

Своевременная диагностика и лечение гипотиреоза — основа здорового психического и физического развития детей

А. И. Ушаков, В. В. Смирнов

Часть 1

Трудности клинической диагностики гипотиреоза (ГТ) во многом зависят от глубины и длительности недостатка гормонов щитовидной железы (ЩЖ), которые практически участвуют в метаболизме всех клеток организма. Неспецифическая клиническая картина, нарушение функции различных органов могут маскировать это заболевание под другую патологию. Такие больные нередко длительное время лечатся у врачей других специальностей.

Гипотиреоз — это клинический синдром, в основе которого лежат самые разнообразные заболевания, вызывающие стойкий дефицит гормонов ЩЖ или нарушение их биологического эффекта на тканевом уровне. Распространенность первичного клинически выраженного ГТ в популяции составляет 0,2–2,0%, субклинического первичного ГТ до 10% среди женщин и до 3% среди мужчин (соотношение 6:1). Заболеваемость ГТ составляет 0,6–3,5 случаев на 1000 населения в год [1].

Врожденный гипотиреоз (ВГТ), в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов (ТГ), приводит к задержке развития всех органов и систем ребенка, в особенности интеллекта. Распространенность заболевания в европейских странах составляет 1 случай на 4000–5000 новорожденных. Девочки болеют в 2–2,5 раза чаще, чем мальчики. В подавляющем большинстве случаев (85–90%) имеет место первичный ВГТ [2].

Эмбриология щитовидной железы

Закладка ЩЖ происходит на 3–4 неделе эмбрионального развития в виде непарного срединного выроста эпителия глоточной кишки. Первоначально железа мигрирует на шею спереди от подъязычной кости и далее перемещается к начальной части трахеи. Окончательно ЩЖ плода формируется к 12-й неделе беременности, а с 15-й недели начинает синтезировать ТГ. До этого периода плод обеспечивается материнскими ТГ, которые проникают через фетоплацентарный барьер.

Анатомия и физиология

ЩЖ располагается на шее впереди трахеи и на боковых стенках гортани, прилегая частично к щитовидному хрящу. Она состоит из двух долей — правой и левой, соединенных перешейком, но часто встречается третья добавочная доля (пирамидальная), расположенная на передней поверхности трахеи, отходящая от перешейка, что также является вариантом нормы.

Основными структурными компонентами ЩЖ являются фолликулы. Это замкнутые шаровидные образования, внутренняя стенка которых выстлана одним слоем кубообразных секреторных клеток (тиреоцитами). Полость фолликула заполнена коллоидом, основным компонентом которого является тиреоглобулин (ТГЛ). Кроме того, в ней концентрируются синтезируемые тиреоцитами предшественники и активные ТГ.

Парафолликулярные эндокриноциты (С-клетки), разбросанные в ткани ЩЖ, вырабатывают гормон кальцитонин, участвующий в регуляции метаболизма кальция и фосфора. Основной функцией ЩЖ является снабжение организма ТГ — трийодтиронином (Т₃) и тироксином (Т₄), для синтеза которых необходимы йод, аминокислота тирозин и ТГЛ.

Тиреоцит активно захватывает йод из крови, который под действием фермента тиреопероксидазы окисляется, органифицируется и присоединяется к тирозину в составе ТГЛ. В начале образуются предшественники активных гормонов — моноидтирозин (Т₁) и диидтирозин (Т₂). При конденсации двух молекул Т₂ формируется активный гормон Т₄, а при взаимодействии Т₁ и Т₂ в небольшом количестве Т₃, которые депонируются в полости фолликула ЩЖ в составе ТГЛ. Запасов ТГ, находящихся в фолликулах, хватило бы на 2 месяца.

В норме за сутки ЩЖ вырабатывает 80–100 мкг Т₄ и 5 мкг Т₃. Большая часть Т₃ (около 80%) образуется в результате дейодирования Т₄ путем отщепления одного атома йода под действием дейодиназ в периферических тканях. Именно поэтому свободный Т₄ более адекватно характеризует функцию ЩЖ, так как образуется только в тиреоцитах, а свободный Т₃ лишь на 20% в них.

От половины до двух третей Т₃ и Т₄ находится вне щитовидной железы. Большая часть циркулирует в крови в

комплексе с белками. Только 0,03% T_4 и 0,3% T_3 находятся в крови в свободной форме. Именно свободная форма обладает биологической активностью. T_3 — основная активная форма йодтиронинов, его сродство к рецепторам клеток-мишеней в 10 раз выше, чем у T_4 . При физиологической концентрации гормонов ядерные рецепторы более чем на 90% связаны с T_3 .

Главным эффектом гормонов ЩЖ является активация транскрипции генов в ядре. Под их влиянием в клетках органа начинается синтез большого количества ферментов, структурных и транспортных белков. Они увеличивают активность митохондрий и ядерных рецепторов, стимулируя процесс транскрипции [3]. В результате образуется большое количество различных типов информационных РНК, которые приводят к образованию множества новых внутриклеточных белков, необходимых для работы клеток. Это доказывает мнение о тироксине как о прогормоне и о трийодтироне как об истинном тиреоидном гормоне.

Регуляция синтеза и секреции ТГ находится под контролем гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (ГГТС) по принципу отрицательной обратной связи. Гипоталамус вырабатывает тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), который стимулирует выработку передней долей гипофиза тиреотропного гормона (ТТГ), необходимого для синтеза щитовидной железой ТГ. Высокие концентрации T_3 и T_4 подавляют продукцию ТТГ, низкие стимулируют.

ТГ обладают широким спектром биологического действия для нормального развития организма в антенатальном и постнатальных периодах, участвуя в процессах эмбриогенеза, роста плода, дифференцирования тканей, созревания иммунной, кроветворной и других систем организма.

Стимулируя мобилизацию и окисление жирных кислот (ЖК), ТГ способствуют образованию эндогенного холестерина (ХС), который необходим для построения половых и стероидных гормонов, желчных кислот. Они увеличивают активность печеночной липазы, влияют на транспорт связанных ЖК, способствуют абсорбции и выведению ХС в составе желчных кислот [4].

ТГ повышают уровень глюкозы в крови, усиливают глюконеогенез и тормозят синтез гликогена в печени и скелетных мышцах. Также они усиливают захват и утилизацию глюкозы клетками, повышая активность ключевых ферментов гликолиза [5].

В физиологических концентрациях ТГ оказывают анаболическое действие на обмен белков: повышают синтез белков и тормозят их распад, положительно влияя на азотистый баланс.

Важное место занимают гормоны ЩЖ в регуляции синтеза и секреции гормона роста (ГР). Их действие на рост синергично с эффектом ГР. Во всех участках костной и хрящевой ткани обнаружена экспрессия рецепторов ТГ как в остеобластах, так и в остеокластах. Независимо от ГР ТГ ускоряют продольный рост костей и участвуют в созревании гипертрофической зоны ростовой пластинки. Ключевую роль в этом процессе они играют в первые годы жизни.

В отличие от эффекта ГР, ТГ в большей степени влияют на дифференцирование, созревание тканей и прежде всего на линейный рост ребенка [6]. Тироксин оказывает влияние на активность адреналина и холинэстеразы, регулирует реабсорбцию жидкости в почечных канальцах, воздействует на клеточную проницаемость, на уровень окислительных процессов в организме, на основной обмен, на эритропоэз.

Одной из функций ЩЖ является поддержка кальций-фосфорного обмена в организме [7].

ТГ являются важными регуляторами сердечной деятельности. Они увеличивают чувствительность рецепторов сердечно-сосудистой системы к катехоламинам, учащая ритм сердечных сокращений, и косвенно регулируют тонус сосудов, активируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

Влияя на количество работающих Na^+/K^+ -АТФаз посредством воздействия на транскрипцию генов, контролирующих количество АТФазных субъединиц, ТГ оказывают огромное влияние на реабсорбцию в почках, тем самым регулируя электролитный обмен в почках [8].

Колоссальную роль ТГ играют в формировании и функционировании мозга. Они влияют на дифференцировку нейронов, рост аксонов и дендритов, участвуют в формировании синапсов, глиогенезе, созревании гиппокампа и мозжечка, начиная с 5-й недели внутриутробного периода и на протяжении первых двух лет жизни. ТГ необходимы для миелинизации отростков нейроцитов. После рождения отвечают за интеллектуальный потенциал, способность к обучению. Под их контролем дифференцируется улитка, формируется слух [9].

Патогенез

В зависимости от уровня поражения ГГТС гипотиреоз классифицируют на первичный (тиреогенный) — процесс развивается непосредственно в ЩЖ; вторичный (гипофизарный), связанный с нарушением функции передней доли гипофиза; третичный — патология гипоталамуса, последний недостаточно вырабатывает ТРГ. В редких случаях встречается ГТ, связанный с нарушением конверсии T_4 в T_3 . По тяжести заболевания выделяют транзиторный,

субклинический, манифестный ГТ. У 95–98% больных наблюдается первичный ГТ и лишь у 2–5% вторичный и третичный [10].

Длительный дефицит специфического действия ТГ на органы-мишени приводит к снижению скорости окислительно-восстановительных реакций, снижению активности анаболических и катаболических процессов, к усилению трансмембранной клеточной проницаемости. Все это способствует накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена, что служит причиной функциональных и органических нарушений различных систем организма.

Основным патогенетическим механизмом многих симптомов ГТ является нарушение метаболизма белка, замедление его синтеза и распада, накопление в тканях муцина, который обладает способностью задерживать воду и вызывать слизистый отек органов и тканей.

Муцины (мукопротеины) — это семейство высокомолекулярных гликопротеинов, содержащих кислые полисахариды. Они имеют гелеобразную консистенцию. Избыток гликозаминогликанов, которые находятся в связанном и в свободном состоянии в муцине, изменяют коллоидную структуру ткани, усиливают ее гидрофильность, что приводит к набуханию и разрыхлению коллагеновых волокон [4].

У больных снижается основной обмен. Нарушается терморегуляция. Преобладает теплоотдача над теплопродукцией.

Гипотиреоз — одно из немногих заболеваний, в диагностике которых нет четких клинических знаков. Пациент может обратиться за помощью к врачу любой специальности. В связи с этим ГТ нередко диагностируется через месяцы и даже годы после появления его первых симптомов. К сожалению, ошибочная трактовка неспецифических и многогранных признаков этого заболевания отдалает своевременное назначение гормональной терапии, ухудшая качество жизни пациентов и дальнейший прогноз.

Клинические синдромы длительно текущего гипотиреоза

Гипотиреоз и метаболические изменения

Сниженный биосинтез белка и одновременно его распад приводят к задержке азотистых продуктов в организме, при этом у большинства пациентов отмечается положительный азотистый баланс и повышение уровня сывороточного альбумина.

В тканях снижается содержание нуклеиновых кислот, нарушается обмен мукополисахаридов, в крови увеличивается содержание общих гексозаминов, повышается процентное соотношение галактозамина и глюкозамина, уменьшается выделение с мочой уромуконидов. В коже и подкожной клетчатке накапливается большое количество муцинозного вещества, состоящего главным образом из мукополисахаридов, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот. Накопление этих веществ вызывает своеобразный слизистый отек — микседему.

В соединительной ткани мышц, нервных стволов, внутренних органов возникают явления муцинозного отека. Одновременно нарушается обмен коллагена, уменьшается выделение с мочой оксипролина.

Для больных ГТ характерна дислипидемия. В крови наблюдается повышенное содержание ХС, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), фосфолипидов, а количество липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) остается нормальным или умеренно снижается. Нарушения жирового обмена вызваны низкой активностью фермента липопротеидлипазы, нарушением транспорта и выведения атерогенных липидов из организма с желчью, уменьшением плотности рецепторов ЛПНП на гепатоцитах. При наличии дислипидемии и артериальной гипертензии первичный гипотиреоз можно рассматривать как фактор риска развития атеросклероза.

Изменение углеводного обмена при ГТ связывают с замедлением всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и снижением ее утилизации. Кривая глюкозотолерантного теста обычно плоская, гликемический пик низкий. Секреция инсулина на нагрузку декстрозы невысокая и отсроченная. Некоторые исследователи отмечают повышенную чувствительность клеток к инсулину [11].

ТГ являются антагонистами инсулина, но недавно было выяснено, что по влиянию на периферические ткани они являются синергистами инсулина и способствуют транспорту и утилизации глюкозы. При ГТ секреция проинсулина и инсулина снижена, но на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) постепенно нарастает [5].

Нарушение водного обмена связано с повышенной гидратационной способностью муцина и изменением гидрофильности коллоидов, что вызывает задержку воды в организме и снижение диуреза.

Гипотиреоидная дерматопатия

Одним из тяжелых осложнений ГТ является микседема — слизистый или муцинозный отек кожи и подкожной клетчатки, который развивается вследствие накопления в этих тканях избыточного количества гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Эти вещества обладают высокой гидрофильностью и в комплексе с

белками повышают онкотическое давление во внесосудистом пространстве, что сопровождается задержкой жидкости. Лицо больных становится маскообразным за счет микседематозного плотного отека. Губы и нос утолщены, резко отечны верхние веки (периорбитальный отек). Рот постоянно полуоткрыт. Язык большой, выступает изо рта. Характерны мешкообразная отечность верхних и нижних конечностей. В ряде случаев отмечается отечность в надключичной области, на тыльной поверхности кистей и стоп. Отеки при ГТ способствуют повышению тканевого давления. Подкожная ткань становится плотной, неподатливой при надавливании.

Микседема развивается при длительно нелеченом ГТ, что редко встречается в настоящее время.

Температура тела снижена из-за нарушения основного обмена и терморегуляции с преобладанием теплоотдачи над теплопродукцией. Больные плохо переносят холод. Кожа толстая, сухая, холодная, бледная с ксантохромным (желтоватым) оттенком из-за нарушения утилизации пигмента каротина в печени. Она не собирается в складки, на локтях шелушится из-за пониженной секреции потовых и сальных желез, имеет «мраморный» рисунок.

Волосы ломкие, тусклые, выпадают на голове, бровях, конечностях, медленно растут. Характерна себорея волосистой части головы, лба, век. Встречается гнездная плешивость и тотальная алопеция. У подростков наблюдается скудное оволосение. Характерен симптом Хертога — выпадение бровей в латеральной зоне, выпадение волос в области лобка и подмышечных ямок. Все это является следствием дистрофии волосяных фолликулов без фолликулярного кератоза.

Ногти могут менять цвет, форму. Они тонкие с продольной или поперечной исчерченностью, становятся ломкими и хрупкими, медленно растут. Ногтевая пластина частично расслаивается. Такие изменения связывают с нарушениями обмена серы в процессе формирования кератина ногтевых пластинок.

Гипотиреоз и система органов дыхания

Патогенез расстройства дыхания при ГТ связывают с нарушением ритмической активности дыхательного центра, нервно-мышечной проводимости, повышенной проницаемостью легочных капилляров, муцинозными изменениями в слизистой дыхательных путей и мышцах, участвующих в акте дыхания.

У пациентов выявляется снижение максимальной емкости легких и вентиляционного ответа на CO₂. Основной причиной считается слабость мышц диафрагмы и гиповентиляция, приводящая к гиперкапнии. У больных ГТ наблюдается повышенная восприимчивость к респираторно-вирусным инфекциям, бронхитам и очаговым пневмониям, которые развиваются вяло, имеют затяжное течение. Температурная реакция может отсутствовать. Значительно осложняется течение и компенсация бронхиальной астмы. Возможно скопление жидкости в плевральной полости в результате развития микседематозного полисерозита.

У некоторых больных выраженный муцинозный отек слизистой оболочки дыхательных путей на фоне сниженной чувствительности дыхательного центра может вызывать синдром апноэ во сне. Дыхательная недостаточность — одна из основных причин смерти больных с микседематозной (гипотиреотической) комой [12].

Низкий, иногда грубый голос при ГТ является следствием муцинозного отека голосовых связок и отека гортани, а также сухости слизистой дыхательных путей. У детей раннего возраста из-за обструкции верхних дыхательных путей дыхание через нос затруднено. Ночью возможны приступы апноэ с развитием гиперкапнии и гипоксии. Вследствие изменения голоса и одновременно отечности языка и губ речь становится невнятной.

Дефицит ТГ ассоциируется с респираторным дистресс-синдромом новорожденных, так как ТГ участвуют в продукции сурфактанта и в созревании легких плода. Дефицит сурфактанта при ВГТ может стать причиной микроателектазов, которые не визуализируются при рентгенографии [13].

Сердечно-сосудистая система

В основе изменений деятельности сердца при ГТ лежит интерстициальный отек сердечной мышцы, снижение окислительных процессов, уменьшение фосфатных соединений, избыточное отложение гликогена в миокарде, анемия. Падение секреции катехоламинов, нарушение чувствительности миокарда к их действию отрицательно сказываются на сократительной способности сердца. Страдает насосная функция левого желудочка, характеризующаяся медленным расслаблением миокарда и изменением ранней фазы его наполнения. Развивается тоногенная дилатация полостей сердца. Нарушается кровоснабжение сердечной мышцы. Сердечный выброс может быть снижен на 30–40% от нормы. В тяжелых случаях развивается застойная сердечная недостаточность. Это приводит к расширению границ сердечной тупости при перкуссии и увеличению размеров сердца на рентгенограммах.

У 30–80% больных ГТ выявляется наличие жидкости в перикарде. В сочетании с другими проявлениями гипотиреотического серозита (гидротораксом, асцитом) это может вызывать сложности при постановке диагноза [14]. Выпот в перикарде накапливается медленно, объем его от 10–30 до 100–150 мл. Тампонада сердца развивается очень редко. Лабораторные изменения при гипотиреотическом полисерозите минимальны.

ГТ вызывает нарастание общего периферического сопротивления сосудов, с чем в определенной мере связано повышение диастолического артериального давления (ДАГ). Умеренная ДАГ при ГТ выявляется в 15–28%, что приблизительно в 3 раза чаще, чем в здоровой популяции. Содержание альдостерона и ренина в плазме крови снижено в этих случаях, т. е. ДАГ при ГТ носит гипорениновый и натрийзависимый характер. У таких больных повышен порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, что усугубляет течение ДАГ [15].

Снижение ТГ нарушает функцию эндотелия сосудов, с чем связывают нарушение образования NO-синтазы в нем. ЗГТ у больных субклиническим гипотиреозом без сердечно-сосудистой патологии восстанавливала выработку этого фермента [16].

В клинике характерны расширение границ сердца, глухость тонов, брадикардия, систолический шум на верхушке. Систолическое и пульсовое давление умеренно снижены.

На ЭКГ определяется синусовая брадикардия, снижение вольтажа, сглаженность зубца Т, удлинение интервала Р-Р, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT.

Свойственная ГТ гиперлипидемия — повышенное содержание ХС, ЛПНП, триглицеридов на фоне снижения ЛПВП может способствовать ускорению атерогенеза и развитию ишемической болезни сердца.

Эффективная ЗГТ способствует регрессии перечисленных выше симптомов.

Желудочно-кишечный тракт

Поражение пищеварительной системы при ГТ проявляется муцинозным отеком стенок ЖКТ и нарушением функций всех его звеньев. Секреторная деятельность желудка характеризуется гипо- и ахлогидрией со значительным уменьшением содержания пепсиногена в желудочном соке [17]. Замедляется опорожнение желудка и пассаж пищи по кишечнику. В результате снижения мышечного тонуса ЖКТ, ослабления его двигательной функции возникает растяжение желудка и кишечника с упорными запорами, не поддающимися терапии слабительными.

При тяжелом течении ГТ возможно развитие мегаколона и даже паралитической кишечной непроходимости. Указанные изменения могут быть следствием автономной нейропатии и миопатии кишечника. Нарушается передача нервных импульсов в мионевральных соединениях [18]. Слизистая оболочка желудка и кишечника отекает, развиваются атрофические процессы. Абсорбция всех компонентов пищи в кишечнике дезорганизована, перистальтика замедлена. В тяжелых случаях возможно развитие синдрома мальабсорбции.

Нарушение углеводного обмена проявляется медленным всасыванием глюкозы в кишечнике и снижением ее утилизации. Симптомы гипогликемии редко фиксируются. Снижение уровня глюкозы в крови компенсируется распадом гликогена в печени.

Больные жалуются на дисфагию, тошноту, снижение аппетита из-за наличия зоба и отека мягких тканей. Язык не помещается во рту, утолщен, пастозный, со следами отпечатков зубов на его боковых поверхностях. Нередко наблюдаются пародонтоз и повышенная склонность к кариесу зубов.

Печень при ГТ увеличена, хотя функция ее обычно не нарушена. В то же время возможно умеренное повышение в сыворотке крови лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы и креатинфосфокиназы (КФК) [19]. У больных ГТ нередко встречается дискинезия желчных путей по гипотоническому типу. Застой желчи в желчевыводящих путях на фоне гиперхолестеринемии способствует камнеобразованию. Постоянными симптомами заболевания являются запор и метеоризм. Увеличение массы тела у таких пациентов обусловлено прежде всего задержкой жидкости.

Почки

Почки чрезвычайно чувствительны к дефициту и тем более отсутствию ТГ. При ГТ происходит уменьшение Na⁺/K⁺-АТФазы в базальной мембране, в результате чего нарушается транспортная функция почек. Это приводит к повышению экскреции натрия и снижению экскреции калия.

Страдает РААС, нарушается синтез ренина почками, снижается образование ангиотензина II. Падает почечный кровоток, который может составлять при ГТ до 60% от нормы, и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В результате у больных задерживается жидкость и развиваются отеки, повышается проницаемость капилляров, накапливаются гликозаминогликаны.

Лимфоток ухудшается, снижается концентрационная способность почек, что может сопровождаться умеренной протеинурией. Развивается гипотиреоидная тубулопатия, характеризующаяся нарушением осморегулирующей и кислотовыделительной функции почек [20].

При ГТ практически никогда не развивается почечная недостаточность, но у некоторых пациентов выявляют снижение клиренса креатинина, а у части обнаруживают повышение его в сыворотке. Эти изменения

нормализуются после компенсации ГТ.

Уровень сывороточного натрия имеет тенденцию к снижению из-за повышенной чувствительности почек к вазопрессину, снижению СКФ и уменьшению поступления первичной мочи в канальцевую систему почек. Однако внеклеточный натрий может задерживаться за счет связывания с внеклеточными мукополисахаридами [21]. Для ГТ характерно нарушение пуринового обмена. Уменьшение почечного кровотока и нарушение СКФ могут приводить к гиперурикемии, которая выявляется у 30% больных ГТ, у 7% — развивается подагра [22]. При гистологическом исследовании почек обнаруживается утолщение базальных мембран клубочков и канальцев, расширение мезангиального матрикса, внутриклеточные включения и экстрацеллюлярные аморфные депозиты, состоящие из кислых мукополисахаридов.

Костная система

Дефицит ТГ грубо нарушает процессы роста и дифференцировки всех тканей и систем организма. Тяжелые изменения развиваются со стороны костной системы. В первую очередь это относится к ВГТ. Скорость ремоделирования падает в 2–3 раза, причем снижена скорость обеих составляющих ремоделирующего цикла — костной резорбции и костеобразования. Это сопровождается изменением маркеров разрушения костной ткани — снижается экскреция оксипролина с мочой и уровень остеокальцина в крови (маркеров костного ремоделирования). Уровни кальция и фосфора в крови и моче чаще остаются в пределах нормы [23].

Вялотекущее костеобразование приводит к замедлению минерализации кости. Отмечается повышенная хрупкость костей, увеличивается риск развития патологических переломов. Больные резко отстают в росте. Пропорции тела у детей с ГТ приближаются к хондродистрофическим (коэффициент «верхний/нижний сегмент» больше нормальных значений). Характерны недоразвитие лицевого скелета, широко расставленные глазницы (гипертелоризм), широкая запавшая переносица. Запаздывает прорезывание молочных зубов и их смена постоянными.

Эпифизарные зоны роста длительное время остаются открытыми. Большой и малый роднички закрываются поздно, а у некоторых больных остаются открытыми вплоть до школьного возраста.

Задержка роста при ГТ объясняется не только дефицитом Т₄ и Т₃, но и нарушением функции ГР. Известно, что ГТ приводит к снижению спонтанной и стимулированной секреции ГР. Это связывают с потенцирующим действием ТГ на процесс синтеза соматолиберина в гипоталамусе [6].

Костный возраст у таких больных отстает от паспортного, нарушается последовательность появления ядер окостенения.

При рентгенографии у детей отмечается зернистая структура верхних эпифизов бедренных костей, которые окостеневают с опозданием. Ядра окостенения появляются неравномерно, окостенение эпифизов начинается из разных, хаотично разбросанных по площади эпифизарного хряща, фокусов. Часто обнаруживается гипоплазия первого поясничного позвонка или перелом его тела с деформацией [7]. В более позднем возрасте у пациентов развивается остеопороз.

Нервная система и гипотиреодная миопатия

Нервно-мышечные осложнения проявляются в виде полинейропатии, туннельного синдрома, миопатии.

Полинейропатия встречается у 18–72% больных ГТ. Ее возникновение связывают с компрессией нервов в результате муцинозной инфильтрации периневрия, а также нарушением окислительных процессов в результате нехватки ТГ. Это приводит к сегментарной демиелинизации периферических нервов [24].

Клинически гипотиреодная полинейропатия проявляется болями и парестезиями в дистальных отделах конечностей, полиневритическими нарушениями чувствительности, снижением сухожильных рефлексов, ослаблением мышечной силы.

При электромиографии регистрируют низкую амплитуду и падение скорости проведения нервного импульса по чувствительным и двигательным нервам.

Боли в кистях могут быть связаны с формированием туннельного синдрома, который развивается в связи с отеком связок, мышц, сухожильных влагалищ, фасций. Синдром запястного канала обнаруживается примерно у 30% больных ГТ [25].

Природой его является сдавление срединного нерва связкой сгибателей в области лучезапястного сустава в результате отложения в параартикулярных тканях мукополисахаридов, отека и уплотнения тканей, что очень характерно для ГТ. Считается, что выявление синдрома запястного канала служит показанием для исследования функции ЩЖ. Туннельные нейропатии другой локализации встречаются гораздо реже.

Со стороны мышечной системы для больных, страдающих ГТ, характерна гипотиреоидная миопатия, которую описал Е. Cocher в 1892 г. у детей с эндемическим кретинизмом как гипертрофию мышц при сниженной силе. В дальнейшем такой вариант гипотиреоидной миопатии (генерализованная гипертрофия скелетной мускулатуры, сочетающаяся с мышечной слабостью и медлительностью в движениях) у детей получил название синдрома Кохера–Дебре–Семолайна, который встречается чаще у мальчиков. Гипотиреоидная миопатия составляет около 5% всех приобретенных миопатий. У больных с первичным ГТ этот синдром встречается в 25–60% случаев [26].

Миопатия проявляется умеренной слабостью в проксимальных отделах конечностей, миалгией, скованностью в мышцах, особенно по утрам, замедленностью движений. В редких случаях в патологический процесс вовлекаются дистальная и бульбарная мускулатура, мышцы лица. Могут наблюдаться судороги, торможение релаксации. Выраженность миопатии пропорциональна тяжести ГТ. В сыворотке крови определяются повышенные концентрации КФК и миоглобина.

Специфично снижение мышечной силы без видимой атрофии. Но иногда наблюдается псевдогипертрофия мышц за счет инфильтрации мукополисахаридами. Мышечная масса увеличивается, мышцы становятся плотными, тугоподвижными, заметно контурируются, что сопровождается высоким уровнем сывороточной КФК в условиях тяжелой мышечной слабости. Это состояние получило название синдрома Гоффмана. Чаще всего вовлекаются дельтовидные, икроножные и трапециевидная мышцы [25].

Типичными симптомами ГТ являются снижение сухожильных рефлексов, торможение сокращения и расслабления мышц. Причиной этому служит отсроченный во времени обратный захват кальция саркоплазматическим ретикулом.

Ряд исследователей описывает полимиозитоподобный синдром при ГТ, который сопровождается выраженной миалгией и значительным повышением уровня КФК [27]. Сообщается о пациентах с рабдомиолизом, осложненным острым мышечным некрозом, причиной которого был вовремя не диагностированный ГТ [28].

Патоморфологически в мышцах больных ГТ обнаруживают признаки неспецифического дистрофического процесса. Длина мышечных волокон становится неодинаковой, исчерченность нередко теряется. Выявляется некроз и атрофия мышечных волокон, развивается заместительный склероз, нарушается микроциркуляция. Компенсаторно-приспособительные реакции выражаются в развитии гипертрофии мышечных волокон и кольцевидных миофибрилл, формировании артериовенозных анастомозов.

Дефицит ТГ приводит к нарушению экспрессии генома тяжелых цепей миозина, перераспределению его изоформ, подавлению белкового синтеза и, следовательно, мышечного роста, что также может играть определенную роль в слабости мышц и снижении работоспособности [29].

Наблюдаемое при этом увеличение количества мышечной ткани не сопровождается повышением мышечной силы, поэтому часто данное состояние описывается как псевдогипертрофия.

Поражение мышечной системы при ГТ в некоторых случаях способно вызвать слабость дыхательной мускулатуры, что может привести к дыхательной недостаточности.

Изменения нервно-мышечной системы носят обратимый характер и, как правило, полностью исчезают после своевременного лечения тиреоидными препаратами.

Суставы при гипотиреозе

Поражение суставов у больных с ГТ развивается в 20–25% случаев и носит неспецифический характер. В процесс вовлекаются как коленные, так и мелкие суставы кистей и стоп. Больные жалуются на болезненность и припухлость суставов, скованность и ограничение подвижности в них. При обследовании находят утолщение синовиальной оболочки, скопление неспецифического выпота в полости сустава. Патологические изменения на рентгенограммах суставов часто не обнаруживаются. При длительном течении ГТ развивается диффузный системный остеопороз [30].

В 22% случаев у больных с ГТ развивается контрактура Дюпюитрена. Это безболевая сгибательная контрактура пальцев рук, возникающая в результате фиброзного перерождения ладонного апоневроза с прогрессирующими фиброзно-рубцовыми изменениями. Больные жалуются на слабость в руках, онемение пальцев на холоде и даже при комфортной погоде. Отечность и болезненность кистей рук усиливается в утренние часы. Кожа ладонных поверхностей малоподвижна и плотная [25].

При длительном течении ГТ нарушается функция хватания. Пальцы сгибаются к ладони, их полное разгибание невозможно. Подвижность суставов ограничена, имеются синовиальные выпоты, утолщения сухожилий.

У некоторых больных встречается адгезивный капсулит. В результате утолщается и сморщивается капсула плечевого сустава, что вызывает значительное ограничение подвижности и боль, которая усиливается при движениях [31].

Причиной артропатий при ГТ принято считать стимуляцию активности аденилатциклазы синовиоцитов под воздействием ТТГ, что ведет к увеличению продукции гиалуроновой кислоты фибробластами и увеличению синовиальной жидкости в суставах.

С другой стороны, нарастание уровня гиалуроновой кислоты связывают с нарушением ее распада, обусловленным низким уровнем T_4 . Избыток этого продукта откладывается в синовиальных оболочках и в других соединительных тканях [25].

Лабораторные признаки воспаления обычно не выражены. У больных гипотиреозной артропатией возможно небольшое увеличение СОЭ. При лечении ЗГТ выраженность миопатии и артропатии снижается параллельно с другими симптомами ГТ.

ЛОР-система

У детей с ВГТ при крике обращает на себя внимание низкий и грубый голос из-за отека и утолщения голосовых связок. Часто встречается цианоз носогубного треугольника, затрудненное носовое и шумное стридорозное дыхание, которые связаны с отеком слизистой носа гортани и бронхов. В дальнейшем эти дети часто болеют ОРВИ.

В старшем возрасте такие пациенты жалуются на ослабление органов чувств, ощущение дискомфорта в горле, ощущение комка при глотании, на головокружение, изменение тембра голоса, нарушение ночного зрения, частый кашель. При осмотре гортани выявляют гипотоничные, утолщенные голосовые складки, что обуславливает низкий голос. Голосовая щель имеет форму овала.

При медленном течении ГТ первым симптомом заболевания может быть нарушение слуха, что является поводом для обращения к отоларингологу. Причиной снижения слуха является муцинозный отек слухового прохода, евстахиевой трубы и структур среднего уха. Из-за затрудненного носового дыхания, скопления муцина в слизистых оболочках полости рта, респираторного тракта, отека языка и губ речь становится невнятной.

Гипотиреоз и психоневрологический статус

Особую роль ТГ играют в период внутриутробной и ранней постнатальной жизни. В последние годы проведенные научные исследования доказывают ведущую роль ЩЖ в формировании структур мозга [32]. При дефиците ТГ мозг останавливается в развитии, подвергается дегенеративным изменениям, что резко ухудшает интеллектуальные способности ребенка.

Известно, что ЩЖ плода начинает синтезировать ТГ только с 15-й недели, а до этого он обеспечивается материнскими гормонами, которые проникают через фетоплацентарный барьер.

Наличие выраженной гипотироксинемии у беременной приводит к неврологическому кретинизму у плода, так как в этот период идет активный нейрогенез коры головного мозга. У здоровых ядерные рецепторы ТГ взаимодействуют с рецепторами в клетках мозга плода и активируют чувствительные к этим гормонам гены, которые стимулируют синтез белков, необходимых для развития нервной системы [33].

В этот же период дифференцируется улитка, то есть формируется слух и те церебральные структуры, которые отвечают за моторные функции человека. Низкий уровень ТГ, особенно в первые месяцы жизни, приводит к задержке процессов миелинизации нервных волокон, нарушению аккумуляции липидов и гликопротеидов в нервной ткани, что в конечном итоге ведет к морфофункциональным нарушениям в мембранах нейронов проводящих путей мозга. Важную роль ТГ играют в регуляции активности генов, кодирующих синтез миелина [2].

Необратимость повреждения ЦНС при ВГТ без лечения объясняется особенностями развития головного мозга у новорожденного. Тиреоидная недостаточность в период наиболее быстрого роста и активного нейрогенеза приводит к необратимой психической отсталости. У плода и в первые годы жизни ребенка резко нарушается интеллектуальное и моторное развитие.

Такие дети вялы, не держат голову, не переворачиваются со спины на бок, часами могут лежать спокойно, не проявляя беспокойства к голоду и мокрой пеленке, не интересуются игрушками, поздно начинают сидеть, ходить. У них выражена задержка психомоторного и речевого развития.

Если в первые месяцы больные с ВГТ не получают ЗГТ, то отставание в интеллектуальном развитии остается на всю жизнь [9].

Различают две формы эндемического кретинизма — неврологический и микседематозный. Наиболее часто встречается неврологический эндемический кретинизм, в клинике которого на первый план выходят неврологические (пирамидные и экстрапирамидные) нарушения. Крайняя степень интеллектуальных расстройств — развитие идиотии и имбецильности. Клинические признаки ГТ при этой форме слабо выражены. Для микседематозного эндемического кретинизма характерна выраженная органная симптоматика ГТ.

Заместительная гормональная терапия ВГТ, начатая вскоре после рождения, минимизирует риск развития грубых изменений со стороны ЦНС.

Больным с приобретенным ГТ, развившимся после 3 лет, свойственны сонливость, хроническая усталость, апатия, заторможенность, дизартрия, замедленность речи, гипо- и/или амимия, снижение памяти, депрессия, брадифрения.

Ранняя диагностика и ЗГТ левотироксином нивелируют указанные нарушения. Когнитивные расстройства восстанавливаются. На данный момент нет единого мнения, насколько ГТ способны оказывать влияние на энергетический метаболизм мозга и потребление кислорода. Но в некоторых работах показано, что мозговой кровоток, потребление глюкозы и кислорода при ГТ уменьшаются [34].

ГТ оказывает влияние на психологический статус пациентов старшего возраста. С недостатком ГТ связано снижение уровня оптимизма, жизнелюбия и активности. При субклиническом ГТ чаще всего страдает эмоциональная сфера. Для больных характерно подавленное настроение, необъяснимая тоска, выраженная депрессия, отличительной особенностью которой является присутствие чувства паники и низкая эффективность антидепрессантов. Субклинический ГТ не является причиной развития депрессии, но он может снижать порог развития депрессивных состояний. При манифестном ГТ нервно-психические расстройства наиболее выражены. Гипотиреоидная энцефалопатия характеризуется общей заторможенностью, головокружением, снижением социальной адаптации, существенным нарушением интеллекта. Больные отмечают, что с трудом анализируют происходящие события. Снижение интеллекта чаще возникает у больных пожилого возраста и, как правило, протекает идентично сенильной деменции, но в отличие от нее носит обратимый характер.

Итак, ГТ непосредственно влияют на различные функции не только развивающейся нервной системы, но и на метаболизм ее в зрелом возрасте. Они играют определяющую роль во многих биохимических процессах, а дефицит йодсодержащих гормонов является одной из причин, способствующих возникновению когнитивных, нейровегетативных, сосудистых, двигательных, психических и поведенческих расстройств. Снижение уровня гормонов ЩЖ в раннем постнатальном периоде жизни значительно снижает умственные возможности человека, но при этом вовремя начатая ЗГТ всегда оказывается эффективной и позволяет полностью восстановить интеллект человека [33].

Кровь при гипотиреозе

Гипотиреоз оказывает различные эффекты на гемопоэз, периферические клетки крови и свертывающую систему.

Анемия при ГТ встречается у 25–50% больных. Из-за нарушения всасывания железа в ЖКТ и избыточной кровопотери, особенно при меноррагии, возможно развитие железодефицитной анемии.

Приблизительно у 10% пациентов с ГТ вследствие аутоиммунного тиреоидита диагностируется пернициозная анемия (дефицит витамина В12), вызванная латентным аутоиммунным гастритом. Кроме того, анемия усиливается в результате угнетения эритропоэза и снижения выработки эритропоэтина в почках.

Анемия может быть результатом снижения потребления периферическими тканями кислорода. Уменьшение объема циркулирующей плазмы может быть связано с уменьшением массы эритроцитов. У некоторых пациентов гематокрит ниже 35%. Уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула у таких больных обычно не изменены [35].

ГТ оказывает влияние на свертывающую систему. Наиболее частыми изменениями считаются снижение концентрации в плазме VIII фактора свертывания крови и умеренного увеличения тромбопластинового времени. Возможно снижение фактора Виллебранда. Характерные для ГТ нарушения тромбоцитарного роста ведут к снижению агрегации тромбоцитов, что в сочетании со снижением уровня в плазме фактора VIII, а также повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость.

У пациентов могут наблюдаться поверхностные гематомы, кровоточивость после стоматологических и других манипуляций [36]. Анемия и нарушение гемостаза в большинстве случаев нивелируются через несколько недель или месяцев после начала терапии левотироксином.

Влияние гипотиреоза на эндокринную систему

Длительный некомпенсируемый первичный ГТ способствует развитию гормонального дисбаланса. Гипотироксинемия приводит к увеличению ТРГ. Последний, влияя на гипофиз, стимулирует как секрецию пролактина (П), так и ТТГ. Повышение его концентрации приводит к гиперсекреции последних двух гормонов. При длительном некомпенсируемом первичном ГТ нередко выявляется гиперплазия гипофиза.

Возможно, что ТРГ оказывает стимулирующее влияние на секрецию П через повышение экспрессии генов П и рецепторов к нему непосредственно в гипофизе. Кроме того, дефицит ТЗ нарушает образование дофамина — вещества, необходимого для нормального пульсового выделения рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ЛГ) — люлиберина.

У мальчиков с тяжелым декомпенсированным ГТ возможно развитие синдрома Ван Вика–Громбаха, который характеризуется тяжелым декомпенсированным ГТ, преждевременным половым развитием, гинекомастией, увеличением тестикул при отсутствии или слабой выраженности симптомов андрогенизации.

У таких больных выявляется значительное повышение уровней ТТГ, П, ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Уровень тестостерона не превышает допубертатных значений. Некоторые авторы объясняют это ингибирующим действием П на гонадотропные рецепторы в тестикулах [37].

У девочек первыми признаками преждевременного полового развития являются увеличение молочных желез, иногда с лактореей, появление менархе. Лобковое и аксиллярное оволосение нехарактерны. У всех больных выявляются высокие уровни ТТГ и П, уровни ЛГ и ФСГ увеличены умеренно. При УЗИ малого таза очень часто визуализируются кистозно-измененные яичники.

У девочек гиперпролактинемия (ГПЛ) нарушает цикличность выделения люлиберина, вследствие чего снижается секреция прогестерона яичниками и блокируется действие гонадотропинов на уровне яичников. Нарушается менструальный цикл, возможны олигоопсоменорея, аменорея, ановуляторные циклы, галакторея, вторичный поликистоз яичников, выпадение волос на лобке, в подмышечных впадинах.

Адекватная заместительная гормональная терапия ТГ нормализует секрецию П и ликвидирует гинекомастию [37].

При первичном ГТ снижается секреция ГР, результатом этого является низкие уровни инсулиноподобных ростовых факторов (ИФР-I, ИФР-II и ИФРСБ-3). Замедляется продольный рост костей и созревание гипертрофической зоны ростовой пластинки. Заместительная терапия ТГ выравнивает указанные сдвиги [38].

Первичный ГТ, причиной которого является хронический аутоиммунный тиреоидит, может сочетаться с другими органоспецифическими аутоиммунными эндокринными заболеваниями. В детском возрасте чаще встречается аутоиммунный полигландулярный синдром (АПГС) 1-го типа, у взрослых АПГС 2-го типа. Синдром является многофакторным, имеет наследственную предрасположенность и может иметь семейный характер, присутствуя у родственников пациентов с АПГС в виде сочетанной аутоиммунной патологии или отдельных его компонентов.

АПГС 1-го типа определяется характерной триадой. Первым проявлением обычно является хронический слизистокожный кандидоз, чаще всего в сочетании с гипопаратиреозом. Позднее появляются признаки хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН). Иногда проходят десятилетия между первыми и последующими симптомами заболевания у одного и того же больного.

Классической триаде заболевания часто сопутствует и патология других органов и систем. Больные с АПГС 1-го типа страдают алопецией, синдромом мальабсорбции, недостаточностью половых желез. Реже встречается хронический активный гепатит, пернициозная анемия, и примерно у 4% развивается сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа). АПГС 2-го типа представляет собой сочетание ХНН и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и/или СД 1 типа [10].

Пациенты с аутоиммунными полиэндокринопатиями относятся к группе риска по развитию хронического аутоиммунного тиреоидита с исходом развития ГТ. Следует помнить, что хронический аутоиммунный тиреоидит нередко сочетается с ревматическими заболеваниями — ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, которые имеют аутоиммунную природу.

Продолжение статьи читайте в следующем номере.

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
А. И. Ушаков

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.77.67.002

Своевременная диагностика и лечение гипотиреоза — основа здорового психического и физического развития детей (часть 1)/ В. В. Смирнов, А. И. Ушаков

Для цитирования: Лечащий врач № 1/2020; Номера страниц в выпуске: 10-16

Теги: щитовидная железа, недостаточность тиреоидных гормонов, метаболизм

защищены.