

© Коллектив авторов, 2009

Е.Б. Кравец, Т.В. Давыдова, О.А. Олейник, Ю.Г. Самойлова

## ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНАЯ СИСТЕМА ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск, РФ

**Цель работы:** изучить динамику состояния гипофизарно-тиреоидной системы (ГТС) у детей с внутриутробными инфекциями (ВУИ) на 1-м году жизни. Обследованы 59 детей с ВУИ, в т. ч. 19 – с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), 8 – с врожденным токсоплазмозом (ВТ), 12 – с врожденным хламидиозом (ВХ) и 12 – с врожденным гепатитом В и С (ВГВ и ВГС). 70 условно здоровых детей аналогичного возраста обследованы в качестве контрольной группы. Уровень ТТГ,  $T_3$  и  $T_4$  оценивался на 1-м месяце жизни (в возрасте 7–28 дней), в 3, 6 и 12 месяцев. УЗИ щитовидной железы проводилось на 1-м и 12-м месяцах жизни. Практически во всех группах детей с ВУИ уровень ТТГ был повышен по сравнению с контролем, особенно выраженное повышение (в 2 раза и более) отмечено у детей с ЦМВИ и ВХ. Динамика уровня ТТГ и общее состояние ребенка с нарушениями ГТС зависели от того, получал ли он лечение L-тироксином. У детей, не получавших лечения, уровень ТТГ оказывался сравнимым с контролем только к 12 месяцам, чаще отмечались задержка моторного и речевого развития, плохая прибавка массы тела. У детей, получавших лечение L-тироксином, уровень ТТГ в 3, 6 и 12 месяцев достоверно не отличался от контроля. Таким образом, дети с ВУИ и транзиторными нарушениями ГТС составляют группу риска по развитию гипотиреоза и требуют на 1-м году жизни наблюдения эндокринолога.

**Ключевые слова:** дети грудного возраста, внутриутробные инфекции, гипофизарно-тиреоидная система, гипотиреоз, лечение L-тироксином.

The goal of present study was to investigate dynamic of functional state of hypophyseal- thyroid system (HTS) in children with intrauterine infections (IUI) during first year of life. Authors examined 59 infants with IUI, including 19 with cytomegaloviral infection (CMVI), 8 – with congenital toxoplasmosis (CT), 12 – with congenital chlamidiasis (CCh) and 12 – with congenital hepatitis B and C (CHB and CHC). Serum TTH,  $T_3$  and  $T_4$  were investigated in neonatal period (7–28 day of life), in 3, 6 and 12 months. US examination of thyroid gland was performed in 1<sup>st</sup> and 12<sup>th</sup> month of life. TTH level in all groups of children with IUI was higher than in control, most significantly (2 times and more) in patients with CMVI and with CCh. TTH dynamic and general health state of child with HTS disorders depended on treatment by L-thyroxin. Children which were not treated by L-thyroxin demonstrated TTH normalization only at the age of 12 months, such disorders as delayed motor and speech development, delayed increase of body weight were more frequent. TTH level in children treated by L-thyroxin in the age 3, 6 and 12 months was similar with control. So, infants with IUI and transient HTS disorders have increased risk of hypothyrosis development and need in control of endocrinologist during first year of life.

**Key words:** infants, intrauterine infections, hypophyseal- thyroid system, hypothyrosis, treatment by L-thyroxin.

Несмотря на значительные успехи современной медицины, верификация диагноза внутриут-

робных инфекций (ВУИ) остается сложной для антенатальной диагностики. Проблема ВУИ зани-

### Контактная информация:

Давыдова Татьяна Викторовна – аспирант каф. эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО СибГМУ

Адрес: 634050 г. Томск, Московский пр-т, 2

Тел.: (3822) 53-04-27, E-mail: oleynikova@mail.ru

Статья поступила 28.07.09, принята к печати 2.06.10.

мает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, которые в России имеют явную тенденцию к снижению, однако остаются высокими по сравнению с показателями развитых стран [1–6]. Особенностью ВУИ в современных условиях является наличие в качестве этиологического фактора различных ассоциаций микроорганизмов, при этом преобладающими возбудителями считаются вирусы. Развитие инфекционного процесса у плода, тяжесть поражения, локализация и распространенность определяются видом возбудителя, его вирулентностью, тропностью к тканям плаценты и плода, путями проникновения микроорганизмов от матери к плоду. Важная роль принадлежит состоянию защитных резервов матери, способности плода к иммунному ответу, значение имеет срок беременности, во время которого произошло инфицирование плода [7–9].

В практической деятельности врачи наиболее часто сталкиваются с определенным кругом заболеваний, которые объединены в понятие STORCH-комплекс. Основными нозологическими формами STORCH-комплекса являются врожденный сифилис, врожденный токсоплазмоз (ВТ), неонатальная герпесная инфекция (НГ), вирусы гепатита, врожденный хламидиоз (ВХ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). В настоящее время хорошо известны клинические проявления ВУИ, осложнения течения беременности и родов, исходы беременности, общие ультразвуковые маркеры ВУИ. Практически все возбудители поражают одни и те же ткани и органы: ЦНС, сердечно-сосудистую систему, зрительный и слуховой анализатор, макрофагально-моноцитарную систему [4, 10–12]. Гипофизарно-тиреоидная система (ГТС) в неонатальном периоде очень чувствительна к неблагоприятным факторам. Нормальное функционирование ГТС является важным условием рождения здорового ребенка и его дальнейшего развития [5, 13, 14]. ГТС является одним из ведущих механизмов регуляции гомеостаза в период новорожденности. Для развития и дифференцировки ЦНС необходимо достаточное содержание тиреоидных гормонов (ТГ). Даже незначительный период тиреоидной недостаточности оказывает отрицательное влияние на ЦНС плода, приводя в последующем к изменениям нервно-психической сферы [15–17].

Отсутствие комплексных работ по изучению состояния ГТС при ВУИ, отсутствие единого мнения о патофизиологических механизмах развития нарушений в данной системе, а следовательно и методах профилактики тиреоидной патологии у этой категории новорожденных определяют актуальность данного исследования.

Целью работы явилась оценка функционального состояния ГТС при ВУИ у новорожденных и детей грудного возраста.

### Материалы и методы исследования

С целью оценки соматического, гормонального, физического и неврологического статуса новорожденных с верифицированным диагнозом ВУИ в детской многопрофильной городской больнице № 1 г. Томска (главный врач – В.А. Карташов) в отделении патологии новорожденных проведено комплексное обследование 59 новорожденных в возрасте 7–28 дней с ВУИ (основная группа), родившихся от матерей, перенесших острую форму или обострение хронической инфекции во время данной беременности, и 70 условно здоровых новорожденных, родившихся от условно здоровых матерей (группа сравнения). Основная группа была разделена на следующие подгруппы: а) 19 детей с ЦМВИ; б) 8 детей с ВТ; в) 8 новорожденных с НГ; г) 12 новорожденных с ВХ; д) 12 новорожденных с врожденным гепатитом В или С (ВГВ или С).

Критериями включения детей в основную группу были следующие: 1) новорожденные с клиническими и лабораторными признаками ВУИ; 2) отсутствие микст-инфекций и генетической патологии у новорожденных (болезнь Дауна, Патау и др.); 3) наличие информированного согласия матерей новорожденных в возрасте 7–28 дней, имевших клинические и лабораторные признаки ВУИ.

Отсутствие клинических и лабораторных признаков ВУИ у новорожденных детей, имеющих группу здоровья I–IIА, являлись критериями включения в группу сравнения.

Детей обеих групп наблюдали до достижения ими возраста одного года.

Объективное обследование новорожденных проводили по общепринятой методике [18]. Оценку физического развития новорожденных определяли по перцентильным таблицам [19]. Оценку зрелости новорожденного осуществляли по совокупности клинико-функциональных показателей, где каждый признак оценивали в баллах от 1 до 4, а сумма баллов являлась «индексом зрелости»; оценивали состояние трофики и упитанности; выявляли врожденные пороки и аномалии развития. Оценку нервно-психического статуса новорожденного проводили по В.А. Доскину (1993). Дети осматривались специалистами: невропатологом, окулистом, эндокринологом в возрасте 1, 3, 6, 9, 12 месяцев и по показаниям. Кроме общепринятых параклинических методов обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, УЗИ головного мозга), верификация диагноза ВУИ включала метод одностадийного «сэндвич»-иммуноферментного анализа (ИФА). С учетом рекомендаций фирмы-производителя реактивов Вектор-Бэст (г. Новосибирск), за диапазон нормальных значений были приняты следующие: а) при ЦМВИ IgM – отрицательный, IgG 1:100 – положительный; б) при НГ IgM – отрицательный, IgG 1:100 – положительный; в) при ВТ IgM – отрицательный, IgG < 10 МЕ/мл – результат отрицательный, > 10 МЕ/мл – результат положительный; г) при ВХ IgM – отрицательный, IgG 1:5 – слабо

Таблица 1

## Клиническая характеристика детей обследованных групп при рождении

Группы детей	n	Масса тела, г	Рост, см	Оценка по шкале Апгар, баллы	
				на 1-й минуте	на 5-й минуте
Группа сравнения	70	3385±175	52,46±0,29	7,98±0,13	8,23±0,05
Дети с ЦМВИ	19	3170±169,02	51,68±0,88	6,61±0,39	7,11±0,4
Дети с НГ	8	3143±162,23	51,08±1,18	7,3±0,13*	7,8±0,13*
Дети в ВГВ и ВГС	12	3405±138,58	51±0,96		
Дети с ВХ	12	2957±109,02*	52,67±0,71		
Дети с ВТ	8	2803,75±129,12*	48,8±0,82*		

Здесь и в табл 2: \*  $p < 0,05$  при сравнении с показателями детей группы сравнения.

положительный результат, IgG 1:10 – положительный; определение IgM и низкоавидных IgG, отсутствие IgM и обнаружение нарастания в 4 раз и более IgG являлось подтверждением острой инфекции или обострения хронической. Постоянные высокие титры IgG являлись критерием наличия в организме хронической инфекции.

В нашем исследовании авидность антител класса IgG не определялась. Исследование генетических маркеров ЦМВИ, ВХ, ВТ, ВГВ и ВГС с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили согласно инструкциям к наборам НПФ «Литех» (Москва, Россия). Амплификацию проводили на термоцикле «Терцик» (ДНК технология, Москва, Россия). Функциональное состояние ГТС оценивали с помощью определения тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св.  $T_3$ ), общего тетраiodтиронина (общ.  $T_4$ ) методом иммуноферментного анализа сыворотки крови в возрасте 1, 3, 6 и 12 месяцев (фирма производитель реактивов «Hoffman-La-Roche»). За диапазон нормальных значений были приняты следующие: уровень ТТГ – 0,2–3,2 мкМЕ/л, уровень св.  $T_3$  – 0,8–2 пмоль/л, уровень общ.  $T_4$  – 50–114 нмоль/л. УЗИ щитовидной железы (ЩЖ) с оценкой тиреоидного объема, экзогенности и экоструктуры тиреоидной ткани проводили в периоде новорожденности и в возрасте 12 мес на аппарате Lodgic-400 с использованием линейного датчика с частотой 7,5 мГц. Комплексная оценка состояния здоровья детей первого года жизни включала определение физического, нервно-психического развития, наличия или отсутствия врожденных пороков развития и параклинические исследования. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета «Statistica for Windows 6.0». Данные приведены в виде  $M \pm m$ . Критический уровень значимости при проверке

статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика обследованных групп детей представлена в табл. 1.

Анализ результатов исследования показал, что у новорожденных с ВУИ достоверно чаще, чем в группе сравнения отмечалась затяжная желтуха (в течение более 1 месяца) с ранним началом и волнообразным течением. Затяжное течение желтухи имели 8 детей с ВХ и 6 новорожденных с ЦМВИ. У 50% детей отмечались такие клинические симптомы, как одутловатость лица, неустойчивый стул (склонность к запорам), плохая прибавка массы тела, мышечная гипотония.

У детей с ЦМВИ и ВХ отмечалось повышение уровня ТТГ в 2 раза и более. При ВГВ и ВГС уровень ТТГ имел повышенные значения. У лиц с НГ значения ТТГ практически не отличались от группы сравнения, однако при ЦМВИ, ВГС, ВГВ, ВХ и ВТ имела место статистически достоверная гипертиреотропинемия (табл. 2).

У новорожденных с транзиторной гипертиреотропинемией проявления ВУИ характеризовались более тяжелым течением с полисистемными поражениями.

В структуре неврологических нарушений периода новорожденности на фоне ВУИ превалировал синдром двигательных расстройств (34%), на втором месте по частоте был гипертензионный синдром (28%), на третьем месте – синдром угнетения, который чаще всего наблюдался у новорожденных с верифицированным диагнозом ЦМВИ и ВТ.

Таблица 2

## Показатели ТТГ у новорожденных исследуемых групп

Группы новорожденных	n	ТТГ, мкМЕ/л	Св. $T_3$ , пмоль/л	Общ. $T_4$ , нмоль/л
Группа сравнения	70	2,87±0,09	1,52±0,04	101,13±1,11
Новорожденные с ЦМВИ	19	11,71±0,38*	1,99±0,09	106,85±2,19
Новорожденные с НГ	8	2,82±0,36	1,42±0,12	96,36±2,28
Новорожденные с ВГВ и ВГС	12	4,97±0,22	1,61±0,17	105,43±2,69
Новорожденные с ВХ	12	8,84±0,26*	1,82±0,11	124,5±1,92*
Новорожденные с ВТ	8	7,2±0,21*	1,83±0,13	109,54±1,41

Таблица 3

## Уровень ТТГ у детей с ВУИ на фоне лечения L-тироксином

Возраст	ТТГ, мкМЕ/л	
	дети, получавшие L-тироксин (n=25)	дети, не получавшие L-тироксин (n=16)
7–28-й день жизни	7,84±0,36	10,84±0,29*
3 мес	2,99±0,14	9,44±0,31**
6 мес	2,79±0,16	8,98±0,24**
12 мес	2,71±0,06	3,44±0,16

\*p&lt;0,05; \*\*p&lt;0,01.

Увеличение размеров печени, подтвержденное УЗИ, наблюдалось в 100% случаев у новорожденных с ЦМВИ, ВХ, ВГВ и ВГС. Анализ корреляционных взаимосвязей свидетельствовал, что увеличение уровня ТТГ имеет прямую зависимость с активностью АЛТ и АСТ у детей с ВХ (p<0,01) и ЦМВИ (p<0,01).

Гипохромная анемия в активный период различных форм ВУИ диагностировали у 70% новорожденных основной группы. По результатам исследований Н.И. Пенкиной [20], анемия у детей с ЦМВИ в первые месяцы жизни диагностирована у 74% больных. Сведений по другим нозологическим формам ВУИ в доступной литературе мы не встретили. По данным нашего исследования, у детей с ВУИ сохранялась тенденция к прогрессированию анемии в 69% случаев. Возможно, это связано с тем, что при дефиците ТГ замедляются процессы синтеза трансферрина и уменьшается абсорбция железа в желудочно-кишечном тракте. Нарушение обменных процессов в костном мозге особенно при тиреоидной патологии часто становится причиной развития анемии.

Состояние здоровья детей первого года жизни, перенесших транзитную гипертиреотропинемию в неонатальном периоде, во многом зависело от того, получали ли пациенты лечение L-тироксином или нет. Дети, не получавшие лечение L-тироксином, к концу первого года жизни отставали в нервно-психическом развитии на 2 и более эпикризных срока. У них также наблюдались задержка речевого развития и замедленное приобретение навыков тонкой моторики. Кроме того, отмечалось снижение общей резистентности организма. Сохранялись склонность к запорам, плохая прибавка массы тела, мышечная гипотония.

У 25 детей с транзитной гипертиреотропинемией в неонатальном периоде (основная группа ТТГ 10,84±0,29 мкМЕ/л, группа сравнения – 2,875±0,09 мкМЕ/л, p<0,001), которые получали коррекцию L-тироксином в дозе 2–4 мкг/кг массы тела в сутки, отмечалась нормализация уровня ТТГ к 3-месячному возрасту, а уровень св. Т<sub>3</sub> и общ. Т<sub>4</sub> статистически не отличался от группы сравнения.

Данные литературы о необходимости использования L-тироксина у детей с транзитной гипертиреотропинемией неоднозначны. Среди всех обследованных детей с ВУИ обнаружена прямая корреляционная связь между нозологической формой ВУИ и изменениями тиреоидного статуса. У детей с ЦМВИ в 3 раза и более чаще отмечались изменения в виде повышенного уровня ТТГ. Динамика гипертиреотропинемии на фоне терапии L-тироксином и без таковой в обследованных группах на протяжении первого года жизни представлена в табл. 3.

Анализ результатов УЗИ ЩЖ в катамнезе показал, что у всех обследуемых детей в возрасте 12 месяцев объем ЩЖ находился в пределах нормы, структурных и очаговых изменений не отмечалось.

Таким образом, наличие транзитных нарушений в тиреоидном статусе у новорожденных с ВУИ требует в каждом конкретном случае дополнительного обследования и проведения профилактических мероприятий. Дети с ВУИ представляют собой группу риска по развитию транзитной гипертиреотропинемии, которая требует своевременной диагностики и коррекции. Группу высокого риска по развитию тиреоидной недостаточности составляют новорожденные с ВГВ, ВГС, ЦМВИ, ВТ и ВХ.

## Выводы

1. Нарушение функционального состояния ГТС у новорожденных с ВУИ в виде транзитной гипертиреотропинемии позволяет рассматривать данную категорию детей как группу риска по развитию тиреоидной недостаточности и рекомендовать их наблюдение в течение первого года жизни у детского эндокринолога.

2. Из всех изучаемых ВУИ наиболее выраженные изменения концентрации ТТГ имели место при ЦМВИ, ВТ и ВХ.

3. У новорожденных и детей 1-го года жизни при ВУИ транзитная гипертиреотропинемия требует заместительной терапии L-тироксином с динамическим контролем в 3, 6, 12 месяцев жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н. Показатели смертности и рождаемости в Российской Федерации. Детские инфекции. 2006; 2: 3–5.
2. Володин Н.Н., Антонов А.Г., Базарова М.В. и др.

Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. М.: Медицина, 2002.

3. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смертности. Педиатрия. 1999; 1: 4–10.

4. Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М. Перинатальные инфекции. М.: Медицинское информационное агентство, 2005.

5. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей. Педиатрия. 2004; 4: 7–11.

6. Царегородцев А.Д., Ргомина И.И. Заболеваемость внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2001; 2: 4–7.

7. Безнощенко Г.Б. Внутриутробные инфекции. М.: Медицина, 2003.

8. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2002.

9. Dunn D, Wallon M, Peyron F et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis, risk estimates for clinical counseling. Lancet, 1999; 10: 1829–1833.

10. Стецюк О.У., Андреева И.В. Проблема внутриутробных инфекций в акушерско-гинекологической практике. Фарматека. 2006; 14: 12–19.

11. Шабалов Н.П. Проблемы классификаций внутриутробных инфекций. Педиатрия. 2000; 1: 87–91.

12. Oacley GA, Muir T, Ray M et al. Increased incidence of congenital malformation in children with transient thyroid

stimulating hormone elevation on neonatal screening. J. Pediatr. 1998; 132: 726–730.

13. Wassenacr AG, Briet JM, van Baar A et al. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of five years in very preterm infants. Pediatrics. 2002; 109: 532–539.

14. Fippi E, Cecchi A, Troiichin M et al. Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight preterm infants. Eur. J. Ped. 2004; 163: 7–13.

15. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы: Национальный доклад. М., 2006.

16. Mitchel ML, Klein RZ, Sargent JD et al. Iodine sufficiency and measurements of thyroid function in maternal hypothyroidism. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2003; 58 (5): 612–616.

17. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. Thyroid. 2000; 10: 871–887.

18. Яцык Г.В. Руководство по неонатологии. М.: Медицина, 1998.

19. Дементьева Г.М. Оценка физического развития новорожденных. М.: Медицина, 2000.

20. Пенкина Н.И. Особенности развития и гормональной адаптации детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ижевск, 1996.