

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-008.64-053.31-07

Е. В. Киселева, Л. Н. Самсонова, Г. В. Ибрагимова, А. В. Рябых, Э. П. Касаткина

ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ В КАТАМНЕЗЕ

Кафедры эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) и медицинской радиологии (зав. — проф. Ю. Н. Касаткин) Российской медицинской академии последипломного образования

Статья посвящена оценке в катамнезе тиреоидного статуса детей, перенесших транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ). Обследовано 42 ребенка в возрасте 5—7 лет, родившихся в Москве, имевших по результатам скрининг-диагностики врожденного гипотиреоза уровень ТТГ ≥ 20 мЕД/л, который спонтанно нормализовался к моменту ретестирования или сыровоточного тестирования. Контрольную группу составили паритетные по всем признакам дети ($n = 21$), имевшие нормальный уровень ТТГ к моменту рождения. Результаты исследования показали, что дети, перенесшие ТНГ, составляют группу риска по развитию тиреоидной недостаточности и нуждаются в диспансерном наблюдении. Выявленные особенности размеров и строения щитовидной железы у детей, перенесших ТНГ (в 19% случаев значения тиреоидного объема располагались в пределах и ниже 10-го перцентилля, и у каждого пятого ребенка встречались аномалии развития), по-видимому, могли оказать негативное влияние на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в неонатальном периоде жизни.

The paper deals with evaluation of the follow-up of the thyroid status in children with prior transient neonatal hypothyroidism (TNH). Under examination were 42 children aged 5-7 years, born in Moscow, who had, according to the screening for congenital hypothyroidism, a thyroid-stimulating hormone level (TSH-1) of ≥ 20 mU/l which spontaneously became normal by the moment of re- or serum testing. A control group comprised children ($n = 21$) who had normal birth TSH levels and were on a par with all signs. The findings indicate that the children with prior TNH are a group at risk for thyroid insufficiency and are to be followed up. The revealed features of the size and structure of the thyroid in children with prior TNH (thyroid volume was equal to and below 10 percentiles in 19% of cases and malformations were encountered in every 5 patients) could exert a negative effect on the functional activity of the hypothalamus-pituitary-thyroid system in neonatology.

Одной из особенностей неонатального периода жизни ребенка является широкий спектр транзиторных состояний. К их числу относится и транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ), обусловленный дезадаптацией гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, приводящей к транзиторной гипотироксинемии и проявляющейся транзиторной гипертиреотропинемией, выявляемой при проведении скрининг-диагностики на врожденный гипотиреоз (ВГ).

Анализ результатов скрининг-диагностики ВГ среди новорожденных Москвы показал значительную распространенность неонатальной гипертиреотропинемии (ТТГ ≥ 20 мЕД/л). Так, по нашим данным [2], до начала проведения программ йодной профилактики в городе (1995 г.) частота неонатальной гипертиреотропинемии составляла 3,63%, на фоне йодной профилактики (2001 г.) значительно снизилась (примерно в 3 раза), но осталась на достаточно высоком уровне — 1,08%. При этом структура неонатальной гипертиреотропинемии осталась прежней, т. е. в абсолютном большинстве случаев была представлена ТНГ (доля случаев перманентного ВГ не изменилась и составила 0,02%). На сегодняшний день клиническое значение ТНГ до конца не определено. В связи с этим вопросы целесообразности лечения детей с ТНГ и необходимости дальнейшего диспансерного наблюдения остаются наиболее дискуссионными. В литературе достаточно полно освещен вопрос этиологии ТНГ [1, 5—7, 12—14], имеются сведения о негативном влиянии ТНГ на постнатальную адаптацию новорожденных, физическое и нервно-психическое развитие детей 1-го года жизни [3]. В меньшей степени изучено функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у таких детей в катамнезе. Имеющиеся немногочисленные данные литературы

указывают на то, что в возрасте 3—6 мес у одних детей отмечается повышенный уровень T_3 , T_4 , у других — субнормальный низкий уровень T_4 [3]. В единичных работах, где анализировали тиреоидный статус детей более старшего возраста, показано, что функциональное состояние тиреоидной системы у детей, перенесших ТНГ, хотя и находится в пределах нормы, но отмечается тенденция к более высокому уровню ТТГ [8, 10, 11]. В одной из последних работ было отмечено, что дети с ТНГ в анамнезе имеют высокий риск развития субклинического гипотиреоза [9]. Немногочисленные публикации, в которых авторы приводят данные по тиреоидному объему (ТО), показывают, что размеры щитовидной железы у этих детей соответствуют возрастной норме, однако более детально эта проблема не рассматривается; данные, касающиеся структуры щитовидной железы, особенности строения не приводятся [8, 11].

Таким образом, немногочисленные, а порой противоречивые данные литературы по этому вопросу и определили цель нашего исследования: оценить в катамнезе тиреоидный статус детей, перенесших ТНГ.

Материалы и методы

В 2001—2002 гг. обследовано 42 ребенка 1994—1997 года рождения в возрасте от 5 до 7 лет (20 мальчиков и 22 девочки), родившихся и постоянно проживающих в Москве, имевших в декретированные сроки по результатам скрининг-диагностики ВГ уровень ТТГ ≥ 20 мЕД/л (от 22,59 до 113,1 мЕД/л), который спонтанно нормализовался через 1—6 мес к моменту ретестирования или сыровоточного тестирования и составил от 0,097 до 2,6 мЕД/л. У всех детей на момент исследования клинические симптомы гипотиреоза отсутствовали.

Результаты регрессионного анализа (параллельная оценка данных неонатального ТТГ и T_4 у новорожденных с гипертиреотропинемией; $n = 202$) позволяют считать исследуемую выборку репрезентативной, т. е. представленной пациентами с ТНГ.

Контрольную группу составили 21 ребенок 1994—1997 года рождения в возрасте от 5 до 7 лет (16 девочек и 5 мальчиков). Дети контрольной группы родились и постоянно проживали в Москве, имели в декретированные сроки по результатам скрининг-диагностики ВГ уровень ТТГ 1—20 мЕД/л. На момент исследования адекватной йодной профилактики дети обследуемых групп не получали.

Сравниваемые группы не различались по хронологическому возрасту (средний возраст $6,07 \pm 0,09$ года, в контроле — $6,32 \pm 0,16$ года; $p > 0,05$), гестационному возрасту к моменту рождения (средний возраст $38,6 \pm 0,42$ нед, в контроле — $39 \pm 0,32$ нед; $p > 0,05$), массе тела при рождении (средняя масса тела $3,11 \pm 0,1$ кг, в контроле — $3,24 \pm 0,07$ кг; $p > 0,05$). Матери обследуемых детей в период беременности и лактации адекватной йодной профилактики не получали.

Результаты пальпации щитовидной железы оценивали согласно классификации ВОЗ (2001 г.).

УЗИ щитовидной железы проводили по традиционной методике на аппарате ACUSON 128 X/P датчиком 7,5 МГц. Результаты волнометрии оценивали с учетом пола и площади поверхности тела обследуемого, по нормативам ВОЗ (2001 г.).

Для оценки функционального состояния гипоталамико-тиреоидной системы исследовали уровень ТТГ (референтные значения $0,27\text{—}4,2$ мкМЕ/мл), fT_4 (референтные значения $12\text{—}22$ пмоль/л), fT_3 (референтные значения $2,8\text{—}7,1$ пмоль/л) электрохемилюминесцентным методом на приборе "Roche Elecsys 1010". Антитела к тиреоидной пероксидазе (референтные значения $0\text{—}30$ Ед/мл) исследовали иммуноферментным методом набором реактивов фирмы "Иммунотех" (Москва).

Для оценки тиреоидно-гипоталамических взаимоотношений, а также наличия субклинических нарушений функции щитовидной железы рассчитывали индексы соотношений исследованных гормонов: индекс периферической конверсии ($ИПК = fT_4/fT_3$), доверительный интервал нормативов ИПК соответствует $1,37\text{—}4,43$; интегральный тиреоидный индекс ($ИТИ = fT_3 + fT_4/ТТГ$), доверительный интервал нормативов ИТИ соответствует $7,04\text{—}27,21$ [4].

Уровень ТТГ новорожденных определяли иммунофлюоресцентным методом с использованием реактивов "DELFA Neonatal h TSH" на оборудовании фирмы "Wallak" (Финляндия) в лаборатории Федерального центра неонатального скрининга (зав. лабораторией — канд. мед. наук А. Д. Байков).

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследования тиреоидных гормонов и антител в сыворотке крови выявил, что при сравнении средних показателей fT_4 ($14,6 \pm 0,4$ пмоль/л, в контроле $15,5 \pm 0,9$ пмоль/л; $p > 0,05$), fT_3 ($5,9 \pm 1,1$ пмоль/л, в контроле $6,1 \pm 1,1$ пмоль/л; $p > 0,05$), антител к тиреоидной пероксидазе

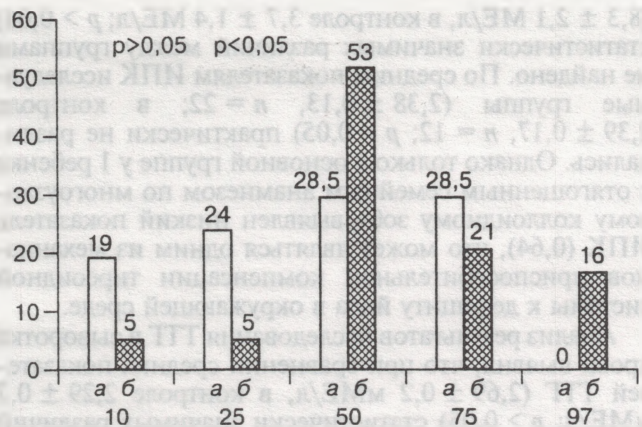
($8,3 \pm 2,1$ МЕ/л, в контроле $3,7 \pm 1,4$ МЕ/л; $p > 0,05$) статистически значимых различий между группами не найдено. По средним показателям ИПК исследуемые группы ($2,38 \pm 0,13$, $n = 22$; в контроле $2,39 \pm 0,17$, $n = 12$; $p > 0,05$) практически не различались. Однако только в основной группе у 1 ребенка сотягощенным семейным анамнезом по многоузловому коллоидному зобу выявлен низкий показатель ИПК (0,64), что может являться одним из механизмов приспособительной компенсации тиреоидной системы к дефициту йода в окружающей среде.

Анализ результатов исследования ТТГ в сыворотке крови выявил, что при сравнении средних показателей ТТГ ($2,69 \pm 0,2$ мМЕ/л, в контроле $2,29 \pm 0,2$ мМЕ/л; $p > 0,05$) статистически значимых различий между группами не найдено. По частоте выявляемости минимальной тиреоидной недостаточности (ТТГ в пределах нормы, но больше 2 мЕД/л) исследуемые группы (56% случаев в основной группе, 47% случаев в контроле; $p > 0,05$) практически не различались. По средним значениям показателей ИТИ ($10,9 \pm 1,3$, $n = 22$; в контроле $8,9 \pm 1,2$, $n = 12$; $p > 0,05$) исследуемые группы также не различались. Однако только в основной группе у 5 (12%) человек на момент исследования выявлен повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне T_4 со значениями $4,22$, $4,24$, $5,1$, $5,73$, $5,9$ мМЕ/л. При этом у 1 ребенка повышенный уровень ТТГ ($4,24$ мМЕ/л) сочетался с диагностически значимым повышением титра антител к тиреоидной пероксидазе ($70,32$ Ед/мл).

Таким образом, анализ функциональной активности гипоталамико-гипоталамической системы на момент исследования показал, что только в группе детей, перенесших ТНГ, у каждого восьмого (в 12% случаев) выявлен субклинический гипотиреоз.

Анализ результатов УЗИ щитовидной железы показал, что у всех обследуемых детей объем щитовидной железы в пределах нормы, структурных и очаговых изменений паренхимы не выявлено. Однако среднее значение объема щитовидной железы у детей, перенесших ТНГ ($1,81 \pm 0,09$ мл), было статистически значимо меньше, чем в контроле ($2,37 \pm 0,15$ мл; $p < 0,05$). Значения ТО в основной группе чаще (в 42,5% случаев против 10% случаев в контроле; $p < 0,05$) находились в пределах и ниже 25-го перцентилля. При этом у каждого пятого ребенка, перенесшего ТНГ (в 19% случаев против 4,5% случаев в контроле; $p > 0,05$), значения ТО находились в пределах и ниже 10-го перцентилля (см. рисунок). Кроме того, только в основной группе у каждого пятого ребенка (19%) встречались аномалии развития щитовидной железы (гемиагенез у 1, гипоплазии одной из долей у 4, добавочная доля у 1, отсутствие перешейка у 2). При этом, сравнивая средние значения ТО, исключив значения ТО детей с аномалиями щитовидной железы, мы установили, что статистически значимое различие между группами сохранялось ($1,9 \pm 0,09$ мл, в контроле $2,37 \pm 0,15$ мл; $p < 0,05$), что позволяет считать вклад этих аномалий в средние показатели ТО незначительным.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что, хотя дети с ТНГ имели значения ТО в пределах нормы, но чаще (в 19% случаев, в контроле в 4,5% случаев) значения ТО располагались в "зоне сниженной нормы" (в пределах и ниже 10-го



Перцентильный анализ ТО у детей, перенесших ТНГ.

По оси ординат — ТО (в %); по оси абсцисс — перцентили. а — ТНГ; б — контроль.

перцентиль), и у каждого пятого ребенка встречались anomalies развития щитовидной железы, что, по-видимому, могло оказать негативное влияние на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в неонатальном периоде жизни.

Выявленные особенности тиреоидного статуса позволяют отнести детей, перенесших ТНГ, в группу риска по развитию тиреоидной недостаточности и диктуют необходимость диспансерного наблюдения этой группы детей.

Выводы

1. Дети, перенесшие ТНГ, составляют группу риска по развитию тиреоидной недостаточности и нуждаются в диспансерном наблюдении.

2. Выявленные особенности размеров и строения щитовидной железы у детей, перенесших ТНГ

(в 19% случаев ТО располагался в пределах и ниже 10-го перцентиля, и у каждого пятого ребенка встречались anomalies развития), по-видимому, могли оказать негативное влияние на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в неонатальном периоде жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б. Врожденный гипотиреоз у детей: Метод. рекомендации. — М., 1999.
2. Османова Э. И. Врожденный гипотиреоз в Москве (Эпидемиология, оценка эффективности и оптимизация скрининг-диагностики): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
3. Петрова И. Н. Особенности развития на первом году жизни детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 1999.
4. Рюмин Г. А. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: оптимизация диагностики у детей и подростков: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
5. Суполотова Л. А., Губина В. В., Карнаухова Ю. Б. // Пробл. эндокринол. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 19–21.
6. Таранушенко Т. Е., Устинова С. И., Калужная И. И. и др. // Современные проблемы педиатрии: Материалы VIII съезда педиатров России. — М., 1998. — С. 6.
7. Brown R. S., Bellisario R. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1147–1151.
8. Calaciura F., Mendoria G., Distefano M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 473–477.
9. Calaciura F., Motta R., Miscio G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 3207–3214.
10. Costa P., Sambuco L., Olivieri A. // Ann. Ist. Super. Sanita. — 1998. — Vol. 34, N 3. — P. 343–347.
11. Kohler B., Schnabel D., Biebermann H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1563–1567.
12. Matsuura N., Harada S., Ohya Y. et al. // Pediatr. Res. — 1997. — Vol. 42. — P. 214–218.
13. Moreno C. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 95–102.
14. Weber G., Vigone M. C., Rapa A. et al. // Arch. Dis. Childh. — 1998. — Vol. 79. — P. 70–72.

Поступила 22.10.02

© В. Ф. КИРИЧУК, Ф. Г. АРЕФЬЕВ, 2003

УДК 616.447-008.61/64-07:616.155.25-008.1-02:577.175.47

В. Ф. Киричук, Ф. Г. Арефьев

АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕР- И ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ

Кафедра нормальной физиологии человека (зав. — акад. МАН ВШ, РАМТН В. Ф. Киричук) Саратовского государственного медицинского университета

Проведено исследование агрегационной активности тромбоцитов больной гиперпаратиреозом до и после удаления аденомы паращитовидной железы и 3 больных гипопаратиреозом, а также изменений агрегационной активности тромбоцитов этих больных после инкубации их с паратиреоидным гормоном. У больной гиперпаратиреозом выявлены активация тромбоцитов, высокая степень их готовности к агрегационному ответу, повышенная и высокоэффективная агрегационная активность, а также незначительно сниженная стабильность образовавшихся тромбоцитарных агрегатов. После удаления аденомы паращитовидной железы происходит частичное восстановление функциональной активности тромбоцитов. У больных гипопаратиреозом отмечен сниженный уровень функциональной активности тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. Предварительная инкубация богатой тромбоцитами плазмы больных гипопаратиреозом с паратиреоидным гормоном вызывала разной степени выраженности восстановление функциональной активности тромбоцитов.

Platelet aggregatory activity was studied in a patient with hyperparathyroidism before and after parathyroid adenomectomy and in 3 patients with hypoparathyroidism. In these patients, changes in the aggregatory activity of platelet were evaluated after their incubation with parathyroid hormone. The patient with hyperparathyroidism was found to have activated platelets, their high readiness for an aggregation response, increased and a highly effective aggregatory activity and insignificantly decreased stability of formed platelet aggregates. After parathyroid adenomectomy there was a partial recovery of platelet functional activity. The patients with hypoparathyroidism had a lower platelet functional activity as compared with the controls. Preincubation of platelet-rich plasma from the patients with hypoparathyroidism with parathyroid hormone caused a varying recovery of platelet functional activity.