

УДК 616.44-007-053.1-053.3-07

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-17>

Роль неонатального скрининга в диагностике врожденного гипотиреоза у новорожденных

А. И. Зарянкина¹, Л. С. Сергейчик¹, Е. А. Козик², О. П. Целехович²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская областная детская клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Актуальной проблемой медицины является сохранение здоровья каждого новорожденного, каждого ребенка, всего детского населения. Вопросы диагностики, лечения, профилактики заболеваний в детском возрасте выходят на первый план, начиная с момента зачатия, внутриутробного развития, периода новорожденности. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) во многом определяют нормальное внутриутробное и постнатальное развитие ребенка, влияя на формирование, дифференцировку, развитие органов и систем, прежде всего центральной нервной системы. Своевременная диагностика и лечение врожденного гипотиреоза (ВГ) является важной социальной и медицинской проблемой во всем мире. Внедрение популяционного неонатального скрининга на ВГ позволило избежать раннего необратимого поражения головного мозга, ранней умственной отсталости и обеспечить тысячам детей нормальное физическое и психическое развитие.

В статье описан клинический случай ВГ у новорожденного, протекавшего с клиническими симптомами прогрессирующей полиорганной недостаточности, потребовавшей госпитализации в отделение интенсивной терапии, перевода на 3-й уровень респираторной поддержки, назначения кардиотонических лекарственных средств. Положительный результат неонатального скрининга на ВГ (результат получен на 17-й день жизни) позволил поставить правильный диагноз, назначить гормонозаместительную терапию, купировать тем самым клинические симптомы и предотвратить необратимые изменения головного мозга, тяжелую умственную отсталость и инвалидизацию ребенка.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг, новорожденные

Вклад авторов. Зарянкина А.И.: обзор публикаций по теме статьи, подготовка текста статьи; Сергейчик Л.С.: описание клинического случая, подготовка текста статьи; Козик Е.А., Целехович О.П.: клиническое наблюдение за пациентом, анализ данных статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки

Для цитирования: Зарянкина АИ, Сергейчик ЛС, Козик ЕА, Целехович ОП. Роль неонатального скрининга в диагностике врожденного гипотиреоза у новорожденных. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):156–166. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-17>

Role of neonatal screening in the diagnosis of congenital hypothyroidism in newborns

Alla I. Zaryankina¹, Lilia S. Sergeychik¹, Elena A. Kozik², Olga P. Tselekhovich²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Abstract

A current problem of medicine is the preservation of the health of every newborn, every child, and the entire child population. The issues of diagnosis, treatment, and prevention of childhood diseases come to the fore, starting from the moment of conception, intrauterine development, and the newborn period.

Thyroid hormones (thyroid gland) largely determine the normal intrauterine and postnatal development of a child, affecting the formation, differentiation, development of organs and systems, especially the central nervous system. Timely diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism (CH) is an important social and medical problem worldwide. Introduction of population-based neonatal screening for CH has made it possible to avoid early irreversible brain damage, early mental retardation and to provide thousands of children with normal physical and mental development.

The article describes a clinical case of CH in a newborn with clinical symptoms of progressive multiorgan failure that required hospitalization in the intensive care unit, transfer to level 3 of respiratory support, and administration of cardio-

tonic drugs. The positive result of neonatal screening for CH (the result was obtained on the 17th day of life) allowed to make the correct diagnosis, prescribe hormone replacement therapy, thus controlling clinical symptoms and preventing irreversible brain changes, severe mental retardation, and disablement of the child.

Keywords: *congenital hypothyroidism, neonatal screening, newborns*

Author contributions. Zaryankina A.I.: review of the publication on the topic of the article, preparation of the text of the article; Sergeychik L.S.: description of the clinical case, preparation of the text of the article; Kozik E.A., Tselekhovich O.P.: clinical observation of the patient, analysis of the article data.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Zaryankina AI, Sergeychik LS, Kozik EA, Tselekhovich OP. Role of neonatal screening in the diagnosis of congenital hypothyroidism in newborns. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):156–166. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-17>

Введение

Врожденный гипотиреоз — одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний ЩЖ у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов (ТГ), обусловленная морфофункциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы, ЩЖ или их анатомическим повреждением во внутриутробном периоде [1], приводящая к задержке развития всех органов и систем организма при отсутствии своевременно начатого лечения [2].

Частота ВГ различная в разных регионах мира: от 1:3000–4000 новорожденных в Европе до 1:6000–7000 новорожденных в Японии. Различная частота и у детей разных рас: у новорожденных негроидной расы заболевание встречается редко (1:30 000), у латиноамериканцев — часто (1:2000). Мировая статистика говорит о большей частоте ВГ у девочек (в 2–2,5 раза) по сравнению с мальчиками [3]. Распространенность ВГ в Российской Федерации, по результатам неонатального скрининга, составляет 1 случай на 3600 новорожденных (1997–2015) [4, 5].

В Республике Беларусь частота встречаемости ВГ (2014) — 1 случай на 4216 новорожденных [1].

С момента внедрения популяционного неонатального скрининга в Республике Беларусь (1991–2022) частота встречаемости ВГ составила 1 случай на 6064 новорожденных детей [6]. Снижение частоты встречаемости ВГ во многом связано с программой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации йодной недостаточности в Республике Беларусь. По данным ВОЗ и Международного чрезвычайного фонда помощи детям при Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) в 1990-е гг. Беларусь входила в число стран Содружества Независимых Государств с дефицитом йода [7]. Под эгидой ВОЗ было проведено масштабное национальное исследование, показавшее наличие существенного дефицита йода в питании и

высокую частоту встречаемости йододефицитных заболеваний, в частности эндемического зоба, среди населения Республики Беларусь. В регионах зобной эндемии существенно повышается риск рождения детей с ВГ по сравнению с общими показателями в популяции. В Республике Беларусь программа ликвидации йодной недостаточности была разработана и внедрена в период 2000–2010 гг.: освоен выпуск высококачественной пищевой йодированной соли, налажена система контроля ее качества и потребления, проведена работа по популяризации знаний о проблеме йодного дефицита среди населения. В Гомельской области программа по преодолению йодного дефицита проводится с 1990 г. [8]

Результаты неонатального скрининга четко коррелируют с обеспеченностью населения, в том числе беременных женщин, йодом [9].

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)):

- **E03.0** Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом. Зоб (нетоксический) врожденный паренхиматозный.

- **E03.1** Врожденный гипотиреоз без зоба. Аплазия щитовидной железы (с микседемой). Врожденная атрофия щитовидной железы.

- **E07.1** Дисгормональный зоб. Семейный дисгормональный зоб. Синдром Пендреда.

- **E07.8** Другие уточненные болезни щитовидной железы. Дефект тироксинсвязывающего глобулина. Кровоизлияние в щитовидную железу. Инфаркт щитовидной железы. Синдром нарушения эутиреоза.

Этиология ВГ. В зависимости от уровня поражения выделяют первичный (тиреоидный) и вторичный (гипофизарный/гипоталамический или центральный) ВГ. В подавляющем большинстве случаев имеет место первичный врожденный гипотиреоз (ПВГ) с высоким уровнем тиротропного гормона (ТТГ).

Первичный врожденный гипотиреоз развивается вследствие недостаточной продукции ТГ при патологии самой ЩЖ.

Причины ПВГ [3]:

1. Дисгенезия ЩЖ (нарушение строения и закладки):

- агенезия;
- гипоплазия;
- гемиагенезия;
- дистопия (язычная, подъязычная, срединная, загрудинная).

2. Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов):

— дефект транспорта йода (мутация гена *SLC5A5 (NIS)*);

— дефект пероксидазной системы (мутация генов *TPO, DUOX2, DUOX2*);

— дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена *TG*);

— синдром Пендреда (мутация гена *SLC26A4*);

— дефект дейодирования (мутация гена *IYD*).

В Беларуси, как и во всем мире, ПВГ представлен в большинстве случаев дисгенезией ЩЖ [1, 9]. Агенезия ЩЖ встречается в 22–42 % случаев, эктопия — в 35–42 % случаев. Частота встречаемости гипоплазии ЩЖ составляет от 24 до 77 % среди причин ПВГ у новорожденных [10], в Республике Беларусь — 70,9 % [9]. Причинами дисгенезии могут быть средовые и генетические факторы. В 85 % случаев ПВГ является спорадическим [1].

Идентифицированы гены, мутации которых приводят к нарушениям закладки, миграции, дифференцировки ЩЖ, к дефектам синтеза ТГ, нарушениям гипоталамо-гипофизарной оси. Наиболее широко изучены варианты дисгенезии ЩЖ. Однако только в 2 % случаев доказано нарушение закладки ЩЖ, ассоциированное с мутациями генов, в остальных случаях причина остается неизвестной. Результаты молекулярно-генетического анализа показали, что дефекты генов дисгормоногенеза являются преобладающими в структуре наследственных форм ПВГ [11–17].

Врожденный гипотиреоз встречается значительно реже и развивается вследствие недостаточной продукции ТТГ при отсутствии первичной патологии самой ЩЖ.

Причины ВГ связаны с поражением гипоталамо-гипофизарной системы:

— сочетанный дефицит гипофизарных гормонов (гипопитуитаризм);

— изолированный дефицит ТТГ.

Редкая форма гипотиреоза — периферическая резистентность тканей к ТГ в результате мутации гена ядерных тиреоидных рецепторов.

Может наследоваться по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу. Форма сложна для диагностики (не диагностируется неонатальным скринингом, так как уровень ТТГ и тироксина (Т4) находится в референсных значениях).

Транзиторный ВГ новорожденных — временная недостаточность ТГ, характерная для неонатального периода. Отмечается высокий ТТГ при низкой концентрации свободного тироксина (свТ4).

Данное состояние чаще встречается:

— у новорожденных в регионах, эндемичных по недостатку йода;

— у новорожденных с низкой массой тела при рождении (< 1500 г) и недоношенных детей (гестационный возраст < 36 недель);

— у новорожденных с внутриутробной (и постнатальной) гипотрофией;

— у детей, матери которых получали во время беременности большие дозы антигипотиреоидных препаратов по поводу болезни Грейвса;

— у детей с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями;

— у новорожденных, рожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (возможна трансплацентарная передача антител, блокирующих рецептор к ТТГ) [2, 3].

Патогенез. Гормоны ЩЖ играют важную роль в регуляции функционирования различных органов и систем организма, обеспечивают нормальный рост и психическое развитие ребенка.

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 [18]. Именно они обеспечивают синтез большого количества различных информационных рибонуклеиновых кислот, запускающих процесс образования множества внутриклеточных белков, необходимых для работы клеток. Важное место гормоны ЩЖ занимают в регуляции синтеза и секреции гормона роста. ТГ ускоряют продольный рост костей и участвуют в созревании гипертрофической зоны ростовой пластинки. Именно ТГ (независимо от гормона роста) в первые годы жизни обеспечивают нормальную длину и рост ребенка. 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 [18].

Гипотироксинемия приводит к развитию метаболических нарушений, снижению скорости окислительных процессов и активности ферментных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости и накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена, нарушению дифференцировки всех тканей и систем, что служит причиной функциональных и органических нарушений различных систем организма.

Основным патогенетическим механизмом многих симптомов ВГ 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. У пациентов снижается основной обмен. Нарушается терморегуляция. В период активного нейrogenеза (у детей первого полугодия-года жизни) дефицит ТГ нарушает процессы миелинизации нервных волокон, снижает накопление липидов и гликопротеидов в нервной ткани, что вызывает морфофункциональные изменения в мембранах нейронов проводящих путей мозга. Недостаточность функции ЦЖ в первые месяцы жизни приводит к грубым и необратимым повреждениям центральной нервной системы, умственной отсталости [6].

Клиническая картина. ВГ — заболевание, которое может быть длительное время не диагностировано, протекать под масками различных состояний и заболеваний. В связи с этим (при отсутствии скрининга) ВГ нередко диагностируется поздно (часто после 3 месяцев жизни), что приводит к необратимым изменениям в организме, определяя неблагоприятный прогноз.

Клинические проявления и течение гипотиреоза существенно различаются у лиц разного возраста [2, 3, 19–23].

Основные клинические проявления ВГ у новорожденных:

- переносенная беременность (более 40 недель);
- большая масса тела при рождении (более 3500 г);
- отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
- низкий, грубый голос при плаче, крике;
- позднее отхождение мекония;
- позднее отпадение пупочного канатика;
- плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянущаяся желтуха.

Для детей второго полугодия первого года жизни, при отсутствии лечения, на первый план

выступает нарастающая задержка психомоторного, физического, а затем, в пубертатном периоде, и полового развития.

Для детей с ВГ характерно:

- отставание в развитии моторики: дети вялые, часами могут лежать спокойно, не проявляя беспокойства при голоде; не интересуются игрушками; поздно начинают сидеть, ходить;
 - со стороны кожи и придатков кожи: кожные покровы сухие, желтоватые, шелушатся из-за пониженной секреции потовых и сальных желез, имеют «мраморный» рисунок, холодные на ощупь;
 - волосы ломкие сухие, без блеска, усиленно выпадают, характерна себорея волосистой части головы, лба, век;
 - ногти ломкие, с трещинами; отмечается медленный рост волос и ногтей;
 - комплекс респираторных симптомов: затрудненное носовое дыхание, стридор, цианоз носогубного треугольника, низкий, грубый голос, частые простудные заболевания;
 - гипотония мышц: большой живот с пупочной грыжей, расхождение прямых мышц живота, частые запоры, метеоризм;
 - осанка с поясничным лордозом, выступающими ягодицами и полусогнутыми коленями;
 - постнатальное отставание в росте: прогрессирующее замедление скорости роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте > 1 года)) для соответствующего хронологического возраста и пола; выраженная низкорослость (рост ниже 3-го перцентиля или ниже 2 стандартных отклонений (< -2,0 SDS) от средней в популяции для соответствующего хронологического возраста и пола); пропорции тела близки к хондродистрофическим (коэффициент «верхний / нижний сегмент» больше нормальных значений);
 - недоразвитие костей лицевого скелета при удовлетворительном росте костей черепа;
 - широкая запавшая переносица;
 - гипертелоризм;
 - позднее закрытие большого и малого родничков;
 - позднее прорезывание зубов и их запоздалая смена;
 - со стороны сердечно-сосудистой системы: приглушенные тоны сердца, брадикардия, функциональный шум, расширенные границы сердца, пониженное артериальное и пульсовое давление;
 - задержка полового созревания.
- Учитывая вышеописанное разнообразие неспецифических клинических проявлений, трудности ранней диагностики ВГ, во многих странах мира проводится популяционный скрининг на ВГ.

Ранняя диагностика (до 21 дня жизни) и назначение гормонозаместительной терапии ВГ (в первые 2–3 недели жизни) предупреждает необратимые изменения в головном мозге и обеспечивает нормальное развитие ребенка.

Впервые неонатальный скрининг на ВГ был внедрен в Канаде в 1974 г. и показал важность данного диагностического метода [24].

В Республике Беларусь массовый неонатальный скрининг проводится с 1991 г.

Согласно клиническому протоколу диагностики, лечения и диспансерного наблюдения детского населения с заболеванием ПВГ (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.08.2009 № 781. Дополнение: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.01.2011 № 69. «Об утверждении некоторых клинических протоколов») обследованию на ПВГ подлежат все новорожденные (материалом для исследования является капиллярная кровь, взятая из пальца традиционным способом). Взятие

крови у новорожденных осуществляется в организации здравоохранения: у доношенных — на 3-й день жизни, у недоношенных — на 7–10-й день жизни. Тестирование проводится в клинко-диагностической генетической лаборатории государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”» (ГУ «РНПЦ “Мать и дитя”») в сухих пробах крови. Первичным скринирующим тестом на ПВГ является определение концентрации ТТГ автоматизированным высокочувствительным иммунофлуоресцентным методом. Для новорожденных установлена граница нормальных значений ТТГ, равная 15 мкЕд/мл. При превышении этих значений проводят повторное тестирование, госпитализацию, обследование.

В 2023 г. Е.А. Калинина и соавт. опубликовали результаты неонатального скрининга в Республике Беларусь за период 1991–2022 гг., показав частоту встречаемости ВГ в Республике Беларусь и по регионам нашей страны [6] (таблица 1).

Таблица 1. Результаты неонатального скрининга в Республике Беларусь за период 1991–2022 гг.
Table 1. Results of neonatal screening in the Republic of Belarus over a period of 1991–2022

Регион	Количество обследованных	Количество выявленных ПВГ по скринингу	Частота
г. Минск	556 691	98	1:5680
Минская обл.	380 128	59	1:6443
Бресткая обл.	420 518	75	1:5607
Гродненская обл.	295 376	48	1:6154
Витебская обл.	295 678	40	1:7392
Гомельская обл.	396 831	64	1:6200
Могилевская обл.	292 803	51	1:5741
Итого	2 638 025	435	1:6064

На сегодняшний день программа популяционного скрининга на ВГ характеризуется высоким процентом охвата новорожденных (более 99 %) [6], что позволяет проводить своевременную гормонозаместительную терапию.

Лечение. Главная задача лечения ВГ — максимально быстро нормализовать тиреоидный статус ребенка для восстановления нормальных физиологических функций всех органов и систем.

Основное лекарственное средство заместительного лечения — левотироксин натрия. Его преимущество в том, что он идентичен естественному гормону Т4. Лечение следует начинать максимально рано после установления диагноза ВГ (в первые 2–3 недели жизни).

Доза препарата зависит от возраста, морфофункционального развития и сопутствующих заболеваний [25].

Согласно Консенсусу Европейского общества детских эндокринологов (ESPE, Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis and Management of Congenital Hypothyroidism, 2014) [26] начало лечения определяется по биохимическим критериям:

- при ТТГ ≥ 40 мМЕ/л терапию следует начинать немедленно;
- при ТТГ < 40 мМЕ/л можно отсрочить терапию на 1–2 суток до получения сыровоточных результатов ТТГ;
- при сыровоточной концентрации свТ4 ниже возрастных норм вне зависимости от уровня ТТГ терапию следует начинать немедленно;
- при сыровоточном уровне ТТГ > 20 мМЕ/л, даже при нормальном показателе сыровоточного свТ4, терапия должна быть назначена;
- при сыровоточном уровне ТТГ 6–20 мМЕ/л и нормальном показателе свТ4 необходимо про-

вести диагностический поиск для уточнения диагноза.

Контроль адекватности заместительной терапии левотиноксином — нормализация лабораторных показателей (сывороточных или плазменных концентраций свТ4 (или общего Т4) и ТТГ), исчезновение клинических проявлений. Доказано, что быстрая нормализация уровня ТГ (в течение первых 2 недель после начала лечения) и поддержание высоких показателей свТ4 на протяжении первого года жизни приводит к лучшему результату в интеллектуальном развитии ребенка [1]. Заместительная терапия гормонами ЩЖ проводится пожизненно.

Случай из клинической практики

Пациент М. переведен в педиатрическое отделение для новорожденных учреждения «Гомельская областная детская клиническая больница» (У «ГОДКБ») в возрасте 4 суток из учреждения «Мозырский городской родильный дом».

Анамнез: ребенок родился от молодых родителей, от первой беременности, которая протекала на фоне эрозии шейки матки, кариеса, угрозы прерывания беременности, многоводия в третьем триместре. Роды первые, через естественные родовые пути, в сроке 40,1 недели гестации (281 день). Безводный промежуток составил 5 ч 51 мин, околоплодные воды — светлые, прозрачные. При рождении ребенок закричал сразу; оценка по шкале Апгар на 1-й мин — 8 баллов, на 5-й мин — 9 баллов; антропометрические показатели: масса — 3390 г, длина — 51 см, окружность головы — 34 см, окружность груди — 35 см. Состояние при рождении расценено как удовлетворительное, после рождения ребенок находился на совместном пребывании с матерью. Ребенок привит против гепатита В, реакции на вакцинацию не было. На 3-и сутки взята кровь для скринингового обследования на наследственные болезни (фенилкетонурия, гипотиреоз, муковисцидоз, адреногенитальный синдром). К концу 3-х суток жизни состояние ребенка с отрицательной динамикой: появились частые обильные срыгивания с примесью зелени, рвота фонтаном через 15–20 мин после кормления несколько раз в сутки, иктеричность кожных покровов. Учитывая клиническую картину, тяжесть состояния, необходимость постоянного динамического мониторинга, ребенок переведен в отделение анестезиологии и реанимации. После перевода в течение суток сохранялись срыгивания полным объемом кормления. Выставлен диагноз: «Срыгивание и руминация новорожденного. Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная». Мальчик обследован согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской

помощи в неонатологии», утвержденному Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022 № 34. Ребенку назначена инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в объеме жидкости поддержания 110 мл/кг/сут, антибактериальная терапия сульфасидом 150 мг/кг/сут, с целью профилактики дефицита витамина К₁ вводился канакион.

Состояние ребенка сохранялось тяжелым, стабильным, без существенной динамики, что послужило поводом для перевода новорожденного на 4-е сутки жизни выездной реанимационной бригадой в У «ГОДКБ». Ребенок госпитализирован в педиатрическое отделение для новорожденных. Состояние при переводе расценивалось как тяжелое за счет нарушения энтерального питания и усвоения пищи, неврологической симптоматики. При поступлении ребенок срыгивал желто-зеленым содержимым, резидуальный объем составил 2 мл желто-зеленого цвета. Спонтанная двигательная активность сохранена, мышечный тонус незначительно снижен. Рефлексы новорожденного вызываются, быстро истощаются. При осмотре кожные покровы иктеричные, наличие многочисленных пустул на коже лба и волосистой части головы. Температура тела — 36,8 °С. Дыхание спонтанное, без участия вспомогательной мускулатуры. Аускультативно — пуэрильное, проводится во всех отделах, хрипов нет, ЧД — 46 в минуту. Тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке, ЧСС — 144 в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, вздут. Печень выступает на 1,5 см ниже края реберной дуги, плотноэластической консистенции, селезенка не пальпируется. Мочится самостоятельно, достаточно. Со слов сопровождающего врача анестезиолога-реаниматолога, во время транспортировки стул отходил 3 раза, мекониальный.

Выставлен предварительный диагноз: «Внутриутробная инфекция с преимущественным поражением кишечника, кожи. Некротический энтероколит 1а стадии».

Проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование. Учитывая наличие признаков некротического энтероколита, назначена энтеральная пауза, мальчик переведен на полное парентеральное питание. Ребенок консультирован детским хирургом. Проведена смена антибактериальной терапии, назначена комбинированная терапия цефотаксимом 100 мг/кг/сут с амикацином 15 мг/кг/сут. С целью профилактики грибковых осложнений вводился флуконазол 6 мг/кг/сут каждые 72 ч.

С 1-х суток пребывания в У «ГОДКБ» (4-х суток жизни) у ребенка отмечается тенденция к брадикардии (ЧСС — 80–125 в минуту).

С 6-х по 10-е сутки жизни состояние ребенка сохраняется стабильно тяжелым за счет нарушения энтерального питания, снижения мышечного тонуса. Сохраняется тенденция к брадикардии: ЧСС — 95–120 в минуту. Начато энтеральное кормление: усваивает по 15 мл смеси на основе высокого гидролиза белка каждые 3 ч. Срыгиваний и рвоты не было, резидуальных объемов в желудке нет. Сохраняется плоская весовая кривая. Мышечный тонус сохраняется переменным, рефлексы новорожденного снижены.

С 11-х суток жизни отмечается резкое ухудшение состояния за счет нарастания признаков дыхательной недостаточности. Дыхание редкое с участием вспомогательной мускулатуры: западение грудины, межреберий. В связи с развившимся эпизодом апноэ (SpO₂ — до 78 %, ЧСС — 80 в минуту) с акроцианозом, мраморностью кожных покровов проведены реанимационные мероприятия: санация верхних дыхательных путей, тактильная стимуляция, налажена подача кислорода через лицевую маску с потоком до 2 л/мин. Апноэ купировано. Дыхание сохранялось стридорозное. Ребенок переведен для дальнейшего лечения в отделение анестезиологии и реанимации. Учитывая тяжесть состояния, нарастание признаков синдрома системного воспалительного ответа, проведена смена лекарственных средств антибактериального действия на меропенем из расчета 60 мг/кг/сут. Ребенок получал респираторную помощь 3-го уровня, назначена кардиотоническая поддержка добутамином из

расчета 5 мкг/кг/мин, энтеральная пауза с целью стабилизации состояния. С целью стимуляции диуреза проводилось титрование фуросемида.

Выставлен клинический диагноз.

Основной: «Внутриутробная инфекция с преимущественным поражением кишечника (некротизирующий энтероколит новорожденного 1а стадии), легких (пневмония), кожи».

Осложнения: «Синдром полиорганной недостаточности — острый респираторный дистресс-синдром в стадии острого повреждения легкого, вентиляционно-паренхиматозная дыхательная недостаточность 3-й степени, нарушение кровообращения 2А степени, органная гипоперфузия, острое почечное повреждение в стадии R по RIFLE 2004».

Сопутствующий: «Энцефалопатия новорожденного токсико-гипоксического генеза, синдром угнетения. Нарушение ритма сердца: синусовая брадикардия, НК 1-й степени. Функционирующая фетальная коммуникация: открытое овальное окно».

За время пребывания в отделении анестезиологии и реанимации (с 11-х по 17-е сутки жизни) состояние ребенка сохранялось тяжелым, без существенной динамики. Проводился полный клинико-лабораторно-инструментальный мониторинг. С 14-х суток ребенок переведен на спонтанное дыхание с дотацией кислорода 25–30 % через лицевую маску. Динамика лабораторных показателей представлена в таблицах 2–5.

Таблица 2. Динамика общего анализа крови

Table 2. Dynamics of the general blood analysis

Дата	RBC ×10 ¹² /л	Hb, g/l	Ht, %	WBC ×10 ⁹ /л	Band, %	Segm, %	Lymph, %	Mono, %	Ео, %	Baso, %	PLT ×10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч
21.09	6,27	214	62,4	12,28	1	61	35	2	1	—	383	—
23.09	5,22	181	51,1	6,71	2	28	40	20	10	—	373	2
27.09	6,02	209	57,8	11,59	1	32	38	16	11	1	600	1
30.09	4,81	165	44,2	13,8	2	50	39	6	3	—	606	3
07.10	4,75	157	43,9	14,83	3	38	28	20	10	1	476	3
13.10	4,52	151	41,8	9,87	1	27	42	19	10	1	652	2
21.10	3,46	136	41,5	5,79	1	24	49	19	7	—	340	2

Таблица 3. Динамика биохимических показателей и маркеров воспаления

Table 3. Dynamics of biochemical indices and inflammatory markers

Дата	Общ. белок, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	CRP, g/l	ПКТ, нг/мл
21.09	55,2	2,8	64	28	29	отр	—
23.09	66	3,0	34,1	86,7	22,1	0,4	0,16

Окончание таблицы 3

End of Table 3

Дата	Общ. белок, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	CRP, г/л	ПКТ, нг/мл
30.09	64,4	5,65	28,8	59,9	16,1	0,3	1,1
02.10	62,8	14,9	57,8	42,2	15,5	0,8	1,05
09.10	58,5	4,32	—	—	—	1,0	< 0,05
19.10	53,7	2,0	—	—	—	0,2	—

Таблица 4. Иммуноферментный анализ на TORCH

Table 4: Immunoenzyme analysis for TORCH

TORCH	IgM	IgG
Toxoplasma	Отрицательный	Положительный
Rubella	Нет реактива	Нет реактива
Cytomegalovirus	Отрицательный	Положительный
Herpes virus I type	Отрицательный	Положительный
Herpes virus I type	Отрицательный	Положительный

Таблица 5. ПЦР на герпесвирусную, цитомегаловирусную инфекцию, инфекцию, вызываемую вирусом Эпштейна – Барр

Table 5. PCR for herpesvirus, cytomegalovirus, and Epstein – Barr virus infection

Показатель	Результат
Cytomegalovirus	ДНК не обнаружены
Herpes virus	ДНК не обнаружены
Epstein-Barr virus	ДНК не обнаружены

Данные рентгенографии органов грудной клетки и брюшной полости:

- 23.09.23 — данных о наличии пневмонии и свободного газа под куполом диафрагмы, горизонтальных уровней в петлях кишечника нет.

- 30.09.23 — рентгенологические признаки могут соответствовать правосторонней сегментарной пневмонии.

- 17.10.23 — легкие без видимых очаговых и инфильтративных теней.

Динамика изменений по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства:

- 23.09.23 — увеличение печени. Малый гидроперитонеум. Повышенное содержание газа в петлях кишечника.

- 27.09.23 — гепатомегалия. Газ в системе воротной вены. Нарушение реологических свойств желчи. Диффузные изменения паренхимы обеих почек. Пиелозктазия слева.

- 18.10.23 — минимальная пиелозктазия слева. Пограничные размеры лоханки.

На 17-е сутки жизни получен результат скрининга на врожденный гипотиреоз. Тиреотропный гормон — более 183 мМЕ/л (норма до 15 мМЕ/л). Ребенку назначена заместительная терапия L-тироксином в дозе 25 мкг в сутки. После начала заместительной терапии отмечается стойкая положительная динамика в состоянии пациента: купированы проявления синдрома системного воспалительного ответа, нормализовался ритм дыхания и сердечной деятельности. С 23-х суток жизни доза L-тироксина увеличена до 50 мкг/сут (коррекция проведена после получения повторного анализа на гормоны ЩЖ). Проведено ультразвуковое исследование ЩЖ, выявлена гипоплазия ЩЖ.

Динамика уровня гормонов ЩЖ представлена в таблице 6.

Таблица 6. Уровень гормонов щитовидной железы
Table 6. Thyroid hormone level

Дата	ТТГ, мМЕ/л	FT ₄ , пмоль/л
22.09	> 183	—
06.10	> 15,7	0,31
17.10	> 15,7	15,37

Пациент консультирован эндокринологом ГУ «РНПЦ “Мать и дитя”», генетиком, офтальмологом, реабилитологом.

Выставлен заключительный клинический диагноз.

Основной: «1. Врожденный гипотиреоз. 2. Внутриутробная инфекция с преимущественным поражением кишечника (некротизирующий энтероколит новорожденного 1а стадии), легких (пневмония), кожи».

Осложнения: «Синдром полиорганной недостаточности: острый респираторный дистресс-синдром в стадии острого повреждения легкого, вентиляционно-паренхиматозная дыхательная недостаточность 3-й степени, нарушение кровообращения 2А степени, органная гипоперфузия, острое почечное повреждение в стадии R по RIFLE 2004».

Сопутствующий: «Энцефалопатия новорожденного токсико-гипоксического генеза, синдром угнетения. Нарушение ритма сердца: синусовая брадикардия, НК 1-й степени. Функционирующая фетальная коммуникация: открытое овальное окно».

Длительность пребывания ребенка в стацио-

наре составила 1 месяц. Ребенок выписан домой в возрасте 1 месяц 5 дней в удовлетворительном состоянии с рекомендацией пожизненного приема левотироксина натрия, наблюдения согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.09.2022 №1201 «О порядке медицинского наблюдения в амбулаторных условиях».

Заключение

Данный случай продемонстрировал важность и нужность стопроцентного охвата новорожденных популяционным неонатальным скринингом на гипотиреоз и другие частые рецессивные заболевания, не имеющие типичной клинической картины в периоде новорожденности, приводящие к необратимым изменениям в организме и инвалидности.

Учитывая высокую частоту встречаемости ВГ в Республике Беларусь, перед учеными-генетиками стоит вопрос о необходимости внедрения молекулярно-генетической верификации диагноза, что позволит уточнять спектр мутаций и наследственных форм ВГ в белорусской популяции.

Список литературы / References

1. Солнцева А.В. Врожденный гипотиреоз у детей. Учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ; 2016. 16 с.

Solntseva, AV. Congenital hypothyroidism in children. Educational method. Manual. Minsk: BSMU; 2016. 16 p. (In Russ.).

2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. Москва: ЛитТерра; 2020. 496 с.

Dedov II, Peterkova VA. Handbook of a pediatric endocrinologist. Moscow: LitTerra; 2020. 496 p.

3. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширияева Т.Ю., Вагина Т.А., Нагаева Е.В., Чикулаева О.А. и др. «Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз». *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(2):90-103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12880>

Peterkova VA, Bezlepkina OB, Shiryaeva TYu, Vadina TA, Nagaeva EV, Chikulaeva OA, et al. “Clinical recommendations “Congenital hypothyroidism” *Problems of endocrinology*. 2022;68(2):90-103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12880>

4. Вагина Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация: дисс. ... кандидата мед. наук. Москва; 2011. 26 с. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/vrozhdennyi-gipotireoz-epidemiologiya-struktura-i-sotsialnaya-adaptatsiya>

Vadina TA. Congenital hypothyroidism: epidemiology, structure and social adaptation: diss. ... of a candidate of medical

sciences. Moscow; 2011. 26 p. [date of access 2021 June 18]. Available from: <https://www.dissercat.com/content/vrozhdennyi-gipotireoz-epidemiologiya-struktura-i-sotsialnaya-adaptatsiya>

5. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вагина Т.А., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Караваева Л.В., и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):14-20.

DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201864114-20>

Dedov II, Bezlepkina OB, Vadina TA, Baibarina EN, Chumakova OV, Karavaeva LV, et al. Screening for congenital hypothyroidism in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):14-20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201864114-20>

6. Калинина Е.А., Солнцева А.В., Гусина Н.Б., Зиновик А.В. Врожденный гипотиреоз: результаты неонатального скрининга в Республике Беларусь. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. Минск: ИВЦ Минфина; 2023;13(1):93-99.

Kalinina EA, Solntseva AV, Gusina NB, Zinovik AV. Congenital hypothyroidism: results of neonatal screening in the Republic of Belarus. *BSMU is at the forefront of medical science and practice*. Minsk: Information Center of the Ministry of Finance; 2023;13(1):93-99. (In Russ.).

7. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Progress towards the elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD). Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT; 1999:1-33.

8. Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Петренко С.В., Федоренко Е.В., Мохорт А.Г. Динамический мониторинг йодной обеспеченности в Беларуси: результаты и проблемы. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(3):170-179. DOI: <https://doi.org/10.14341/prob18686>
- Mokhort TV, Kolomiets ND, Petrenko SV, Fedorenko EV, Mokhort AG. Dynamic monitoring of iodine sufficiency in Belarus: results and problems. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):170-179. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/prob18686>
9. Гусина Н.Б., Зиновик А.В., Колкова Т.В. Результаты популяционного неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз как отражение программ йодной профилактики в Республике Беларусь. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2010;6(2):40-45.
- Gusina NB, Zinovik AV, Kolkova TV. The results of population neonatal screening for congenital hypothyroidism reflect the effect of iodine prophylaxes in Belarus. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(2):40-45. (In Russ.).
10. Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005 May;42(5):379-389. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.024158>
11. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2959-2967. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1175>
12. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:104-113. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460.0.1038/nrendo.2011.160>
13. Макрецкая Н.А. Молекулярно-генетические основы врожденного гипотиреоза: анализ с применением методов высокоэффективного параллельного секвенирования: диссертация кандидата мед. наук. Москва; 2018. 28 с. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <https://www.endocrincentr.ru/specialists/science/dissertacionnyy-sovet/dissertacii/molekulyarno-geneticheskie-osnovy-vrozhdennogo-gipotireoza-analiz-s>
- Makretskaya N.A. Molecular genetic basis of congenital hypothyroidism: analysis using high-throughput parallel sequencing methods: dissertation of a candidate of medical sciences. Moscow; 2018. 28 p. [date of access 2024 June 18]. Available from: <https://www.endocrincentr.ru/specialists/science/dissertacionnyy-sovet/dissertacii/molekulyarno-geneticheskie-osnovy-vrozhdennogo-gipotireoza-analiz-s>
14. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism — a neglected thyroid disorder. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(10):588-598. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.47>
15. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23:421-428. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834726a4>
16. Fernandez LP, Lopez-Marquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11:29-42. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.186>
17. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179:297-317. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0383>
18. Смирнов В.В., Ушаков А.И. Своевременная диагностика и лечение гипотиреоза — основа здорового психического и физического развития детей. *Лечащий врач*. 2020;(1):10-16.
- Smirnov VV, Ushakov AI. Timely diagnosis and treatment of hypothyroidism is the basis for healthy mental and physical development of children. *Attending doctor*. 2020;(1):10-16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26295/OS.2019.77.67.002>
19. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23:421-428. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834726a4>
20. Fernandez LP, Lopez-Marquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11:29-42. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.186>
21. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179:297-317. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0383>
22. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocrine Development*. 2014;26:60-78. DOI: <https://doi.org/10.1159/000363156>
23. Park IS, Yoon, JS, So CH, et al. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2017;22(2):115. DOI: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.2.115>
24. Ford, G, Lafranchi S. HScreening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;28(2):175-187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
25. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al.; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1670-751. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
26. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):363-84. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1891>

Информация об авторах / Information about the authors

Зарянкина Алла Ивановна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2508-578X>
e-mail: zaryalla@yandex.by

Сергейчик Лилия Сергеевна, старший преподаватель кафедры педиатрии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-6659>
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Козик Елена Александровна, врач-неонатолог педиатрического отделения для новорожденных, У «Гомельская областная детская клиническая больница», Гомель, Беларусь
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Alla I. Zaryankina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics with a course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2508-578X>

e-mail: zaryalla@yandex.by

Lilija S. Sergeychik, Senior Lecturer at the Department of Pediatrics with a course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-6659>

e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Elena A. Kozik, Neonatologist at the Pediatric Neonatal Department, Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Целехович Ольга Петровна, заведующий педиатрическим отделением для новорожденных, У «Гомельская областная детская клиническая больница», Гомель, Беларусь
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Olga P. Tselekhovich, Head of the Pediatric Department for Newborns, Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Сергейчик Лилия Сергеевна
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Lilia S. Sergeychik
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Поступила в редакцию / Received 05.07.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 13.09.2024

Принята к публикации / Revised 05.08.2024