавт., 2008).

У разі терапії L-тироксинем у середній дозі 12,0 мкг/кг (від 7,2 до 17,0), розпочатої в середньому на 7-му добу життя (4-15-та доба), відбувається нормальний інтелектуальний розвиток дитини, однак існує часткове зниження моторних функцій і ризик виникнення надлишкової маси тіла (S. Aepz та співавт., 2008). Гірші показники психомоторного розвитку мають діти з початковим рівнем ТТГ >200 мкОД/мл.

Вроджений гіпотиреоз – це одне з найбільш поширених ендокринних захворювань. В економічно розвинених країнах діагностика зазвичай відбувається під час національного неонатального скринінгу у перші 3 дні життя вимірюванням рівня ТТГ або ТТГ-РГ і загального тироксину в сухій краплі крові. Найскладнішою є діагностика гіпоталамо-гіпофізарного гіпотиреозу – при проведенні скринінгових програм не виявляють більшість таких новонароджених. У разі лабораторного підтвердження гіпотиреозу потрібно негайно провести візуалізацію ЩЗ; однак якщо не можна провести УЗД, то це не повинно стати перешкодою для призначення лікування левотироксинем. Мета лікування – запобігти розумовим порушенням і досягти адекватного фізичного розвитку. Однак, незважаючи на нормалізацію загального/вільного T_4 , у деяких хворих постійно зберігається високий рівень ТТГ (A. Gruters, H. Krude, 2007; клініка Charite, Institute for Experimental Pediatric Endocrinology, Берлін, Німеччина).

Гіпотиреоз може викликати серйозні ускладнення перебігу вагітності. Більшість вагітних пацієнок, хворих на гіпотиреоз, потребує збільшення дози L-тироксину в середньому на 20%. Перед вагітністю всі хворі з групи ризику на гіпотиреоз потребують визначення рівня ТТГ (L.V. Neto та співавт., 2007).

Майже всі вагітні жінки в нашій країні відносяться до групи ризику йододефіциту, який, як було зазначено на початку статті, є однією з провідних причин уродженого гіпотиреозу. Отже, актуальним залишається питання більш широкого проведення йодопротекції у цієї категорії жінок (наприклад, застосування препарату Йодомарин®).

При вивченні якості життя молодих дорослих, яким під час неонатального скринінгу був установлений уроджений гіпотиреоз та призначена відповідна терапія (World Health Organization Quality of Life-26, WHO/QOL-26), встановлено, що середній показник якості життя був непоганий і становив $3,51 \pm 0,43$ для чоловіків, $3,59 \pm 0,42$ для жінок і не відрізнявся від показників у здорових чоловіків ($3,32 \pm 0,42$) і жінок ($3,35 \pm 0,49$) (H. Sato та співавт., 2009).

У комплекс лікувальних заходів необхідно включати: ноотропні препарати, вітаміни (у першу чергу B_1 , B_{12} , фолієву кислоту), препарати заліза, гепатопротекторні засоби (наприклад, Енерлів). Рекомендується ультрафіолетове опромінення (у зимовий період), лікувально-фізкультурний комплекс і масаж.

Діти, хворі на вроджений гіпотиреоз, мають перебувати на диспансерному обліку. Під час лікування визначають рівні ТТГ, T_4 , зріст, швидкість росту, масу тіла, окружність голови, рентгенологічний вік.

Причини неефективного лікування

- Пізно розпочате лікування.
- Недостатня початкова доза L-тироксину.

- Недостатня підтримуюча доза L-тироксину.
- Не дотримується схема лікування.

Нові напрямки в лікуванні вродженого гіпотиреозу

Новим напрямком у лікуванні гіпотиреозу у плода із зобом неаутоімунного генезу є запропоноване French Fetal Goiter Study Group (2009) інтраамніотичне введення тироксину (1-6 ін'єкцій) у дозі 200-800 мкг кожні 1-4 тижні. Побічних явищ не виявлено. Протягом вагітності розмір ЩЗ став меншим у 8 з 9 випадків, рівень ТТГ в амніотичній рідині зменшився у 6 обстежених, а в 4 став нормальним. Однак при народженні всі немовлята мали гіпотиреоз, це вказує на те, що рівень ТТГ в амніотичній рідині не відображає функції ЩЗ у плода. Ці дані підтверджують безпечність і можливість інтраамніотичного введення тироксину, однак на тлі зменшення розмірів зоба у плода не відбувається повної нормалізації функції ЩЗ при народженні – діти народжуються з гіпотиреозом. Потрібні подальші дослідження для вивчення співвідношення ризик/користь такого лікування.

A. Nanopo та співавт. (2009) з медичного центру Нью-Йоркського університету (США) також застосували антенатальне лікування зоба великого розміру у плода на 22-му тижні вагітності з уродженим гіпотиреозом унаслідок дизгормоногенезу. Левотироксин вводили кожні 7-10 днів, проводили моніторинг стану за допомогою УЗД і контроль умісту гормонів в амніотичній рідині. При народженні було відмічено зменшення розмірів ЩЗ і нормалізацію гормонального стану. Однак у 4-денному віці було встановлено діагноз уродженого гіпотиреозу та розпочато лікування тироксинем.



Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України»,
03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 1

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Диabetология. Тиреоидология. Метаболические расстройства»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Диabetология.

Тиреоидология. Метаболические расстройства»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Диabetология. Тиреоидология. Метаболические расстройства»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении

врачебной квалификации?