

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова»
Медицинский факультет
Кафедра медицинской биологии с курсом микробиологии вирусологии

Врождённый гипотиреоз

Выполнил: студент
группы М-15(1)-16 Павлов
Александр Алексеевич

Содержание

<u>Определение, классификация.....</u>	<u>3</u>
<u>Фенотип больного.....</u>	<u>9</u>
<u>Клиническое течение.....</u>	<u>10</u>
<u>Диагностика и лечение.....</u>	<u>14</u>
<u>Список литературы.....</u>	<u>20</u>

Врожденный гипотиреоз – это полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит морфофункциональная незрелость и антенатальное анатомическое повреждение щитовидной железы или гипоталамогипофизарной системы.

Формы гипотиреоза по происхождению:

- Первичная (тиреогенный) — изменения возникают непосредственно в тканях самой щитовидной железы.
- Вторичная — нарушается работа аденогипофиза, вследствие чего возникает недостаток синтеза тиреотропного гормона (ТТГ).
- Третичная — дефицит тиролиберина (гормона гипоталамуса).
Вместе с вторичной формой заболевания относится к центральным гипотиреозам.
- Периферическая — недостаточность эффекта гормонов, которая обусловлена отсутствием или дефектом рецепторов в тропных тканях или нарушением преобразования тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3).

По степени тяжести клинических проявлений:

- субклинический (повышение уровня ТТГ при нормальных значениях свободного Т4 сопровождается неспецифическими симптомами или не имеет клинических проявлений);
- манифестный (повышение уровня ТТГ при сниженных значениях свободного Т4 сопровождается характерными симптомами гипотиреоза);
- осложненный (повышение уровня ТТГ при низких значениях свободного Т4 сопровождается клинической картиной гипотиреоза и различными осложнениями: сердечной недостаточностью, полисерозитом, кретинизмом, гипотиреоидной комой, вторичной аденомой гипофиза).

В зависимости от эффективности лечения выделяют:

- компенсированный гипотиреоз – симптомы исчезают на фоне проводимого лечения, а концентрация гормонов в крови в пределах нормы;
- декомпенсированный гипотиреоз — имеются лабораторные и клинические проявления заболевания даже на фоне адекватного лечения.

По продолжительности врожденный гипотиреоз разделяют на:

- транзиторный - заболевание развивается на фоне воздействия антител матери к ТТГ ребенка. Длительность – от 7 дней до 1 месяца.
- перманентный - требует проведения пожизненной заместительной терапии.

Болезнь дебютирует еще в периоде внутриутробного развития ребенка из-за поражения щитовидной железы, в частности, недостаточности тиреотропных гормонов, прежде всего, циркулирующего тироксина. Ведущими причинами нарушения функции щитовидной железы могут быть метаболические дефекты, обусловленные генетическими нарушениями, воспалительные процессы в самой щитовидной железе, применение беременной повышенных доз тиреостатических препаратов. При дефиците продуктов щитовидной железы замедляются окислительные процессы, основной обмен и теплообмен.

- На сегодняшний день идентифицированы 3 транскрипционных фактора, участвующих в закладке и дифференцировке щитовидной железы — PAX-8 (paired domain homeobox), TTF-1 и TTF-2 (thyroid transcription factors 1 и 2). В эксперименте на мышах показана роль TTF-1 в наличии агенезии щитовидной железы, тяжелых пороков легких и передних отделов мозга. Ген TTF-1 локализован в регионе 14q13.
- TTF-2 необходим для нормального морфогенеза щитовидной железы. Экспериментально доказано участие TTF-2 в миграции щитовидной железы и зарастании твердого неба. Кроме того, TTF-2 регулирует экспрессию тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы в щитовидной железе, как и PAX-8.

	Частота встре- чаемости	Насле- дование	Ген	Зоб	T ₄	ТТГ	ТГ	Захват йода
Дисгенезия ЩЖ	1:4000	AP	TTF1, TTF2, PAX-8	—	↓	↑	↓	↓
Семейный дефицит ТТГ	Редко	AP	TSHβ	—	↓	↓	↓	↓
Гипопитуи- таризм	?	AP	PROP-1, Pit-1	—	↓	↓, N	↓	↓
Резистент- ность к ТТГ	Редко	AP	TSH-R	—	↓	↑	↓	N
Дефект транспорта йода	Редко	AP	NIS	+	↓	↑	↑	↓
Дефект органи- фикации йода	1: 40000	AP	TPO	+	↓	↑	↑	↑
Синдром Пендреда	1: 50000	AP	PDS	+	↑, N	↑	↑	↑
Дефект синтеза ТГ	1: 40000	AP	TG	+	↓	↑	↑, ↓	↑
Дефект дейо- диназы	Редко	AP	Йодтирозин- дейодиназа	+	↓	↑	↑	↑
Резистент- ность к ТГ	1: 100000	AP, АД	TR-β, TR-α	+	↑	↑, N	↑	↑

Фенотип больного

Ребёнок малоподвижен, реакции замедлены, страдает запорами. Лицо отёчное, с грубыми чертами, волосы редкие холодные на ощупь. Ранние признаки – затянувшаяся физиологическая желтуха, плохой сосательный рефлекс. Внешний вид может напоминать больного синдромом Дауна(трисомия по 21 хромосоме), в частности, для обеих болезней характерно увеличение языка – макроглоссия.



<http://agushkin.ru/wp-content/uploads/2017/10/Vrozhdennyj-gipotерioz.jpg>

Клиническое течение

Гипотиреоз у новорожденных детей имеет скудную клиническую картину или его симптомы вообще отсутствуют из-за пассажа трансплацентарного гормона матери — тироксина (Т₄), период полураспада которого около 7 дней. Симптомы ВГ развиваются постепенно, особенно если ребенок находится на грудном вскармливании, поскольку в материнском молоке также содержатся гормоны щитовидной железы.

Полная клиническая картина развивается к 3—6 месяцам жизни ребенка.

- **Обменно-гипотермический синдром:** типично постоянное чувство зябкости, снижение температуры тела, гиперлиппротеидемия (повышается уровень холестерина и триглицеридов), умеренное увеличение массы тела(вследствие уменьшения липолиза и задержки воды).
- **Трофические нарушения кожи и её придатков:** Характерны микседематозный плотный отек лица и конечностей, большие губы и язык с отпечатками зубов по латеральным краям, «старообразное лицо» с огрубевшими чертами. Кожа толстая, сухая. Волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях.
- **Поражение нервной системы и органов чувств:** Характерны заторможенность, сонливость, снижение памяти, гипомимия. К симптомам поражения периферической нервной системы относятся парестезии, замедление сухожильных рефлексов. Выявляется также дисфункция органов чувств: нарушения слуха (отек слуховых труб и среднего уха), обоняния (из-за набухания слизистой оболочки носа).

- Поражение сердечно-сосудистой системы: характерны брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца. Для гипотиреоза типично пониженное артериальное давление со снижением пульсового.
- Желудочно-кишечный тракт: характерны запоры, дискинезия желчевыводящих путей, снижение аппетита. Часто развивается аутоиммунный гастрит.
- Нарушение кроветворения(анемический синдром): в настоящее время установлено, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к качественным и количественным нарушениям эритропоэза, которые вызваны как собственно дефицитом тиреоидных гормонов, так и снижением образования эритропоэтинов. Кроме того, при гипотиреозе нередко наблюдаются В12-дефицитная и железодефицитная анемия.

Шкала Апгар, опираясь на ряд клинических признаков, позволяет заподозрить ВГ у новорожденного ребенка, если сумма баллов составляет более 5.

Шкала Апгар - таблица

Признаки	Баллы
Отечность лица	2
Запоры	2
Наличие пупочной грыжи	2
Бледность, сухость кожных покровов	1
Длительность желтухи более 3 недель	1
Вес при рождении более 3500 гр.	1
Гипотония	1
Открытый малый родничок	1
Увеличение языка	1
Длительность срока гестации более 40 недель	1

Диагностика

Основная цель скрининга на врожденный гипотиреоз — как можно раньше выявить всех новорожденных с повышенным уровнем ТТГ в крови. Обследование и дальнейшее наблюдение детей осуществляется в три этапа:

- **I этап** — родильный дом;
- **II этап** — медико-генетическая лаборатория;
- **III этап** — детская поликлиника.

I этап

У всех доношенных новорожденных на 4—5-й день жизни (у недоношенных детей на 7—14-й день жизни) берется кровь (чаще из пятки) и в виде капель (6—8 капель) наносится на специальную пористую фильтровальную бумагу. Все образцы крови отсылаются в специализированную медико-генетическую лабораторию.

II этап

В лаборатории проводится определение уровня ТТГ в сухих пятнах крови. Полученные значения уровня ТТГ зависят от метода определения и имеющихся лабораторных наборов.

Все образцы с уровнем ТТГ более 9 мкЕд/мл должны быть проверены повторно, уровень ТТГ более 40 мкЕд/мл позволяет заподозрить врожденный гипотиреоз, а уровень выше 100 мкЕд/мл с высокой степенью вероятности указывает на наличие заболевания. Повторное определение уровня ТТГ в случае, если первоначально он составил более 9 мкЕд/мл, проводится по следующей схеме.

Если уровень ТТГ составляет от 9 до 40 мкЕд/мл, в лаборатории проводится повторное определение из того же образца крови в дубликate с 6 стандартами.

1. При повторном выявлении аналогично высокого уровня ТТГ поликлинику по месту жительства ребенка срочно уведомляют о необходимости взять кровь из вены для определения уровней ТТГ и свободного Т4 в сыворотке.

2. Если уровень ТТГ в сыворотке выше 20,0 мкЕд/мл, а уровень свободного Т4 ниже порогового значения для данной лаборатории, показано немедленное назначение заместительной терапии тиреоидными препаратами.
3. Если уровень ТТГ в сыворотке выше 20,0 мкЕд/мл (до 40,0 мкЕд/мл), но уровень свободного Т4 в норме, лечение не назначается, за ребенком ведется наблюдение (если имеет место раннее обращение и отсутствие клинических проявлений ВГ).

Если уровень ТТГ составляет 40—100 мкЕд/мл, то с большой долей вероятности можно заподозрить врожденный гипотиреоз. В этих случаях проводится повторное определение уровней ТТГ и свободного Т4 в первоначальных образцах крови и в сыворотке (взятой у 202 ребенка в поликлинике по месту жительства по вышеуказанной схеме).

Сразу же после взятия крови из вены, не дожидаясь результата, ребенку назначают заместительную терапию левотироксином с повторным осмотром врача после получения результатов гормональных исследований. Если при повторном анализе уровни ТТГ и свободного Т4 окажутся в пределах нормы, лечение следует прекратить; если уровень ТТГ будет превышать норму — лечение следует продолжать под регулярным наблюдением педиатра-эндокринолога.

Если уровень ТТГ превышает 100 мкЕд/мл, вероятность врожденного гипотиреоза очень велика, и следует, не дожидаясь результатов повторных анализов, сразу же начинать лечение; в остальном действуют как и в случаях, когда ТТГ находится в пределах 40—100 мкЕд/мл.

III этап

На этом этапе за детьми с врожденным гипотиреозом, выявленным по результатам неонатального скрининга, ведется динамическое наблюдение. Контрольные исследования уровней гормонов (ТТГ, свободный Т4) в сыворотке проводятся каждые 2 недели после начала заместительной терапии (до нормализации уровня свободного Т4).

Также диагностика проводится с помощью:

- **УЗИ щитовидной железы**, для подтверждения аплазии ЩЖ.
- **ЭКГ**, выявляются синусовая брадикардия, удлинение систолы, уменьшение амплитуды комплексов QRS.

Лечение

Сразу же после установления диагноза, а также в сомнительных случаях должна быть начата заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Лечение в большинстве стран начинают не позднее первого месяца жизни (в среднем на второй неделе).

Левотироксин натрия совершенно идентичен природному гормону человека тироксину, что является главным его преимуществом перед другими синтетическими препаратами. Кроме того, после приема левотироксина в крови создается «депо» этого препарата, которое расходуется по мере необходимости путем дейодирования тироксина и превращения его в Т3. Таким образом удастся избежать высоких, пиковых уровней Т3 в крови.

Всю суточную дозу левотироксина необходимо давать утром за 30—40 мин до завтрака, с небольшим количеством жидкости.

Маленьким детям препарат допустимо давать во время утреннего кормления в растолченном виде.

В случаях тяжелых форм гипотиреоза лечение следует начинать с минимальных доз левотироксина, не более 25 мкг/сут, увеличивая дозу каждые 7—10 дней, пока она не дойдет до оптимальной.

Критерии адекватности лечения ВГ:

- нормальный уровень свободного Т4 (нормализуется через 1—2 недели после начала лечения);
- нормальный уровень ТТГ (нормализуется через 3—4 недели после начала лечения);
- показатели физического развития в пределах нормальных значений (SDS роста, скорости роста, массы тела);
- психомоторное развитие ребенка соответствует возрасту;
- нормальные показатели дифференцировки скелета (соответствие костного возраста паспортному).

Список литературы

1. Кислюк Г.И., Кононенко Н.И., Вялых Е.К. Роль пренатальной диагностики в профилактике синдрома Эдвардса у новорожденных детей // Межд. науч-практ. конф. «Наука сегодня, ключевые проблемы и перспективы развития». – СПб. : КультИнформ Пресс. – 2015. – С. 37-39.
2. Rastogi M. V., LaFranchi S. H. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis 2010; 5:17.
3. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. – М. : Практика, 2014. – 442 с.
4. Вопросы терапии гипотериоза. Свириденко Н.Ю. РМЖ. 2012. Т. 20. № 13. С. 633-637.
5. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико- генетической помощи населению. Матулевич С.А. автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Медико-генетический научный центр Российской академии медицинских наук. Москва, 2009