

# СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения .....	6
Предисловие .....	10
Общие представления о кардиомиопатиях у детей .....	12
Отдельные виды кардиомиопатий .....	35
<i>Первичные кардиомиопатии</i> .....	35
Генетические кардиомиопатии .....	35
Гипертрофическая кардиомиопатия .....	35
Аритмогенная дисплазия правого желудочка .....	39
Некомпактный миокард левого желудочка .....	44
Нарушения проведения. Болезнь Лева – Ленегра .....	53
Кардиомиопатии при нарушении депонирования гликогена .....	57
Болезнь Помпе .....	57
Болезнь Данона .....	62
Гликогеноз III типа (болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз) .....	65
Митохондриальные кардиомиопатии .....	69
Синдром Кернса – Сейра .....	71
Синдром MELAS .....	72
Синдром MERRF .....	73
Синдром Барта .....	73
Дефицит комплекса I цепи дыхательных ферментов НАДФ-коэнзим Q-редуктазы .....	75
Дефицит комплекса II цепи дыхательных ферментов .....	75
Гистиоцитарная кардиомиопатия .....	75
Кардиомиопатии с дефицитом комплекса IV .....	76
Кардиомиопатии при нарушении функции ионных каналов (каналопатии) .....	76
Синдром удлиненного интервала QT .....	77
Синдром Джервелла – Ланге – Нильсена .....	79
Синдром Андерсена – Тавила .....	79
Синдром Тимоти .....	80
Синдром Бругада .....	83
Синдром укороченного интервала QT .....	87
Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия .....	89
Смешанные кардиомиопатии (генетические и негенетические) .....	94

Дилатационная кардиомиопатия ( <i>наследственные/семейные формы ДКМП: аутосомно-доминантные, митохондриальные, мутации при аутосомно-рецессивных формах, идиопатические, вторичные</i> ) .....	94
Рестриктивная кардиомиопатия .....	124
Первичная идиопатическая рестриктивная кардиомиопатия .....	130
Гиперэозинофильный синдром ( <i>эндомиокардиальный фиброз (болезнь Девиса), эндокардит Леффлера</i> ) ..	131
Эндокардиальный фиброэластоз у новорожденных и детей младшего возраста .....	135
Семейные рестриктивные кардиомиопатии .....	141
Кардиальные десминопатии .....	141
Кардиальные ламинопатии .....	144
Отдельные виды ламинопатий ( <i>дилатационная кардиомиопатия с дефектами проводимости, мышечная дистрофия Эмери – Дрейфуса, конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 1В, синдром Малуфа, синдром «сердце – рука» словенского типа, семейная частичная липодистрофия Даннинга второго типа, мандибулоакральная дисплазия, прогерия</i> ) .....	146
Болезнь Фабри .....	149
Кардиомиопатии при болезнях накопления гликогена 0, I, IV, VI, IX типов .....	155
Несемейные рестриктивные кардиомиопатии .....	163
Склеродермия .....	164
Метаболические кардиомиопатии .....	168
Карнитиновая кардиомиопатия .....	168
Кардиомиопатии при дефектах окисления жирных кислот .....	171
Приобретенные кардиомиопатии .....	174
Стресс-индуцированная кардиомиопатия такоцубо .....	174
Тахикардия-индуцированная кардиомиопатия .....	178
Диабетическая кардиомиопатия .....	183
<i>Вторичные кардиомиопатии</i> .....	189
Кардиомиопатии при инфильтративных заболеваниях .....	189
Болезнь Гоше .....	189
Синдром Гурлер .....	191
Синдром Хантера .....	192
Кардиомиопатии при болезнях накопления .....	194
Гемохроматоз .....	194
Кардиомиопатии при эндокринных заболеваниях .....	199

Кардиомиопатия при гипертиреозе .....	199
Кардиомиопатия при неонатальном гипертиреозе .....	201
Кардиомиопатия при врожденном гипотиреозе .....	205
Кардиомиопатия при гиперпаратиреозе .....	209
Кардиомиопатии при феохромоцитоме .....	211
Кардиомиопатия при акромегалии .....	216
Кардиомиопатии при заболеваниях с поражением сердца и аномалиями развития лица .....	218
Синдром Нунан .....	218
Лентигиноз .....	221
Кардиомиопатии при нервно-мышечных и/или неврологических заболеваниях .....	224
Атаксия Фридрейха .....	224
Мышечная дистрофия Дюшенна .....	227
Миотоническая дистрофия .....	230
Туберозный склероз .....	234
Кардиомиопатии при заболеваниях, связанных с недостаточным питанием .....	239
Дефицит тиамина .....	239
Пеллагра .....	242
Кардиомиопатии при аутоиммунных заболеваниях и заболеваниях соединительной ткани .....	245
Системная красная волчанка .....	245
Ювенильный дерматомиозит .....	249
Ювенильный идиопатический артрит .....	252
Ювенильный полиартериит .....	254
<b>Литература</b> .....	258

# ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ КАРДИОМИОПАТИЙ

## Первичные кардиомиопатии

### Генетические кардиомиопатии

#### Гипертрофическая кардиомиопатия

##### *Определение*

ГКМП характеризуется наличием утолщенной стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки или увеличением массы миокарда при отсутствии факторов, способствующих их развитию, таких как сосудистая гипертензия и клапанные пороки сердца.

О первооткрывателях гипертрофической кардиомиопатии мнения существенно расходятся. В фундаментальном руководстве «Болезни сердца и сосудов», изданного Европейским обществом кардиологов, авторы отмечают, что первое упоминание о ГКМП датировано 1958 годом, когда D. Teague описал асимметричную гипертрофию миокарда, обнаруженную при аутопсии у девяти пациентов, принадлежащих к шести различным семьям и умерших в результате внезапной сердечной смерти. В своей статье он приводит многочисленные ссылки на работы других исследователей, описавших клинические наблюдения за больными, в том числе и у трехмесячного ребенка, у которого подозревали опухоль сердца, не подтвердившиеся на аутопсии. В связи с этим делается предположение, что скорее всего у этих детей имела место гипертрофическая кардиомиопатия. Более того, в статье 1959 г. указывается, что впервые синдром «функциональной обструкции левого желудочка» был описан R. C. Brock в 1957 г. В указанной работе приводятся клинические наблюдения за восемью пациентами, имеющими обструкцию выходного тракта ЛЖ без поражения коронарных артерий. Это состояние ими было названо «идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом». Согласно другому источнику, первое упоминание об «идиопатических заболеваниях сердца» с поражением миокарда и сопровождавшихся недостаточностью кровообращения, не связанных с предшествующей инфекцией, сепсисом или каким-либо системным процессом, встречается в работе известного немецкого патофизиолога L. Krehl в 1891 г. В 1897 г. С. С. Абрамов опубликовал результаты наблюдения клинического случая изолированного поражения миокарда, которое характеризовалось подострым течением

с развитием СН. Позже это заболевание получило название миокардит Абрамова – Фидлера.

### Патоморфология

К характерным признакам ГКМП относится гипертрофия миокарда левого и/или правого желудочка, часто асимметричная гипертрофия ЛЖ, при которой толщина МЖП составляет более 15 мм у взрослых и превышает таковую свободной стенки ЛЖ. Гипертрофия миокарда в верхней части МЖП сопровождается развитием обструкции выходного тракта ЛЖ. Выраженная гипертрофия МЖП изредка имитирует наличие мышечного кольца, располагающегося на 1–3 см ниже створок аортального клапана. Как следствие гипертрофии миокарда отмечают сужение инфундибулярного отдела правого желудочка. Также встречается гипертрофия средней части МЖП с аномалией папиллярных мышц ЛЖ. В этом случае папиллярные мышцы гипертрофируются и соединяются со створками митрального клапана короткими хордами. Определяется расширение и удлинение всех компонентов митрального комплекса с вторичным уплотнением передней створки. Размеры полости ЛЖ не изменены либо, независимо от степени контрактильности миокарда, уменьшаются, при этом предсердия дилатированы (рис. 1, 2).

Микроскопические изменения включают нарушенную архитектуру желудочка с дезорганизацией клеток миокарда. Определяют изменения в виде классических признаков: феномена *disarray* в виде неупорядоченного положения миофибрилл и кардиомиоцитов и молекулярных нарушений из-за избыточного накопления гликогена

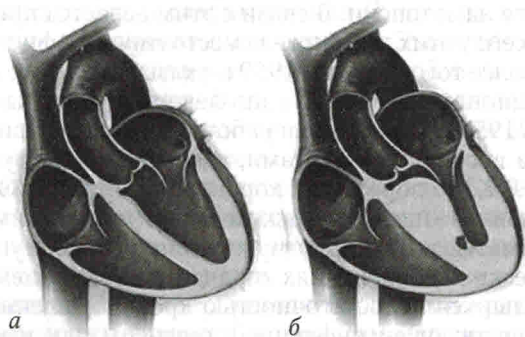


Рис. 1. Гипертрофическая кардиомиопатия:

а – здоровое сердце; б – сердце при гипертрофической кардиомиопатии.

Определяется утолщение стенки ЛЖ и МЖП, уменьшение полости ЛЖ и расширение полости ЛП

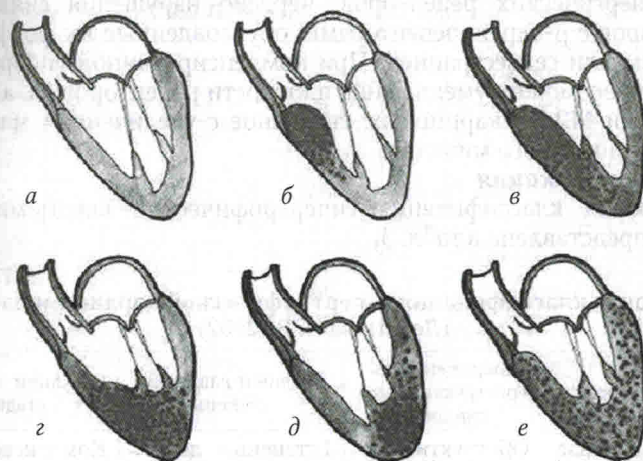


Рис. 2. Различные формы ГКМП:

а – здоровое сердце; б–в – асимметричная форма с преимущественной гипертрофией верхней, средней или нижней трети МЖП; г – гипертрофия МЖП сочетается с увеличением мышечной массы передней или переднебоковой стенки ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ остается нормальной; д – апикальная форма ГКМП – преобладает гипертрофия верхушки сердца; е – симметричная форма ГКМП – одинаковое утолщение передней, задней стенки ЛЖ и МЖП

в кардиомиоцитах. Кардиомиоциты перегружены кальцием, что приводит к нарушению их способности к расслаблению. Изменения кардиомиоцитов проявляются также выраженной гипертрофией с увеличением размеров и гиперхромией ядер. Ядра располагаются под сарколеммой и имеют причудливую форму. Пучки мышечных волокон миокарда имеют различную толщину, беспорядочно расположены, разделены между собой соединительной тканью. Встречаются очаги фиброза в центре пучка, обусловленные ишемическими повреждениями. Участки аномально ориентированных волокон окружены гипертрофированными, но обычно расположенными волокнами.

Выявляются обширные замещения соединительной тканью и фиброз интерстиция, составляющие более 5 % поля зрения. В норме они составляют около 1 %. Отмечают патологические изменения интрамуральных коронарных артерий в виде утолщения их стенок и сужения просвета. К морфологическим проявлениям, определяемым при ГКМП, относятся также так называемые миокардиальные «мостики», аномальное положение коронарных сосудов, малые аномалии сердца. Известны существенные нарушения в симпатической иннервации сердца. Также наблюдается снижение чувствительности

$\beta$ 1-адренергических рецепторов, нередко нарушения связывания медиаторов с  $\beta$ -адренорецепторами, обусловленные их фосфорилированием или секвестрацией. При компенсированной гипертрофии миокарда возможно уменьшение плотности рецепторов  $\beta$ 1-адренергических и M2-мускариновых, связанное с увеличением массы гипертрофированного миокарда.

### Классификация

Рабочая классификация гипертрофической кардиомиопатии у детей представлена в табл. 3.

Таблица 3

### Рабочая классификация гипертрофической кардиомиопатии (Леонтьева И. В., 2002)

Вид гипертрофии	Выраженность обструктивного синдрома	Градиент давления, степень	Клиническая стадия
Асимметричная	Обструктивная форма	I степень — до 30 мм	Компенсации
Симметричная	Необструктивная форма	II степень — от 30 до 60 мм	Субкомпенсации
		III степень — более 60 мм	Декомпенсации

### Клиника

Гипертрофическая КМП диагностируется чаще у мальчиков, наблюдаются и семейные формы заболевания. Клинически проявляется в виде одышки, боли в сердце, расширения границ сердца, ослабления I тона на верхушке, акцента II тона над легочной артерией, изменчивого систолодиастолического шума по левому краю грудины и развития СН по левожелудочковому типу. Аускультативно определяется двойной верхушечный толчок, пресистолический ритм галопа, интервальный мезо- или телесистолический «шум» изгнания в V точке и протосистолический убывающий шум митральной регургитации на верхушке и в аксиллярной области.

### Диагностика

На ЭКГ определяются признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка, диагностируется глубокий зубец Q в отведении V4 (рис. 3).

При ЭхоКГ наблюдается утолщение межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка, уменьшение диаметра левого желудочка.

Особенностью клинического течения ГКМП является длительное отсутствие СН. При развитии впоследствии сердечной недостаточности она протекает в виде диастолической релаксационной недостаточности по левожелудочковому типу.

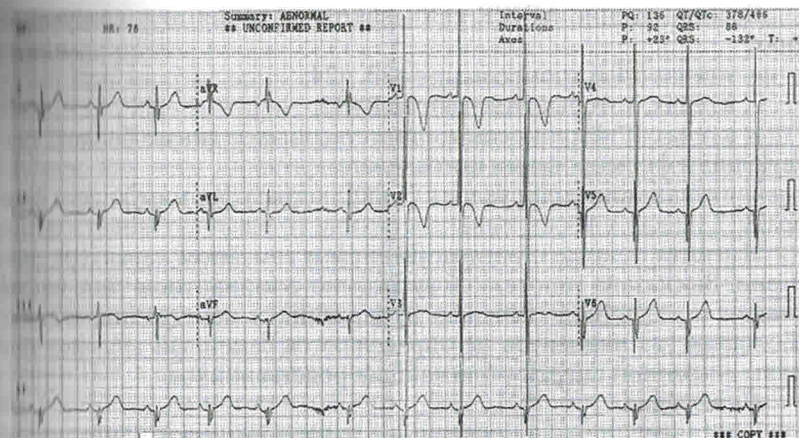


Рис. 3. ЭКГ при гипертрофической кардиомиопатии. Глубокий зубец Q в отведении V4

## Аритмогенная дисплазия правого желудочка

### Определение

АДПЖ — патология неясной этиологии, обычно представляющая собой изолированное поражение правого желудочка. Часто семейная патология, характеризующаяся жировой или фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда желудочков, сопровождающаяся желудочковыми нарушениями ритма различной степени тяжести, включая их фибрилляцию.

Термин «аритмогенная дисплазия правого желудочка» был предложен G. Fontaine в 1977 г.

В 1982 г. F. I. Marcus предложил термин «аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия», или «аритмогенная болезнь ПЖ».

### Эпидемиология

Распространенность АДПЖ мало изучена в связи с тем, что начало заболевания часто протекает бессимптомно. В 80 % случаев она выявляется в возрасте до 40 лет, чаще у мужчин. D. Corrado [et al.] считают аритмогенную дисплазию причиной внезапной смерти у 26 % детей и подростков до 20 лет, умерших от сердечно-сосудистой недостаточности.

### Этиология

Развитие АДПЖ связано с генетическим дефектом сердечной мускулатуры, известной как десмосомы. Они являются частью клеток кардиомиоцитов, которые соединяют клетки между собой. Десмосомы состоят из нескольких видов белков, многие из которых могут иметь патологические мутации.

Возникновение АПЖК связывают с мутациями в следующих генах:

- в генах 14-й хромосомы — q23, q24;
- в генах, которые отвечают за RyR2;
- в генах 17-й хромосомы, ответственных за синтез белков, участвующих в формировании цитоскелета;
- в генах, контролирующих функцию трансформирующего фактора β.

Имеются данные о наследственном и семейном характере дисплазии. Высказана гипотеза об аутосомно-доминантном типе наследования с различной степенью проявления и пенетрации. Однако у большинства пациентов не определяются семейный анамнез или факты внезапной смерти у ближайших родственников.

#### **Патогенез**

Выделяют четыре основных патогенетических механизма АДПЖ:

- 1) апоптоз;
- 2) воспаление миокарда;
- 3) дистрофия миокарда;
- 4) генетически обусловленное аномальное межклеточное прилипание белков и потеря промежуточного соединения.

Кроме того, рассматриваются следующие предположительные патогенетические причины АДПЖ:

- АДПЖ как врожденная аномалия развития миокарда ПЖ с клиническим проявлением в виде внезапной смерти;
- возникновение дисплазии связано с метаболическими нарушениями, поражающими ПЖ и вызывающими прогрессирующее замещение миоцитов жировой и соединительной тканью;
- воспалительная теория, свидетельствующая о том, что АДПЖ может быть результатом миокардита, когда инфекция протекает бессимптомно и не оставляет следов первичного воспаления.

Таким образом, АДПЖ может быть результатом одного или нескольких вышеперечисленных процессов. Конечным результатом патологического процесса является замещение миокарда правого, а затем и левого желудочков жировой и/или фиброзной тканью, которая является субстратом для желудочковых аритмий.

При аутопсии у больных с АДПЖ определяются следующие изменения:

- макроскопически выявляется локальная или генерализованная дилатация ПЖ с истончением миокарда. Типичная локализация изменений находится в верхушке, приточном отделе и задне-базальной стенке ПЖ, что соответствует так называемому «треугольнику дисплазии». Сердечная мышца имеет пятнистый вид, при этом

измененные участки сердца могут быть окружены здоровым миокардом;

- при микроскопическом исследовании выделяются два гистологических варианта аритмогенной дисплазии.

Первый вариант называется липоматозным, наблюдается в 40 % случаев, для него характерна первичная дилатация приточного отдела или общая дилатация ПЖ. Жировое перерождение миокарда распространяется чаще от эпикардиальных слоев к эндокарду с поражением верхушки или инфундибулярного отдела при отсутствии фиброза и воспалительных инфильтратов.

Второй вариант является фиброзно-липоматозным и встречается в 60 % случаев. При этом варианте наблюдаются аневризмы стенки ПЖ в области нижнезадней створки трехстворчатого клапана, верхушки и/или приточного тракта ПЖ. Характерна жировая инфильтрация в сочетании с выраженным фиброзом, преимущественно Т-клеточными воспалительными инфильтратами и истончением стенки правого желудочка, располагающимися обычно ниже створки трикуспидального клапана размером менее 3 см с последующим формированием аневризм. На ранних стадиях заболевания стенки правых отделов сердца утолщаются, но в дальнейшем из-за накопления жировой ткани могут появляться участки дилатации, стенки сердца при этом становятся более тонкими. Постепенно миокард правого желудочка редуцируется, замещаясь жировой и фиброзной тканью. В патологический процесс изредка вовлекаются левый желудочек и межжелудочковая перегородка. Предполагают, что этот вариант гистологических изменений связан с инфекционным и/или иммунным патогенезом. Считается, что основной причиной гибели клеток миокарда обоих желудочков при АДПЖ является апоптоз.

#### **Классификация**

В настоящее время выделены следующие клинико-патогенетические варианты АДПЖ:

- так называемые «немые», или бессимптомные, кардиомиопатические аномалии в ПЖ;
- манифестирующая патология, характеризующаяся сегментарными или глобальными структурными изменениями ПЖ, проявляющаяся желудочковыми аритмиями, при отсутствии поражения ЛЖ;
- конечная фаза заболевания, проявляющаяся в бивентрикулярном поражении, в виде дилатационной кардиомиопатии с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью.

#### **Клиника**

Клинически АДПЖ на ранних стадиях обычно проявляется желудочковыми нарушениями ритма сердца в виде экстрасистол или различных градаций, короткими пробежками пароксизмальной

## **Кардиомиопатии при эндокринных заболеваниях**

### **Кардиомиопатия при гипертиреозе**

#### **Определение**

Гипертиреоз чаще всего возникает при тиреотоксикозе и является синдромом, обусловленным избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.

#### **Этиология**

Гипертиреоз у пациентов с узловым/многоузловым зобом возникает вследствие развития функциональной автономии узла щитовидной железы (ЩЖ). Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора — тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют гормоны в избыточном количестве. Повышенный уровень тиреоидных гормонов негативно сказывается на функционировании различных органов и систем ребенка, в том числе нервной и сердечно-сосудистой.

#### **Патогенез**

Тиреоидные гормоны регулируют каждый компонент сердечно-сосудистой системы, необходимый для ее нормального функционирования. Для гипертиреоза характерны следующие проявления: увеличение ЧСС в покое, объема циркулирующей крови (ОЦК), ударного объема, сократимости миокарда и ФВ ЛЖ, улучшение диастолического расслабления желудочков сердца. При гипертиреозе отмечается незначительное снижение уровня среднего АД вследствие повышения систолического АД, связанного с увеличением ударного объема, и снижения диастолического АД в результате периферической вазодилатации. Под влиянием тиреоидных гормонов происходит уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) вследствие дилатации регуляторных артериол и повышенной скорости метаболизма в периферических тканях. Вышеперечисленные кардиальные влияния в сочетании с низким ОПСС и увеличением ОЦК ведут к состоянию высокого сердечного выброса, так называемой сердечной недостаточности с высоким выбросом.

Несмотря на то что у пациентов с тиреотоксикозом выявляется снижение ОПСС и уровня диастолического АД, среднее давление в легочной артерии обычно возрастает с возможным развитием правожелудочковой СН вследствие перегрузки объемом правого желудочка, что обусловлено увеличением ОЦК и венозного возврата. При

этом отмечается дилатация правого желудочка и трикуспидальная недостаточность вследствие растяжения клапанного кольца трикуспидального клапана.

Тиреотоксическое сердце, или тиреотоксическая кардиомиопатия, представляет собой повреждение миокарда, вызванное токсическими эффектами избытка гормонов щитовидной железы, приводящими к нарушению энергообразующей функции кардиомиоцитов, в частности окислительного фосфорилирования и гликолиза, внутриклеточного метаболизма в виде уменьшения синтеза белковых структур, что в конечном итоге ведет к нарушению сократительной функции миофибрилл.

### **Клиника**

Больные дети с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь в теле, потерю веса. Нередко отмечается увеличение щитовидной железы, частый стул, у девушек нарушение менструального цикла.

Повышение уровня тиреоидных гормонов индуцирует тахикардию в покое, что является наиболее распространенным симптомом при манифестном гипертиреозе. У половины пациентов с гипертиреозом выявляется синусовая тахикардия более 100/мин. У 10–15 % больных с гипертиреозом диагностируется фибрилляция предсердий. Частое нерегулярное сокращение предсердий увеличивает риск образования тромбов в полости сердца, которые в конечном счете могут привести к системной эмболии, инсульту и другим осложнениям. Симптомы тиреотоксикоза часто неспецифичны, развиваются медленно, а фибрилляция предсердий может быть первым клиническим проявлением дисфункции щитовидной железы. При аускультации выявляют усиление тонов сердца, особенно на верхушке, акцент второго тона над легочной артерией, систолические шумы в области основания сердца и на верхушке.

Фибрилляция предсердий является грозным осложнением тиреотоксикоза. Вначале фибрилляция предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при длительно сохраняющемся гипертиреозе переходит в постоянную форму. В основе фибрилляции предсердий лежит развитие электрической негетерогенности миокарда как предсердий, так и желудочков сердца.

При длительно существующем тиреотоксикозе может развиться тиреотоксическая кардиомиопатия в виде дилатационной кардиомиопатии, которая сопровождается снижением функциональных возможностей сердца и появлением симптомов СН. Основные проявления ДКМП включают расширение полостей сердца и увеличение массы миокарда ЛЖ, диастолическую дисфункцию желудочков,

легочную сосудистую гипертензию, нарушения ритма сердца, фибрилляцию предсердий, сопровождающуюся ХСН.

### **Диагностика**

Диагноз тиреотоксикоза основывается на характерной клинической картине, лабораторных показателях, включающих высокий уровень свТ4 и свТ3 и низкое содержание ТТГ в крови. Специфическим маркером диффузного токсического зоба являются антитела к рТТГ.

### **Лечение**

Целью терапии является устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, нормализация уровня тиреоидных гормонов и ТТГ, иммунологическая ремиссия заболевания при аутоиммунном тиреотоксикозе.

До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и поступление йодсодержащих препаратов, отказаться от курения.

Медикаментозное лечение зависит от причины, вызвавшей развитие тиреотоксикоза. Лечение тиреотоксикоза, обусловленного гиперпродукцией тиреоидных гормонов, начинается с приема тиреостатиков. Методы лечения тиреотоксикоза включают:

- консервативное лечение (прием анти тиреоидных препаратов);
- оперативное лечение (тиреоидэктомия);
- лечение радиоактивным йодом.

Консервативное лечение диффузного токсического зоба назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или радиойодтерапией. Длительную консервативную терапию целесообразно планировать у пациентов с выраженными осложнениями гипертиреоза, в том числе и кардиальными осложнениями.

## **Кардиомиопатия при неонатальном гипертиреозе**

### **Определение**

Поражение сердца при неонатальном гипертиреозе очень часто носит транзиторный характер и возникает у новорожденных детей, матери которых имели высокие уровни анти тиреоидных антител и клинические проявления тиреотоксикоза в третьем триместре беременности.

### **Эпидемиология**

Аутоиммунный транзиторный гипертиреоз новорожденных (гипертиреоз новорожденного, неонатальный тиреотоксикоз) составляет приблизительно 1 % от всех случаев гипертиреозов, встречающихся у детей. Среди детей, рожденных матерями, имеющими диффузный токсический зоб, 1–5 % имеют проявления гипертиреоза. Частота развития неонатального гипертиреоза у мальчиков и девочек одинакова.



### **Этиология**

Неонатальный тиреотоксикоз почти всегда является транзиторным и обусловлен трансплацентарным переносом антител из крови матери, страдающей диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом.

Описан редкий неиммунный гипертиреоз новорожденных вследствие мутации и активации рецептора ТТГ, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. У новорожденных наблюдается значительная изменчивость по времени начала заболевания и тяжести клинических проявлений. В этом случае гипертиреоз сохраняется более года. Тиреоидстимулирующие антитела в крови у ребенка и матери отсутствуют.

### **Патогенез**

Гипертиреоз новорожденных, как правило, является следствием активной болезни у матери в виде диффузного токсического зоба или аутоиммунного тиреоидита, но может наблюдаться и при неактивном течении заболевания вследствие постоянного влияния антител.

Высокий риск развития неонатального тиреотоксикоза имеется у новорожденных, чьи матери имели высокие уровни антитиреоидных антител во время беременности, клинические проявления тиреотоксикоза в третьем триместре, необходимость приема тиронамидов в третьем триместре, семейный анамнез мутации рецептора ТТГ, а также при признаках тиреотоксикоза плода.

Нарушение функции щитовидной железы является следствием трансплацентарного перехода тиреоид-стимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ) и тиротропинсвязывающего ингибиторного иммуноглобулина (ТСИИ) в течение последнего триместра беременности. Поскольку переходят через плаценту и стимулирующие, и блокирующие антитела, у детей может вначале наблюдаться гипотиреоз, а позднее проявляться тиреотоксикоз.

Тиреотоксическая кардиомиопатия представляет собой повреждение миокарда в виде ДКМП, вызванное токсическими эффектами избытка гормонов щитовидной железы, приводящими к нарушению энергообразующей функции кардиомиоцитов, в частности окислительного фосфорилирования и гликолиза, внутриклеточного метаболизма в виде уменьшения синтеза белковых структур, и к нарушению сократительной функции миофибрилл.

### **Клиника**

Гипертиреоз клинически манифестирует обычно на 5–10-й день после рождения, но может быть отсрочен при наличии ТТГ-блокирующих антител. Продолжительность неонатального тиреотоксикоза определяется сохранением трансплацентарно приобретенных материнских антител в течение первых 4–6 нед., жизни. С учетом всех

особенностей симптомы гиперфункции щитовидной железы могут проявляться на 1–45-й день жизни.

Симптомы гипертиреоза у новорожденных включают внутриутробную задержку развития, недоношенность, зоб, обструкцию трахеи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются тахикардия, застойная СН, различные нарушения ритма сердца, легочная сосудистая гипертензия, а также системная АГ.

Кроме этого, диагностируются признаки гиперметаболизма в виде повышенного аппетита, потери или медленного набора веса, гипогликемии, повышенного потоотделения, покраснения кожи, частой рвоты или диареи, дегидратации.

Для ребенка с врожденным гипертиреозом характерны краниосиностоз, микроцефалия, треугольная форма лица, ускорение костного созревания.

Наблюдаются офтальмологические симптомы: периорбитальный отек, экзофтальм. Клинические проявления со стороны ЦНС включают раздражительность, беспокойство, гиперкинезы.

Могут определяться и такие симптомы, как акроцианоз, гепатоспленомегалия с/без застойной СН, лимфаденопатия, увеличение вилочковой железы, петехии, тромбоцитопения, прямая или непрямая гипербилирубинемия, печеночный холестаз, инфекции.

### **Диагностика**

Определение уровней антитиреоидных антител у беременной женщины может прогнозировать возможность тиреотоксикоза у плода и новорожденного. Если уровень ТСИ > 300 % или уровень ТСИИ превышает 30 % от контрольных значений, состояние плода должно тщательно контролироваться, проводится УЗИ-контроль и мониторинг сердцебиений плода каждые 2 нед.

Скрининг новорожденных на предмет обнаружения гипертиреоза неэффективен, так как во время его проведения новорожденный может находиться в гипотиреоидном, гипертиреоидном или эутиреоидном состоянии в зависимости от интенсивности прохождения через плаценту антитиреоидных препаратов, ТСИ и ТТГ-блокирующих антител.

Первоначальная оценка детей с риском неонатального гипертиреоза должна включать в себя клинический осмотр и измерение уровня материнских ТСИ или ТСИИ. Ребенку, родившемуся от матери, у которой уровни ТСИ или ТСИИ неизвестны, необходимо определить уровни Т4 или сТ4 и ТТГ, уровни ТСИ и ТСИИ до выписки из больницы. Диагноз подтверждается повышенным уровнем Т3 и Т4 и низкой концентрацией ТТГ в крови.

Дифференциальный диагноз проводят с врожденными инфекциями, такими как токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция.

## Лечение

При наличии клинических и лабораторных проявлений неонатального гипертиреоза стандартная терапия включает препараты йода, в тяжелых случаях добавляется преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут, при тахикардии применяют  $\beta$ -адреноблокаторы.

Если гипертиреоз сохраняется в течение 3–4 нед., назначают тиамазол или пропилтиоурацил. Пропилтиоурацил применяют в дозе 5–10 мг/кг/сут каждые 8 ч, а метимазол в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут каждые 8 ч. Если через 36–48 ч реакция отсутствует, дозу лекарств повышают на 50 %. При положительном эффекте от лечения через 24–36 ч дозу снижают на 50 % и продолжают лечение до достижения эутиреоидного состояния, ориентируясь на клиническую ситуацию. Пропилтиоурацил является более предпочтительным препаратом, так как тормозит периферическое дейодирование Т4 в более активный Т3.

Концентрированный раствор йода в виде 10 % йодида калия или раствора Люголя 126 мг на 1 мл йода вводят в дозе 8 мг (одна капля) каждые 8 ч. Лечение препаратами йода продолжают в течение 7–10 дней, положительный эффект возможен через 12–24 ч. В случае отсутствия ответа в течение 48 ч дозу йода увеличивают на 25/сут до достижения референсных значений.

При тахикардии применяют пропранолол в дозе 2 мг/кг/сут, разделенной на три раза.  $\beta$ -Блокаторы являются эффективными в борьбе с симптомами, вызванными адренергической стимуляцией. Кроме того, они подавляют дейодирование Т4 в Т3. Лечение пропранололом может привести к брадикардии.

Глюкокортикоиды тормозят секрецию гормонов щитовидной железы и периферическую конверсию Т4 в Т3. Преднизолон назначают в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 1–3 дней.

Поддерживающая терапия включает оксигенацию, обеспечение положительного баланса жидкости и достаточного калоража, температурный контроль, использование седативных препаратов. Длительность лечения может составлять от 4 до 12 нед.

При тяжелом течении неиммунного гипертиреоза новорожденных лечение состоит в почти полной тиреоидэктомии и абляции оставшейся ткани щитовидной железы радиоактивным йодом.

Детям, которые имеют высокие показатели ТСИ или ТСИИ, следует контролировать функцию щитовидной железы каждые 1–2 нед.

## Прогноз

У плодов животных при гипертиреозе преждевременно прекращается деление нервных клеток, в результате чего уменьшается вес мозга взрослой особи на 20–30 % и снижается содержание клеток на 30–40 %. У 1/3 детей, перенесших гипертиреоз новорожденного, в дальнейшем отмечается снижение показателей интеллектуального развития. Умеренная степень интеллектуальных нарушений часто

бывает связана с краниосиностомозом, затрагивающим коронарные и сагиттальный швы. У детей отмечают также гиперактивность, быстрые перепады настроения, нарушения зрительно-моторной и перцептивно-двигательной сфер.

Материнский гипертиреоз может привести к неблагоприятным исходам у плода и новорожденного в результате неконтролируемого материнского гипертиреоза и трансплацентарного прохождения ТСИ. При неконтролируемом материнском гипертиреозе увеличивается риск мертворождений, ЗВУР и недоношенности. Летальность составляет 12–16 % и обычно вызывается застойной СН, дегидратацией, обструкцией трахеи большим зубом, тромбоцитопенией и инфекциями.

## Кардиомиопатия при врожденном гипотиреозе

### Определение

Врожденный гипотиреоз является заболеванием, обусловленным полным отсутствием или уменьшенной продукцией тиреоидных гормонов щитовидной железой или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

### Эпидемиология

Общая частота состояний, которые приводят к стойкому гипотиреозу, составляет 1 : 3500–4000 живорожденных.

### Этиология

Чаще всего врожденный гипотиреоз связан с нарушением развития или дисгенезией щитовидной железы, реже с нарушением биосинтеза гормонов ЩЖ (дизгормоногенезом). Эти два вида нарушений объединяют в группу первичного гипотиреоза. Вторичный (центральный) гипотиреоз обусловлен недостатком тиреотропного гормона. Врожденный дефицит ТТГ (мутации в гене, кодирующем субъединицу ТТГ) крайне редко бывает изолированным и чаще всего связан с недостатком других гормонов гипофиза, т. е. врожденным гипопитуитаризмом. «Периферический» гипотиреоидизм представляет собой отдельную категорию заболеваний, связанных с дефектами транспорта, метаболизма или активации гормонов щитовидной железы. Некоторые формы врожденного гипотиреоза обусловлены дефектами других органов и систем. Он классифицируется как синдромальный гипотиреоидизм, часто наблюдаемый у детей с синдромом Дауна, трисомией 18, дефектами нервной трубки, при ВПС, метаболических заболеваниях и расстройствах.

### Патогенез

Стойкая недостаточность ТТГ, возникающая внутриутробно, приводит к нарушению дифференцировки мозга и периферической

нервной системы в виде уменьшения количества нейронов, недоразвития мозжечка, зрительных и слуховых анализаторов, нарушения миелинизации нервных волокон. Также происходит снижение образования моноаминов, нейропептидов, нейромедиаторов, количества рецепторов к катехоламинам, что в конечном итоге сопровождается угнетением функции ЦНС. Следствием низкого уровня тиреоидных гормонов является снижение в организме ребенка образования энергии, синтеза белка, липогенеза и липолиза, глюконеогенеза, биосинтеза соматотропина, глюкокортикоидов, ферментов и гормонов печени, почек, ЖКТ. Происходит накопление мюцина в тканях, формирование задержки роста и дифференцировки скелета, снижение функциональной активности скелетных и гладких мышц, кровеносной системы, кожи, эндокринных желез, гуморального и клеточного иммунитета, активности ферментов печени, почек, ЖКТ. Описанные изменения появляются еще внутриутробно, но даже при тяжелом гипотиреозе клинические признаки в первые дни жизни у ребенка обычно выражены слабо, поскольку компенсируются функцией плаценты.

У детей с гипотиреозом выявляются признаки метаболической тиреоидной кардиомиопатии. Морфологическими особенностями поражения сердца при гипотиреозе является развитие гипертрофии миокарда, увеличение полости левого предсердия и большая частота формирования митральной недостаточности. При гипотиреозе размеры сердца могут быть значительно увеличены за счет расширения его полостей, интерстициального отека миокарда и скопления мюцинозной жидкости в полости перикарда. Гистологически в миокарде определяются диффузные изменения в виде выраженного отека интерстиция и вакуолизации части мышечных волокон, пикноза ядер, частичного исчезновения поперечной исчерченности. В ряде случаев можно обнаружить очаги фиброза.

Развитие диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, дилатация камер сердца и ухудшение миокардиального кровотока способствуют развитию ХСН у этих больных. Тиреоидные гормоны влияют на синтез N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), который служит маркером наличия и тяжести течения ХСН.

При дефиците тиреоидных гормонов снижаются активность клеточных ферментов, участвующих в регуляции обратного захвата кальция, и экспрессия сократительных белков в кардиомиоцитах, что ведет к снижению ЧСС, ослаблению контрактильности и нарушению процесса релаксации миокарда. Наиболее очевидным эффектом дефицита тиреоидных гормонов на сердечную мышцу является удлинение временных характеристик систолы и ранней диастолы. Наблюдается нарушение диастолической функции ЛЖ, в частности,

удлинение периода изоволюметрической релаксации миокарда желудочков и нарушение диастолического наполнения ЛЖ. При гипотиреозе отмечается уменьшение сердечного выброса, ударного объема желудочков сердца и ОЦК. Также отмечается ухудшение миокардиального кровотока вследствие значительного уменьшения количества артериол в сердце. У больных с манифестным и субклиническим гипотиреозом изменения структурно-функционального состояния сердца зависят от степени и длительности дефицита тиреоидных гормонов.

### **Классификация**

По степени выраженности клинико-биологических нарушений гипотиреоз может быть латентным или субклиническим и манифестным. Оценивается степень компенсации патологического процесса — компенсированный или декомпенсированный гипотиреоз. Выявляются возможные осложнения.

### **Клиника**

У большинства детей при рождении клиника гипотиреоза отсутствует из-за того, что материнские гормоны даже на поздних сроках беременности продолжают проникать через плаценту, и в пуповинной крови у них содержится от 25 до 50 % гормонов материнского происхождения. В то же время большинство случаев врожденного гипотиреоза обусловлено неполным отсутствием синтеза гормонов, и поэтому выраженность симптомов гипотиреоза будет во многом зависеть от причины и тяжести заболевания.

Если клинические признаки гипотиреоза отмечаются уже на первой неделе жизни ребенка, можно заподозрить тяжелую форму заболевания вследствие аплазии или резкой гипоплазии ЩЖ. Гипотиреоз вследствие умеренной гипоплазии, эктопии щитовидной железы или нарушений гормоногенеза может не иметь клинических проявлений в период новорожденности и даже проявиться после 2–6-летнего возраста. Стертая клиническая картина врожденного гипотиреоза может быть обусловлена грудным вскармливанием, так как грудное молоко содержит довольно значительное, но в то же время недостаточное для полной компенсации количество тиреоидных гормонов. Чаще всего клиническая картина врожденного гипотиреоза у младенцев развивается постепенно и далеко не у всех детей отчетливо проявляется в периоде новорожденности.

Как правило, у детей с гипотиреозом имеются особенности течения антенатального периода. Около 20 % детей рождаются от перенесенной беременности. Иногда у матерей имеются аутоиммунные заболевания ЩЖ или диета с йодной недостаточностью в эндемических по зобу местностях.

После выписки из роддома дети с врожденным гипотиреозом ведут себя очень тихо, длительно спят. Иногда у них отмечается