

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ»



© В.А. Петеркова<sup>1</sup>, О.Б. Безлепкина<sup>1</sup>, Т.Ю. Ширяева<sup>1</sup>, Т.А. Вади́на<sup>1\*</sup>, Е.В. Нагаева<sup>1</sup>, О.А. Чикулаева<sup>1</sup>, Е.В. Шредер<sup>1</sup>, М.Б. Конюхова<sup>2</sup>, Н.А. Макрецкая<sup>1</sup>, Е.А. Шестопалова<sup>3</sup>, В.Б. Митькина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский центр неонатального скрининга Морозовской детской городской клинической больницы, Москва, Россия

<sup>3</sup>Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Врожденный гипотиреоз является актуальной проблемой детской эндокринологии, но своевременная диагностика и лечение позволяют предотвратить развитие тяжелых случаев заболевания. Разработанные клинические рекомендации являются рабочим инструментом практикующего врача, их целевая аудитория — это детские эндокринологи и педиатры. В них кратко и логично изложены основные положения об определении заболевания, эпидемиологии, классификации, методах диагностики состояния и лечения, базирующихся на принципах доказательной медицины.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клинические рекомендации; врожденный гипотиреоз; дети.

## CLINICAL GUIDELINE OF «CONGENITAL HYPOTHYROIDISM»

© Valentina A. Peterkova<sup>1</sup>, Olga B. Bezlepina<sup>1</sup>, Tatyana U. Shiryayeva<sup>1</sup>, Tatiana A. Vadina<sup>1\*</sup>, Elena V. Nagaeva<sup>1</sup>, Olga A. Chikulaeva<sup>1</sup>, Ekaterina V. Shreder<sup>1</sup>, Marina B. Konuhova<sup>2</sup>, Nina A. Makretskaya<sup>1</sup>, Elena A. Shestopalova<sup>3</sup>, Valentina B. Mitkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow Neonatal screening center, Morozovskaya Children's Hospital, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Medical Genetic Research Bochkov's center, Moscow, Russia

Congenital hypothyroidism is an important issue of pediatric endocrinology at which timely diagnosis and treatment can prevent the development of severe cases of the disease. The developed clinical guidelines are a working tool for a practicing physician. The target audience is pediatric endocrinologists and pediatricians. They briefly and logically set out the main definition of the disease, epidemiology, classification, methods of diagnosis and treatment, based on the principles of evidence-based medicine.

**KEYWORDS:** clinical guideline; congenital hypothyroidism; children.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|                |                                       |
|----------------|---------------------------------------|
| ВГ             | — врожденный гипотиреоз               |
| ГГС            | — гипоталамо-гипофизарная система     |
| ГП             | — гипопитуитаризм                     |
| ЛГ             | — лютеинизирующий гормон              |
| MPT            | — магнитно-резонансная томография     |
| ППР            | — преждевременное половое развитие    |
| ТГ             | — тиреоглобулин                       |
| ТРГ            | — тиреотропин-релизинг-гормон         |
| ТТГ            | — тиреотропный гормон                 |
| ТАБ            | — тонкоигольная аспирационная биопсия |
| УЗИ            | — ультразвуковое исследование         |
| ФСГ            | — фолликулостимулирующий гормон       |
| ЧСС            | — частота сердечных сокращений        |
| ЩЖ             | — щитовидная железа                   |
| ЭКГ            | — электрокардиография                 |
| ЭхоКГ          | — эхокардиография                     |
| SD             | — стандартное отклонение              |
| SDS            | — коэффициент стандартного отклонения |
| T <sub>3</sub> | — трийодтиронин                       |
| T <sub>4</sub> | — тироксин                            |

|      |                                                            |
|------|------------------------------------------------------------|
| ЦНС  | — центральная нервная система                              |
| IQ   | — intelligence quotient (с англ. коэффициент интеллекта)   |
| WISC | — Wechsler Intelligence Scale for Children (тест Векслера) |

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Гипотироксинемия** — недостаточность тиреоидных гормонов.

**Неонатальный скрининг** — массовое обследование всех новорожденных детей на гипотиреоз с определением ТТГ в капиллярной крови, позволяющее выявить большинство случаев заболевания на доклиническом этапе и своевременно назначать заместительную терапию.

**Дисгенезия ЩЖ** — структурное нарушение щитовидной железы, связанное с дефектом эмбрионального развития тиреоидной ткани, проявляющееся аплазией, гемиагенезией, гипоплазией или эктопией (дистопией).

**Дисгормоногенез** — нарушение выработки или транспорта тиреоидных гормонов, возникающее



вследствие ферментативных дефектов (органификации йода, синтеза тиреоглобулина, тиреопероксидазы и т. д.).

**Первичный гипотиреоз** — клинический синдром, развивающийся вследствие недостаточной продукции тиреоидных гормонов по причине первичной патологии в самой ЩЖ.

**Вторичный гипотиреоз** — клинический синдром, развивающийся вследствие недостаточной продукции ТТГ при отсутствии первичной патологии самой ЩЖ, приводящей к снижению ее функции.

**Транзиторный гипотиреоз** — состояние временной гипотироксинемии, сопровождающееся повышением ТТГ.

## 1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ.

### 1.1. Определение заболевания или состояния.

**Врожденный гипотиреоз (ВГ)** — одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний ЩЖ у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем организма при отсутствии своевременно начатого лечения [1].

### 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

ВГ — гетерогенная по этиологии группа заболеваний, обусловленных чаще всего морфофункциональной незрелостью ЩЖ, реже — гипоталамо-гипофизарной системы (ГТС).

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. Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста, дифференцировки всех тканей и систем организма.

Больше других от недостатка тиреоидных гормонов у ребенка страдает центральная нервная система. Низкий уровень тиреоидных гормонов, особенно в первые месяцы жизни, приводит к задержке процессов миелинизации нервных волокон, снижению накопления липидов и гликопротеидов в нервной ткани, что в итоге вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейронов проводящих путей мозга.

Необратимость повреждений ЦНС при врожденном гипотиреозе в условиях отсутствия лечения связана с особенностями роста и созревания головного мозга новорожденного.

В период максимального роста и активного нейрогенеза, который приходится на первые 6 мес жизни ребенка, мозг оказывается особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к недостатку тироксина. Поэтому тиреоидная недостаточность в критическом периоде наиболее быстрого развития ЦНС задерживает ее созревание, приводя к необратимой умственной отсталости [2–6].

### 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1:3000–4000 новорожденных в Европе и Северной Америке до 1:6000–7000 новорожденных в Японии.

У лиц негроидной расы заболевание встречается достаточно редко (примерно 1:30 000), а у латиноамериканцев, напротив, часто (1:2000). У девочек заболевание встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков. Распространенность ВГ в Российской Федерации, по результатам неонатального скрининга, составляет 1 случай на 3600 новорожденных (1997–2015) [2, 7].

### 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

**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.

### 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

**По уровню поражения** (наиболее распространенная на сегодняшний день).

#### Первичный гипотиреоз.

Дисгенезия щитовидной железы (нарушение строения и закладки):

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

Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов):

- дефект транспорта йода (мутация гена *SLC5A5 (NIS)*);
- дефект пероксидазной системы (мутация генов *TPO, DUOX2, DUOX2A2*);
- дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена *TG*);
- синдром Пендреда (мутация гена *SLC26A4*);
- дефект дейодирования (мутация гена *IYD*).

#### Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный):

- сочетанный дефицит гипофизарных гормонов (гипопитуитаризм);
- изолированный дефицит тиреотропного гормона (ТТГ).

**Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам (мутации генов *TRHA* и *TRHB*).**

#### Транзиторный гипотиреоз.

##### По степени тяжести.

**Латентный (субклинический)** — повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне свободного тироксина ( $T_4$ ).

**Манифестный** — гиперсекреция ТТГ при сниженном уровне свободного  $T_4$ , наличие клинических проявлений.

**Тяжелого течения (осложненный)**, при котором может быть кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза.

**По степени компенсации:**

- **компенсированный;**
- **декомпенсированный.**

Осложненный гипотиреоз (как правило, не распознанные вовремя, запущенные случаи заболевания) без своевременно назначенной и правильно подобранной заместительной медикаментозной терапии может привести к развитию гипотиреоидной (микседематозной) комы.

В подавляющем большинстве случаев (85–90%) имеет место первичный ВГ. Среди первичного гипотиреоза 85% случаев являются спорадическими, большинство из них обусловлено дисгенезией (эмбриопатией) щитовидной железы (ЩЖ). По данным различных авторов, агенезия ЩЖ встречается в 22–42% случаев, в 35–42% случаев ткань железы эктопирована, в 24–36% имеет место гипоплазия ЩЖ [8–12].

Гораздо реже (5–10%) встречаются вторичный или третичный ВГ, проявляющиеся изолированным дефицитом ТТГ или гипопитуитаризмом (ГП) [9–13].

Особой формой ВГ является транзиторный гипотиреоз новорожденных. Эта форма заболевания чаще всего наблюдается в регионах, эндемичных по недостатку йода. Транзиторный гипотиреоз может возникнуть и в результате незрелости системы органификации йода, особенно у недоношенных, незрелых новорожденных. К развитию транзиторного гипотиреоза у новорожденного может приводить прием матерью во время беременности тиреостатических и других препаратов, нарушающих синтез тиреоидных гормонов ЩЖ плода. Описана трансплacentарная передача материнских блокирующих антител к рецептору ТТГ [1].

В связи с развитием методов молекулярно-генетического анализа взгляды на этиологию врожденного гипотиреоза в последние годы во многом изменились. На сегодняшний день идентифицирован ряд генов, мутации которых приводят к нарушениям закладки, миграции, дифференцировки ЩЖ, дефектам синтеза тиреоидных гормонов, нарушениям гипоталамо-гипофизарной оси. Отсутствие специфических симптомов, характерных для определенного генетического дефекта, не позволяет проводить изолированную диагностику одного гена для идентификации мутации. Наиболее широко изучены варианты дисгенезии ЩЖ, однако показано, что нарушение закладки этого жизненно важного органа ассоциировано с мутациями генов только в 2% случаев, в остальных случаях причина остается неизвестной. В структуре наследственных форм заболевания преобладающими причинами развития ВГ являются дефекты генов дисгормонотенеза, о чем свидетельствуют результаты молекулярно-генетического анализа [10–17].

### 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

#### Клинические проявления гипотиреоза.

Клинические проявления и течение гипотиреоза существенно различаются у лиц разного возраста [1, 14–18]. В детском возрасте они зависят от периода манифестации заболевания, длительности синдрома гипотиреоза и сроков начала заместительной терапии. На 1-м месяце жизни ребенка, когда ранняя диагностика крайне важна, типичная клиническая картина ВГ наблюдается всего в 10–15% случаев.

#### ВГ у новорожденных проявляется следующими симптомами:

- перенесенная беременность (более 40 нед);
- 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.

У детей более старшего возраста (после 5–6 мес) клинические проявления гипотиреоза схожи с проявлениями у взрослых. Помимо этого, при отсутствии лечения у детей с ВГ на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического, а затем и полового развития.

#### Отстает развитие моторики:

- дети вялы, часами могут лежать спокойно, не проявляя беспокойств при голоде;
- не интересуются игрушками;
- поздно начинают сидеть, ходить.

#### 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.

#### Характерен комплекс респираторных симптомов:

- затрудненное носовое дыхание;
- стридор;
- цианоз носогубного треугольника;
- низкий, грубый голос;
- частые простудные заболевания.

#### Выражены:

- адинамия;
- гипотония мышц: выпуклый живот с пупочной грыжей, расхождение прямых мышц живота;
- осанка с поясничным лордозом, выступающими ягодицами и полусогнутыми коленями;
- частые запоры, метеоризм.

#### Характерны:

- 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).

**Характерны:**

- недоразвитие костей лицевого скелета при удовлетворительном росте костей черепа;
- широкая западающая переносица;
- гипертелоризм;
- позднее закрытие большого и малого родничков;
- позднее прорезывание зубов и их запоздалая смена.

**Характерны:**

- приглушенные тоны сердца;
- брадикардия;
- функциональный шум;
- расширенные границы сердца;
- пониженное артериальное и пульсовое давление;
- задержка полового созревания [1].

**Транзиторный гипотиреоз новорожденных** — состояние временной (преходящей) гипотироксинемии, сопровождающееся повышением уровня ТТГ в крови. Транзиторное повышение уровня ТТГ в большинстве случаев связано с функциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы в постнатальном периоде.

**Данное состояние чаще всего встречается в следующих случаях:**

- у новорожденных, чьи матери во время беременности находились в состоянии дефицита или избытка йода;
- у новорожденных с низкой массой тела при рождении (<1500 г) и недоношенных детей (гестационный возраст <36 нед);
- у детей с внутриутробной (и постнатальной) гипотрофией;
- у детей, рожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (возможная трансплацентарная передача антител, блокирующих рецептор к ТТГ);
- у детей, матери которых получали во время беременности большие дозы антигипотиреоидных препаратов по поводу болезни Грейвса. У таких детей, как правило, при рождении имеется зоб, по мере выведения лекарственных препаратов из крови ребенка наблюдается тенденция к его уменьшению;
- у детей с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями.

На этапе первичного скрининга практически невозможно различить врожденный и транзиторный гипотиреоз. Разграничение этих состояний необходимо проводить на II этапе скрининга, то есть в поликлинических условиях, при повторном определении концентраций ТТГ и свободного  $T_4$  в сыворотке на фоне отмены заместительной терапии.

**Предикторы транзиторного гипотиреоза:**

- исходно нормальный уровень свободного  $T_4$ ;
- ТТГ капиллярной крови менее 30 мЕд/л на этапе скрининга.
- низкая доза левотироксина натрия в течение первого года жизни (уровень убедительности рекомендаций (УУР) — В; уровень достоверности доказательств (УДД) — 2) [18].

**Вторичный гипотиреоз** чаще всего является следствием гипопитуитаризма (ГП), поэтому наличие других типичных симптомов ГП (пороки развития головного мозга и черепа, гипогликемии, микропения, крипторхизм у мальчиков) позволяет заподозрить правильный

диагноз. Вторичный гипотиреоз, обусловленный нарушением функции аденогипофиза или гипоталамуса (мутации генов *Pit-1*, *PROP-1*), сопровождается дефицитом не только ТТГ, но и других тропных гормонов. Врожденный изолированный дефицит ТТГ — крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого являются мутации гена *TSH*  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц [15–17, 19–23].

По сравнению с первичным, вторичный гипотиреоз характеризуется более стертой и мягкой клинической картиной. При вторичном гипотиреозе концентрации общего и свободного  $T_4$  снижены, а уровень ТТГ может быть умеренно повышенным, нормальным или сниженным. Транзиторный вторичный гипотиреоз чаще выявляют у недоношенных и маловесных новорожденных. Он может быть обусловлен незрелостью ГС или ГП. Отличить истинный вторичный гипотиреоз от транзиторного вторичного гипотиреоза очень сложно. Снижение уровней  $T_4$  и  $T_3$  у недоношенных новорожденных отражает их адаптацию к стрессу и не является показанием для заместительной терапии тиреоидными гормонами. К 1–2-му месяцу жизни уровни  $T_4$  и  $T_3$  в сыворотке постепенно увеличиваются и достигают нормальных значений, характерных для доношенных детей того же возраста. Истинные нарушения функции ЩЖ у таких детей можно выявить после нормализации их веса и развития [18, 20, 24, 25].

**2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ.****Критерии установления диагноза**

**Основная цель скрининга на ВГ** — максимально раннее выявление всех новорожденных с повышенным уровнем ТТГ в крови. Дети с аномально высоким уровнем ТТГ требуют в дальнейшем углубленного обследования для правильной диагностики заболевания [6, 14, 20, 21–32].

**Рекомендуется** диагностировать ВГ у новорожденных согласно результатам неонатального скрининга на ВГ и/или исследования уровня ТТГ в крови, уровня  $T_4$  (св.) в сыворотке крови [1, 2, 14, 21–27] (УУР — С; УДД — 3).

**Рекомендуется** исследование уровня ТТГ в крови у новорожденного не позднее 5 сут жизни (оптимальный срок — полные 3-и сутки) в пятне цельной крови [1, 2, 14, 21–27] (УУР — С; УДД — 4).

**Рекомендовано** обследование и дальнейшее наблюдение детей в три этапа [1, 2, 14, 21–27].

- I этап — родильный дом, стационар, детская поликлиника;
- II этап — медико-генетическая лаборатория;
- III этап — детская поликлиника [1, 19].

**I этап — родильный дом, стационар, детская поликлиника.**

У всех доношенных новорожденных анализ крови на скрининг (капиллярная кровь из пятки) берут не позднее 5-х суток жизни (оптимально по прошествии полных 3-х суток с момента рождения), у недоношенных детей — на 7 и 14-й день жизни; капли (в количестве 6–8 капель) наносятся на специальную пористую фильтровальную бумагу.

Все образцы крови отсылают в специализированную медико-генетическую лабораторию.



## **II этап — медико-генетическая лаборатория.**

В лаборатории проводят определение концентрации ТТГ в сухих пятнах крови.

Для диагностики ВГ применяется массовое определение ТТГ в капиллярной крови (например, АвтоДелфия Нео-тиреотропный гормон, метод флюориметрического анализа). Пороговые значения ТТГ определяются наборами применяемых тест систем в каждой лаборатории.

**1. ТТГ капиллярной крови менее 9 мЕд/л у доношенного ребенка** в возрасте 4–14 дней считается нормой.

**2. ТТГ капиллярной крови выше 9 мЕд/л у доношенного ребенка** в возрасте 4–14 дней требует повторного определения ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата проводят срочное уведомление ЛПУ для повторного забора крови (ретест) и доставки образца капиллярной крови в лабораторию неонатального скрининга для определения уровня ТТГ.

**А. ТТГ капиллярной крови от 9,0 до 40,0 мЕд/л:** в лаборатории повторно определяют ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата проводят срочное уведомление поликлиники и забор венозной крови для определения ТТГ и Т<sub>4</sub>св. в **сыворотке или ретестировании (повторный забор капиллярной крови).**

**Б. ТТГ капиллярной крови более 40,0 мЕд/л:** в лаборатории повторно определяют ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата — проводят срочное уведомление поликлиники и забор венозной крови для определения ТТГ и свободного Т<sub>4</sub> в сыворотке. **Не дожидаясь результатов, назначается заместительная терапия тиреоидными препаратами,** при невозможности получения результатов в день забора крови. Если полученные результаты окажутся в пределах нормальных значений, терапия будет отменена [1, 19].

Интерпретация результатов **ретестирования** в капиллярной крови:

- ТТГ капиллярной крови менее 9 мЕд/л (для детей от 4 до 14 дней) и 5 мЕд/л и менее (для детей старше 14 дней) — ребенок здоров;
- ТТГ капиллярной крови более 9 мЕд/л (для детей от 4 до 14 дней) и более 5 мЕд/л (для детей старше 14 дней) — уточняющая диагностика.

Интерпретация результатов исследования венозной крови (**уточняющая диагностика**):

- ТТГ в сыворотке **менее 6 мЕд/л**, свободный Т<sub>4</sub>св. в пределах нормальных значений: ребенок здоров;
- ТТГ в сыворотке **от 6 до 20 мЕд/л** при нормальном уровне Т<sub>4</sub>св. для соответствующего возраста у ребенка старше 3 нед (21 дня), показано:
  - а) проведение диагностических исследований с целью визуализации ЩЖ;
  - б) обсуждение с семьей двух возможных вариантов ведения ребенка: 1) немедленное начало терапии левотироксином натрия\*\* с последующим ретестированием тиреоидной функции (определение ТТГ и Т<sub>4</sub>св. в сыворотке) в более старшем возрасте на фоне отмены лечения или 2) воздержание от терапии до получения результатов повторного определения ТТГ и свободного Т<sub>4</sub> в сыворотке, которое должно быть проведено через 2 нед.
- ТТГ в сыворотке **менее 20 мЕд/л**, Т<sub>4</sub>св. **ниже нормальных значений** по возрасту (менее 10 пмоль/л): лечение левотироксином натрия\*\* начинается незамедлительно;

- ТТГ в сыворотке **выше 20 мЕд/л**, даже при нормальных значениях Т<sub>4</sub>св. незамедлительно назначается терапия левотироксином натрия\*\*.

## **III этап — детская поликлиника.**

На этом этапе за детьми с ВГ, выявленным по результатам неонатального скрининга, ведется динамическое наблюдение врачами-детскими эндокринологами [1, 19] (УУР — С; УДД — 4).

### **2.1. Жалобы и анамнез.**

#### **2.1.1. Период новорожденности.**

##### **Жалобы:**

- на отечность лица;
  - большой язык;
  - низкий голос при плаче и крике;
  - затаенную желтуху;
  - позднее отпадение пупочного канатика;
  - плохую эпителизацию пупочной ранки.
- В анамнезе — перенесенная беременность.

#### **2.1.2. 1-й год жизни.**

##### **Жалобы:**

- на вялость;
- адинамию;
- отсутствие беспокойства при мокрой пеленке и голоде;
- отсутствие интереса к игрушкам;
- задержку моторного развития: дети поздно начинают сидеть, ходить;
- запоры;
- сухость и шелушение кожных покровов;
- медленный рост волос и ногтей.

#### **2.1.3. Дошкольный и младший школьный возраст**

##### **Жалобы:**

- на сухость и шелушение кожных покровов;
- «мраморный» рисунок кожи;
- гипотермию;
- сухость, ломкость и усиленное выпадение волос;
- медленный рост волос и ногтей;
- запоры;
- отставание в психомоторном развитии;
- задержку роста.

#### **2.1.4. Старший возраст.**

##### **Жалобы:**

- на (см. 2.1.3);
- задержку полового развития.

**Рекомендовано:** сбор подробного анамнеза и жалоб у пациента для правильной постановки диагноза и назначения лечения. Необходимо обращать внимание на клинические симптомы гипотиреоза [1, 19] (УУР — С; УДД — 5).

### **2.2. Физикальное обследование.**

**ВГ у новорожденных проявляется следующими симптомами:**

- большая масса тела при рождении (> 3500 г);
- отечность лица, губ, век, 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 и крике;
- позднее отхождение мекония;
- позднее отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянувшаяся желтуха.

**Рекомендуется** для диагностики ВГ у новорожденных педиатрам, неонатологам и эндокринологам использовать шкалу Апгар для детей в ВГ, помогающую заподозрить заболевание в ранние сроки. При сумме баллов более 5 следует заподозрить ВГ [1] (УУР — С; УДД — 5).

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования.

#### Гормональные исследования.

##### Пациентам с ВГ рекомендовано:

- исследование уровня ТТГ в крови и  $T_4$  св. сыворотки крови через 2 нед и 1,5 мес после начала лечения левотироксином натрия, назначенного по результатам скрининга;
- на первом году жизни контрольное исследование уровня ТТГ в крови и  $T_4$  св. сыворотки крови не реже 1 раза в 2–3 мес;
- после 1 года жизни контрольное исследование уровня ТТГ в крови и  $T_4$  св. сыворотки крови не реже 2 раз в год;
- контрольное исследование уровня ТТГ в крови через 2 мес после каждого изменения дозирования левотироксина натрия [1, 19] (УУР — С; УДД — 5).

#### Дополнительные гормональные исследования.

##### Пациентам с ВГ рекомендовано по показаниям:

- исследование уровня свободного трийодтиронина ( $T_3$  св.) в крови;
- исследование уровня тиреоглобулина в крови [1, 2, 19] (УУР — С; УДД — 5).

#### Ультразвуковое исследование ЩЖ.

##### УЗИ ЩЖ рекомендовано пациентам с ВГ:

- для диагностики аплазии ЩЖ;
- определения размеров ЩЖ;
- выявления узловых образований при врожденном зобе [1, 2, 19] (УУР С; УДД — 5).

#### Сцинтиграфия ЩЖ (с натрия пертехнетатом [ $^{99m}Tc$ ]).

Сцинтиграфия ЩЖ **рекомендована** пациентам с ВГ при аплазии или эктопии по результатам УЗИ ЩЖ:

- для подтверждения аплазии ЩЖ;
- для определения дистопии ЩЖ [33, 34].

Можно проводить всем детям с ВГ, независимо от возраста, в том числе новорожденным.

Если при проведении сцинтиграфии ЩЖ не визуализируется, диагноз не вызывает сомнений. Этот метод исследования (в отличие от УЗИ) позволяет выявить дистопически расположенную ткань ЩЖ (УУР — С; УДД-4).

Выполнение данной процедуры не должно мешать своевременному старту лечения левотироксином натрия. Оно проводится в короткие сроки до начала или в течение 7 дней после инициации заместительной гормональной терапии, либо на фоне отмены терапии в течение 2–3 нед. Применение натрия пертехнетата

[ $^{99m}Tc$ ] обосновано свойством клеток ЩЖ накапливать данный радиофармацевтический препарат (наблюдаемый максимум накопления с 10-й по 30-ю минуту после введения), подобно йоду (в синтезе тиреоидных гормонов натрия пертехнетат [ $^{99m}Tc$ ] не участвует, так как не подвергается органификации). Технеций обладает коротким периодом полураспада (~6 ч) и, соответственно, достаточно быстро полностью выводится из организма. В настоящее время накоплен длительный опыт (с 1960-х гг.) использования натрия пертехнетата [ $^{99m}Tc$ ] в педиатрической практике при многих нозологиях и доказана его безопасность. По сравнению с натрия йодогиппуратом,  $^{123}I$ , натрия пертехнетат [ $^{99m}Tc$ ] применяется значительно чаще, его использование оправдано в первую очередь меньшей лучевой нагрузкой на организм, а также более низкой ценой и доступностью. Установлено, что рудиментарная ткань ЩЖ при ее дистопии способна достаточно длительно продуцировать тиреоидные гормоны, ее функциональная активность значительно снижается после десятилетнего возраста. В этих случаях может быть диагностирован ВГ с поздними проявлениями (поздняя форма ВГ). Существуют различные варианты дистопии ЩЖ: в корень языка или по ходу тиреоглоссального протока, при этом может наблюдаться самая различная степень тяжести ВГ [1, 2, 19, 33, 34].

#### Молекулярно-генетическое исследование.

Молекулярно-генетическое исследование **рекомендовано** пациентам с ВГ после медико-генетического консультирования в семейных случаях заболевания или при сочетании с другой органной патологией:

- для верификации диагноза;
- определения тактики мониторинга и ведения пациента в сложных клинических случаях и семейных вариантах [35–43] (УУР — С; УДД — 4).

Показана высокая значимость молекулярно-генетического исследования для установки точного этиологического диагноза, результаты которого могут быть использованы при проведении пренатальной диагностики в случае подтверждения биаллельных мутаций или при доказанном доминантном наследовании заболевания (РАХ 8, НКХ 2-1).

### 3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

#### 3.1. Консервативное лечение.

##### Рекомендовано пациентам с ВГ:

- сразу же после установления диагноза, а также в сомнительных случаях должна быть начата заместительная терапия препаратами левотироксина натрия [1];
- вся суточная доза левотироксина натрия вводится per os с небольшим количеством жидкости утром за 30–40 мин до завтрака. У маленьких детей допустимым считается введение препарата в растолченном и разведенном водой или грудным молоком виде, во время утреннего кормления [1, 19];

Таблица 1. Ориентировочные расчетные дозы левотироксина натрия детей с ВГ [1]

| Возраст                    | Мкг/кг/сут | Мкг/сут     |
|----------------------------|------------|-------------|
| Недоношенные новорожденные | 8,0–10,0   |             |
| 0–3 мес                    | 10,0–15,0  | 15,0–50,0   |
| 3–6 мес                    | 8,0–10,0   | 15,0–50,0   |
| 6–12 мес                   | 6,0–8,0    | 50,0–75,0   |
| 1–3 года                   | 4,0–6,0    | 75,0–100,0  |
| 3–10 лет                   | 3,0–4,0    | 100,0–150,0 |
| 10–15 лет                  | 2,0–4,0    | 100,0–150,0 |
| старше 15 лет              | 2,0–3,0    | 100,0–200,0 |

- при тяжелых формах ВГ лечение следует начинать с минимальных доз #левотироксина натрия, не более 25 мкг/сут, увеличивая дозу каждые 7–10 дней до ее оптимизации [1] (УУР — С; УДД — 5).

#### Критерии адекватности лечения ВГ:

- уровень  $T_4$  св. в пределах референсных значений (нормализуется через 1–2 нед после начала лечения);
- уровень ТТГ в пределах референсных значений (нормализуется через 3–4 нед после начала лечения);
- показатели физического развития в пределах нормальных значений (SDS роста, SDS скорости роста, SDS ИМТ);
- психомоторное развитие ребенка, соответствующее возрасту;
- нормальные показатели костного созревания (соответствие костного возраста паспортному) [1, 18, 43, 44].

#### Лечение транзиторного гипотиреоза.

Пациентам с диагнозом «транзиторный гипотиреоз» **рекомендован** следующий алгоритм ведения.

- ✓ С учетом тяжелых осложнений ВГ при отсутствии раннего лечения, начало терапии левотироксином натрия в максимально ранние сроки в соответствующих возрасту дозах с постоянным контролем гормонального профиля [1]. Транзиторная гипотироксинемия может проходить самостоятельно при исчезновении вызвавшей ее причины.
- ✓ **В сомнительных случаях** в возрасте после 1 года проводится уточнение диагноза. Ребенку на 3–4 нед отменяют левотироксин натрия и на «чистом фоне» определяют уровни ТТГ и  $T_4$  св. в сыворотке.

**При получении показателей ТТГ и  $T_4$  св. в пределах референсных значений** лечение не возобновляют, контрольные осмотры с определением концентраций ТТГ и  $T_4$  св. в сыворотке проводят через 2 нед, 1 и 6 мес после прекращения лечения.

**Если диагноз ВГ подтверждается**, лечение левотироксином натрия продолжают с постоянным контролем за адекватностью терапии [1, 19]

**Внимание:** если уровень ТТГ на фоне терапии когда-либо повышался вследствие недостаточной дозы левотироксина натрия или нарушения схемы его приема, прерывать лечение для уточнения диагноза не рекомендуется. В этом случае диагноз ВГ не вызывает сомнения [1] (УУР — С; УДД — 5).

#### 3.2. Хирургическое лечение.

Оперативное лечение **при ВГ рекомендуется пациентам, имеющим зуб, при наличии:**

- злокачественного образования ЩЖ, подтвержденного результатами тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ);
- загрудинного узлового или многоузлового зоба, вызывающего локальный компрессионный синдром;

**пациентам без зоба:**

- в случае повреждения (кровотечения) эктопированной ЩЖ;
- при затруднении глотания твердой пищи и наличии компрессионного синдрома при эктопии ЩЖ [45] (УУР — С; УДД — 5).

#### 4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

**Пациентам с ВГ рекомендовано:**

- профилактический прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-отоларинголога;
  - врачебно-педагогическое наблюдение при возникновении сложностей обучения, запоминания, освоения нового материала [2, 19].
- Противопоказаний не определено (УУР — С; УДД — 5).

#### 5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

**Диспансерное наблюдение и прогноз.**

Пациентам с ВГ **рекомендуется** постоянное комплексное углубленное наблюдение у специалистов разного профиля (врача-эндокринолога, врача-невролога, врача-сурдолога, логопеда, медицинского психолога (нейропсихолога); оценка интеллектуального развития с применением теста Векслера (детский вариант); при наличии когнитивных нарушений, психических расстройств, пороков развития — консультация врача-психиатра, врача-кардиолога и др.) [1] (УУР — С; УДД — 5).

Прогноз в отношении нейropsychического развития при ВГ зависит от множества факторов. Исследователи во всех странах сходятся во мнении, что определяющую роль для благоприятного прогноза интеллектуального развития ребенка с ВГ, безусловно, играют сроки начала заместительной терапии левотироксином натрия, хотя ряд авторов указывают, что даже при раннем начале лечения у небольшой части детей те или иные нарушения интеллекта все-таки сохраняются. Крайне важным фактором является адекватность лечения на первом году жизни. Таким образом, за некоторым исключением, все дети с ВГ при раннем и адекватном лечении имеют возможность достичь оптимального интеллектуального развития [1, 19].

## 6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.

**Рекомендуется** плановая госпитализация в медицинскую организацию:

1. при невозможности достижения целевых показателей тиреоидных гормонов в амбулаторных условиях;
2. необходимости хирургического лечения при врожденном зобе на фоне аденоматоза (при большом размере зоба или малигнизации узловых образований) [1] (УУР — С; УДД — 5).

**Не рекомендуется** госпитализация в стационар при возможности достижения компенсации в амбулаторных условиях [1] (УУР — С; УДД — 5).

## Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. достижение целевого уровня Т4св. в сыворотке;
2. успешно проведенное плановое хирургическое вмешательство [1].

**Рекомендуется** экстренная госпитализация в медицинскую организацию в случае возникновения:

1. гипотиреодной комы;
2. тиреотоксического криза (передозировка левотироксина натрия) [1] (УУР — С; УДД — 5).

## 7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ).

Дополнительная информация отсутствует.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием и публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## ПРИЛОЖЕНИЕ АЗ.

### СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Таблица 1. Этиология и распространенность основных форм ВГ [1]

| Причины                                             | Частота<br>(%; на число новорожденных) |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Первичный гипотиреоз.                               |                                        |
| <b>1. Дисгенезия щитовидной железы.</b>             | 80–85 (1:4000)                         |
| Агенезия (атиреоз).                                 | 22–42                                  |
| Гипогенезия (гипоплазия).                           | 24–36                                  |
| Дистопия.                                           | 35–42                                  |
| <b>2. Дисгормоногенез.</b>                          | 10–15                                  |
| Дефект рецептора ТТГ.                               | 4 (1:30 000–1:50 000)                  |
| Дефект транспорта йода.                             | редко                                  |
| Дефект пероксидазной системы.                       | 1:26 000                               |
| Дефект синтеза тиреоглобулина.                      | 1:40 000                               |
| Дефект дейодирования                                | редко                                  |
| Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный).      | 5–10 (1:16 000)                        |
| Сочетанный дефицит гипофизарных гормонов.           | 1:75 000–1:100 000                     |
| Изолированный дефицит ТТГ                           |                                        |
| Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам | 1:100 000                              |
| Транзиторный гипотиреоз                             | Неизвестна                             |



Таблица 2. Классификация ВГ [1,46]

|                                                                                                                                                                                                                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>1. Первичный гипотиреоз</b>                                                                                                                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>А. Дисгенезия щитовидной железы: эктопия, аплазия, гипоплазия, гемиагенезия.</b>                                                                                                                                           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ассоциированы с мутациями генов <i>NKX2-1</i> , <i>FOXE1</i> , <i>PAX-8</i> — в 2% случаев.                                                                                                                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Причины неизвестны — в 98% случаев.                                                                                                                                                                                           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Б. Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов).</b>                                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ассоциирован со следующими генетическими дефектами:                                                                                                                                                                           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| • дефект натрий-йодного симпортера (мутация гена <i>SLC5A5</i> (NIS));                                                                                                                                                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| • дефекты пероксидазы:                                                                                                                                                                                                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| • дефекты синтеза перекиси водорода (мутации генов <i>DUOX2</i> , <i>DUOXA2</i> , <i>TPO</i> );                                                                                                                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| • дефект пендрина (синдром Пендреда — мутация гена <i>SLC26A4</i> ( <i>PDS</i> ));                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| • дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена <i>TG</i> );                                                                                                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| • дефект дейодирования (мутации гена <i>IYD</i> ).                                                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>В. Резистентность к ТТГ.</b>                                                                                                                                                                                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ассоциирована с мутациями генов:                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| • дефект гена рецептора ТТГ ( <i>TSHR</i> );                                                                                                                                                                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| • мутации G-протеина: псевдогипопаратиреоз типа 1а.                                                                                                                                                                           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>2. Центральный гипотиреоз (вторичный гипотиреоз)</b>                                                                                                                                                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>А. Изолированная недостаточность ТТГ</b> (мутации гена, кодирующего α-субъединицу ТТГ).                                                                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Б. Недостаточность тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ):</b> изолированная, синдром повреждения гипофизарной ножки, повреждение гипоталамуса (например, гамартома).                                                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>В. Резистентность к ТРГ</b> (мутации рецептора ТРГ).                                                                                                                                                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Г. Гипотиреоз, вызванный недостаточностью факторов транскрипции, вовлеченных в процессы развития или функционирования гипофиза</b> (мутации генов <i>HESX1</i> , <i>LHX3</i> , <i>LHX4</i> , <i>Pit1</i> , <i>PROP1</i> ). |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>3. Периферический гипотиреоз</b>                                                                                                                                                                                           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>А. Резистентность к тиреоидным гормонам</b> (мутации генов <i>THRA</i> и <i>TRHB</i> ).                                                                                                                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Б. Нарушение транспорта тиреоидных гормонов</b> (синдром Allan–Herdon–Dudley — мутация гена <i>MCT8</i> ).                                                                                                                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>4. Синдромальные формы гипотиреоза</b>                                                                                                                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>А. Синдром Пендреда</b> (гипотиреоз, глухота, зоб) — мутация гена <i>SLC26A4</i> ( <i>PDS</i> ) (дефект пендрина).                                                                                                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Б. Синдром Бамфорда–Лазаруса</b> (гипотиреоз, расщелина мягкого неба, волосы с острыми прядями) — мутация гена <i>FOXE1</i> ( <i>TTF2</i> ).                                                                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>В. Кохера–Дебре–Семиланжа синдром</b> (мышечная псевдогипертрофия, гипотиреоз).                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Г. Эктодермальная дисплазия, гипогидроз, гипотиреоз, цилиарная дискинезия.</b>                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Д. Хореоатетозис, (гипотиреоз неонатальный, респираторный дистресс-синдром)</b> — мутации генов <i>NKX2-1</i> ( <i>TTF1</i> ).                                                                                             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Ж. Ожирение, колит, гипотиреоз — гипертрофия миокарда — задержка психического развития.</b>                                                                                                                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>5. Транзиторный гипотиреоз</b>                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>А.</b> Прием матерью антигипотиреотических препаратов.                                                                                                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Б.</b> Трансплацентарный перенос блокирующих антител к рецептору ТТГ.                                                                                                                                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>В.</b> Дефицит или избыток йода у матери или новорожденного.                                                                                                                                                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Г.</b> Гетерозиготные мутации генов <i>DUOX2</i> или <i>DUOXA2</i> .                                                                                                                                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Д.</b> Врожденная гемангиома печени или гемангиоэндотелиома.                                                                                                                                                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

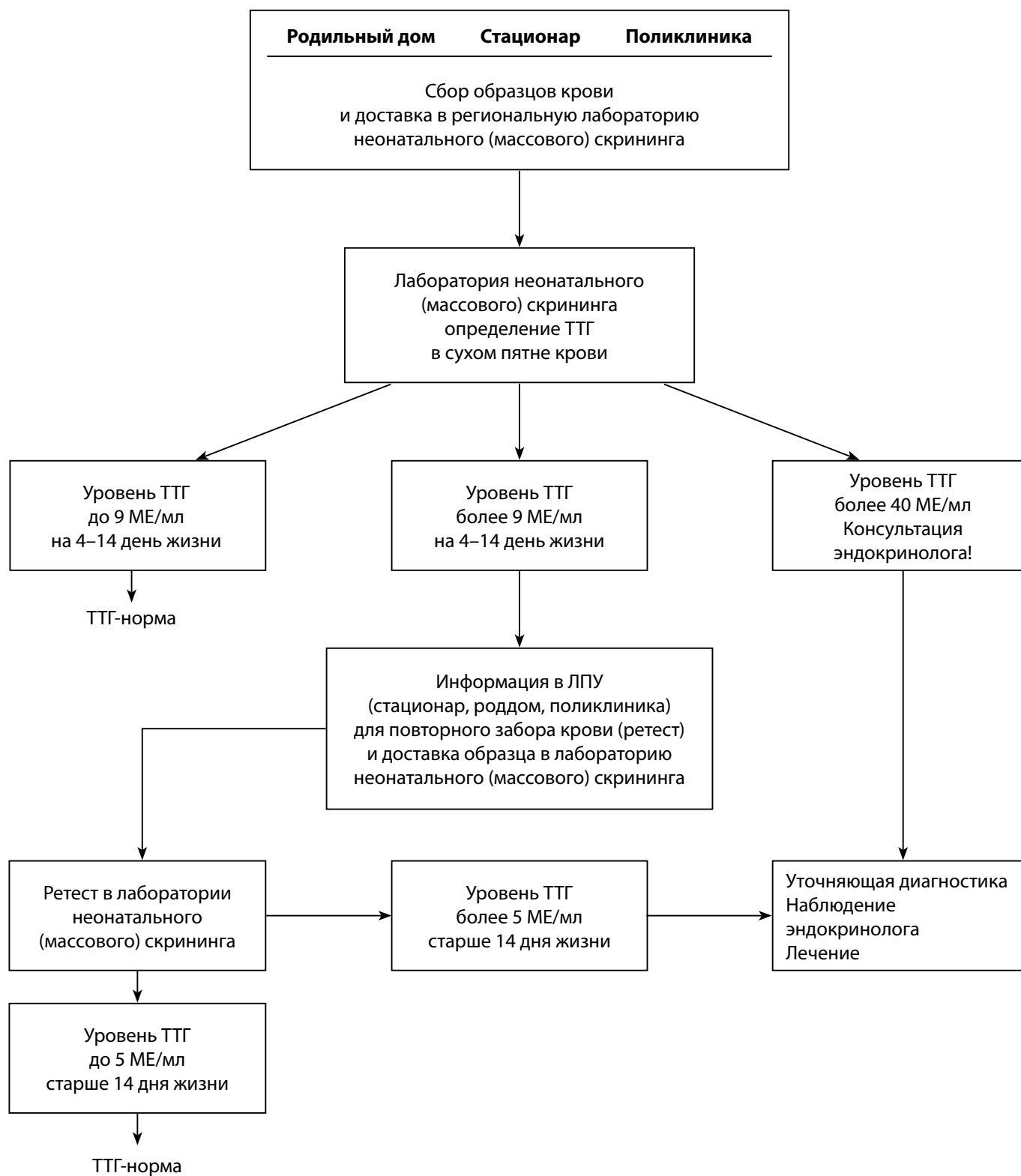
Таблица 3. Дефекты генов, приводящие к врожденному гипотиреозу [1, 3]

|                           | Частота встречаемости | Наследование | Ген                                         | Зоб | $T_4$     | ТТГ  | ТГ   | Захват йода |
|---------------------------|-----------------------|--------------|---------------------------------------------|-----|-----------|------|------|-------------|
| Дисгенезия ЩЖ             | 1:4000                | АР           | <i>NKX2-1</i> , <i>FOXE1</i> , <i>PAX-8</i> | –   | ↓         | ↑    | ↓    | ↓           |
| Семейный дефицит ТТГ      | Редко                 | АР           | <i>TSHB</i> , <i>TSHA</i>                   | –   | ↓         | ↓    | ↓    | ↓           |
| Гипопитуитаризм           | 1:21 000              | АР           | <i>PROP-1</i> , <i>Pit-1</i>                | –   | ↓         | ↓, N | ↓    | ↓           |
| Резистентность к ТТГ      | Редко                 | АР           | <i>TSHR</i>                                 | –   | ↓         | ↑    | ↓    | N           |
| Дефект транспорта йода    | Редко                 | АР           | <i>SLC5A5</i> , <i>SLC26A4</i>              | +   | ↓         | ↑    | ↑    | ↓           |
| Дефект органификации йода | 1:40 000              | АР           | <i>TPO</i>                                  | +   | ↓         | ↑    | ↑    | N, ↑        |
| Синдром Пендреда          | 1:50 000              | АР           | <i>PDS</i>                                  | +   | ↑, N      | ↑    | ↑    | N, ↑        |
| Дефект синтеза ТГ         | 1:40 000              | АР           | <i>TG</i>                                   | +   | ↓         | ↑    | ↑, ↓ | N, ↑        |
| Дефект дейодиназы         | Редко                 | АР           | <i>IYD</i>                                  | +   | ↓         | ↑    | ↑    | N, ↑        |
| Резистентность к ТГ       | 1:100 000             | АР<br>АД     | <i>THR-B</i>                                | +   | ↑         | ↑, N | ↑    | ↑           |
| Резистентность к ТГ       | Редко                 | АД           | <i>THR-A</i>                                | –   | N ↓, T3 ↑ | N    | N, ↑ | N           |

АР — аутосомно-рецессивный тип наследования; АД — аутосомно-доминантный тип наследования; N — норма; ↑ — выше нормы; ↓ — ниже нормы.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

## АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

АЛГОРИТМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ  
(ДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ)

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г1-Г2.

ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА,  
ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г1.

## ШКАЛА АПГАР ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Название: Шкала Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных.

Источник: Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра, 2020.. С. 98.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка клинических симптомов для диагностики ВГ.

Содержание (шаблон) и ключи интерпретации.

| Клинический признак                  | Количество баллов |
|--------------------------------------|-------------------|
| Пупочная грыжа                       | 2                 |
| Отечное лицо                         | 2                 |
| Запоры                               | 2                 |
| Женский пол                          | 1                 |
| Бледность, гипотермия кожи           | 1                 |
| Увеличенный язык                     | 1                 |
| Мышечная гипотония                   | 1                 |
| Желтуха дольше 3 недель              | 1                 |
| Шелушение и сухость кожи             | 1                 |
| Открытый задний родничок             | 1                 |
| Беременность длилась более 40 недель | 1                 |
| Масса тела при рождении более 3500 г | 1                 |

**Пояснения:** диагноз ВГ устанавливается при сумме баллов более 5.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г2.

## ТЕСТ ВЕКслера (ДЕТСКИЙ ВАРИАНТ)

Название на русском языке: Тест Векслера (детский вариант)

Оригинальное название Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC

Источник (официальный сайт разработчиков): Тест Векслера: диагностика структуры интеллекта (детский вариант): методическое руководство/Ю.И. Филимоненко, В.И. Тимофеев. — Санкт-Петербург: ИМАТОН, 2016. — 106 с. — (ИМАТОН. Профессиональный психологический инструментарий) [www.imaton.com](http://www.imaton.com)

Тип: шкала оценки

Назначение: исследование структуры интеллекта у детей от 5 до 16 лет

Содержание (шаблон) и ключи интерпретация:

| WISC (для детей от 5 до 16 лет) |                             |
|---------------------------------|-----------------------------|
| Вербальная часть                | Невербальная часть          |
| осведомленность                 | недостающие детали          |
| понятливость                    | последовательность картинки |
| арифметический                  | кубики Коса                 |
| сходство                        | складывание фигур           |
| словарный                       | шифровка                    |
| повторение цифр                 | лабиринты                   |

| Оценка интеллектуального развития (IQ) | уровень                    |
|----------------------------------------|----------------------------|
| менее 70                               | умственная отсталость      |
| 70–79                                  | пограничный уровень        |
| 80–89                                  | сниженная норма интеллекта |
| более 90                               | норма                      |
| 90–109                                 | средний уровень            |
| 110–119                                | хорошая норма              |
| 120–129                                | высокий интеллект          |
| более 130                              | весьма высокий             |

**Пояснения:** за каждый субтест пациент получает определенное количество баллов, в последующем балльная оценка переводится в шкальную в зависимости от возраста. В ходе тестирования определяется **IQ общий** — интегральный показатель, являющийся индикатором общего интеллекта, **IQ вербальный** — подструктура общего интеллекта, функционирование которой осуществляется в вербально-логической форме с преимущественной опорой на знания. **IQ невербальный** — также является подструктурой общего интеллекта, успешность выполнения данной части теста связана с умениями обследуемого, особенностями его психофизических, сенсомоторных и перцептивных характеристик.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. — М.: Литтерра; 2020. С. 91–103. [Dedov II, Peterkova VA. Spravochnik detskogo endokrinologa. Moscow: Litterra; 2020. P. 91–103. (In Russ.).]
- Вади́на Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация: Дис. ... канд. наук. — М.: 2011. 26 с. [Vadina TA. Vrozhdennyi gipotireoz: epidemiologiya, struktura i sotsial'naya adaptatsiya [dissertation]. Moscow: 2011. 26 p. (In Russ.).]
- Синнаи Г. Детская тиреологическая / Под ред. Петерковой В.А. — М.: 2016. 304 с. [Sinnai G. Detskaya tireologiya. Ed by Peterkova VA. Moscow: 2016. 304 p. (In Russ.).]
- Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4:756–765. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30122-X)
- Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100:E297–E300. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2871>
- Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocrine Development*. 2014;26:26–43. doi: <https://doi.org/10.1159/000363153>
- Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вади́на Т.А., и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 14–20. [Dedov II, Bezlepina OB, Vadina TA, 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>
- Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Annals of Epidemiology*. 2016;26(100):E4–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.11.005>
- Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2422–2429. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1073>
- 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>
- 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>
- Макрецкая Н.А. Молекулярно-генетические основы врожденного гипотиреоза: анализ с применением методов высокоэффективного параллельного секвенирования: Дис. ... канд. наук. — М.: 2018. 28 с. [Makretskaya NA. Molekulyarno-geneticheskie osnovy vrozhdennogo gipotireoza: analiz s primeneniem metodov vysokoeffektivnogo parallel'nogo sekvenirovaniya [dissertation]. Moscow: 2018. 28 p. (In Russ.).]
- Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, et al. Central hypothyroidism — a neglected thyroid disorder. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13:588–598. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.47>
- 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>
- Fernández LP, López-Márquez 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>
- 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>
- Sinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocrine Development*. 2014;26:60–78. doi: <https://doi.org/10.1159/000363156>
- 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>
- Leger J, Olivier A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;99(2):363–384. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1891>
- Nicholas AK, Jaleel S, Lyons G, et al. Molecular spectrum of TSHβ subunit gene defects in central hypothyroidism in the UK and Ireland. *Clinical Endocrinology*. 2017;86:410–418. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13149>
- Hermanns P, Couch R, Leonard N, et al. A novel deletion in the thyrotropin Beta-subunit gene identified by array comparative genomic hybridization analysis causes central congenital hypothyroidism in a boy originating from Turkey. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;82:201–205. doi: <https://doi.org/10.1159/000362413>
- Tenenbaum-Rakover Y, Almashanu S, Hess O, et al. Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene. *Thyroid*. 2015;25:292–299. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0311>
- García M, González de Buitrago J, Jiménez-Rosés M, et al. Central hypothyroidism due to a TRHR mutation causing impaired ligand affinity and transactivation of Gq. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102:2433–2442. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3977>



24. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. TSH and FT4 Concentrations in congenital central hypothyroidism and mild congenital thyroidal hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103:1342-1348. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01577>
25. Ahmad N, Irfan A, Al Saedi S. Congenital hypothyroidism: Screening, diagnosis, management, and outcome. *J Clin Neonatol*. 2017;6(2):64-70. doi: [https://doi.org/10.4103/jcn.JCN\\_5\\_17](https://doi.org/10.4103/jcn.JCN_5_17)
26. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clinical Endocrinology*. 2009;71:739-745. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03568.x>
27. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, et al. Screening for congenital hypothyroidism: comparison of borderline screening cut-off points and the effect on the number of children treated with levothyroxine. *European Thyroid Journal*. 2013;2:180-186. doi: <https://doi.org/10.1159/000350039>
28. Peters C, Brooke I, Heales S, et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: impact of ethnicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101:3445-3449. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1822>
29. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;28:175-187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
30. Kilberg MJ, Rasooly IR, LaFranchi SH et al. Newborn screening in the US may miss mild persistent hypothyroidism. *Journal of Pediatrics*. 2018;192:204-208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.003>
31. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, et al. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166:829-838. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0653>
32. Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, et al. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *European Journal of Endocrinology*. 2017;177:D1-D12. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0107>
33. Chang YW, Lee DH, Hong YH, et al. Congenital Hypothyroidism: Analysis of Discordant US and Scintigraphic Findings. *Radiology*. 2011;258(3):872-879. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.10100290>
34. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The Key Role of Newborn Thyroid Scintigraphy With Isotopic Iodide (123I) in Defining and Managing Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*. 2004;114(6):e683-e688. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0803>
35. van Engelen K, Mommersteeg MTM, Baars MJH, et al. The Ambiguous Role of NKX2-5 Mutations in Thyroid Dysgenesis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52685. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052685>
36. de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, et al. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Human Molecular Genetics*. 2017;26:2507-2514. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx145>
37. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, et al. Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. *Human Molecular Genetics*. 2017;26:599-610. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw419>
38. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;31:195-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.03.006>
39. Park KJ, Park HK, Kim YJ, et al. DUOX2 Mutations Are Frequently Associated With Congenital Hypothyroidism in the Korean Population. *Annals of Laboratory Medicine*. 2016;36:145-153. doi: <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.2.145>
40. Muzza M, Fugazzola L. Disorders of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;31:225-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.006>
41. Srichomkwan P, Takamatsu J, Nickerson DA, et al. DUOX2 Gene mutation manifesting as resistance to thyrotropin phenotype. *Thyroid*. 2017;27:129-131. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0469>
42. Abu-Khudir R, Paquette J, Lefort A, et al. Transcriptome, methylome and genomic variations analysis of ectopic thyroid glands. *PLoS ONE*. 2010;5:e13420. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013420>
43. Kang HS, Kumar D, Liao G, et al. GLIS3 is indispensable for TSH/ TSHR-dependent thyroid hormone biosynthesis and follicular cell proliferation. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127:4326-4337. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI94417>
44. Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2017;2:11. doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-017-0051-0>
45. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-759. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460>
46. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update- An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>

Рукопись получена: 16.02.2022. Одобрена к публикации: 17.02.2022. Опубликовано online: 30.04.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Вадина Татьяна Алексеевна**, к.м.н. [Tatiana A. Vadina, MD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; SPIN-код: 8006-9139; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3876-6354>; e-mail: vadina.tatyana@endocrincentr.ru

**Безлепкина Ольга Борисовна**, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, MD]; SPIN-код: 3884-0945; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

**Конюхова Марина Борисовна**, к.м.н. [Marina B. Konuhova, MD]; SPIN-код: 3497-8855; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0743-5915>; e-mail: konyukhova-marina@bk.ru

**Петеркова Валентина Александровна**, д.м.н. [Valentina A. Peterkova, MD]; SPIN-код: 4009-2463; ORCID: 0000-0002-5507-4627; e-mail: peterkovava@hotmail.com

**Макрецкая Нина Алексеевна**, к.м.н. [Nina A. Makretskaya, MD]; SPIN-код: 4467-7880; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-7140>; e-mail: makretskayan@gmail.com

**Митькина Валентина Борисовна**, к.м.н. [Valentina B. Mitkina, MD]; SPIN-код: 7900-6836; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1481-2192>; e-mail: mitkinavalentina@gmail.com

**Нагаева Елена Витальевна**, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD]; SPIN-код: 478-7810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; e-mail: Nagaeva.Elena@endocrincentr.ru

**Чиклаева Ольга Александровна**, к.м.н. [Olga A. Chikulaeva, MD]; SPIN-код: 3290-1518; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3876-6354>; e-mail: oac99@endocrincentr.ru

**Шестопалова Елена Андреевна** [Elena A. Shestopalova, MD]; SPIN-код: 5852-3561; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2151-6025>; e-mail: elshest@mail.ru

**Ширяева Татьяна Юрьевна**, к.м.н. [Tatyana U. Shiryayeva, MD]; SPIN-код: 1322-0042;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-1703>; e-mail: tasha-home@list.ru

**Шрёдер Екатерина Владимировна** [Ekaterina V. Shreder, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0031-1389>;

SPIN-код: 7997-2501; e-mail: evshreder@bk.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Вадина Т.А., Нагаева Е.В., Чикулаева О.А., Шредер Е.В., Конюхова М.Б., Макрецкая Н.А., Шестопалова Е.А., Митькина В.Б. Клинические рекомендации «врожденный гипотиреоз» // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 90-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12880>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Peterkova VA, Bezlepkina OB, Shiryayeva TU, Vadina TA, Nagaeva EV, Chikulaeva OA, Shreder EV, Konuhova MB, Makretskaya NA, Shestopalova EA, Mitkina VB. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):90-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12880>