

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденного гипотиреоза у детей

К.м.н. О.А. ЧИКУЛАЕВА, экспертный совет Российской ассоциации эндокринологов

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Врожденный гипотиреоз является одним из частых врожденных заболеваний щитовидной железы. Недостаток тиреоидных гормонов в значительной степени тормозит развитие нервной системы и психомоторные функции новорожденного ребенка. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение новорожденных позволяют значительно улучшить показатели интеллектуального развития ребенка. Для широкого обсуждения предлагается проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению врожденного гипотиреоза у детей.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, щитовидная железа, скрининг, новорожденные.

The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of congenital hypothyroidism in the children

O.A. CHIKULAEVA, Expert Council of the Russian Association of Endocrinologists

Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

Congenital hypothyroidism is a cause of frequent inborn thyroid disorders. The deficiency of thyroid hormones markedly slows down the development of the nervous system and psychomotor functions of the newborn infant. Early diagnostics and well-timed beginning of the treatment of this condition make it possible to significantly improve the mental development of the child. This communication proposes the project of clinical recommendations on diagnostics and treatment of congenital hypothyroidism in the children for the extensive discussion.

Key words: congenital hypothyroidism, thyroid gland, screening, newborn infants.

Список сокращений

ВГ	— врожденный гипотиреоз
ГП	— гипопитуитаризм
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ППР	— преждевременное половое развитие
ТГ	— тиреоглобулин
ТРГ	— тиреотропин-рилизинг-гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование

ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЩЖ	— щитовидная железа
ЭКГ	— электрокардиография
ЭхоКГ	— эхокардиография
ЭЭГ	— электроэнцефалография
SD	— стандартное отклонение
SDS	— коэффициент стандартного отклонения
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

— поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

— консенсус экспертов;
— оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

Методы, использованные для анализа доказательств:

— обзоры публикуемых метаанализов;
— систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

— консенсус экспертов;
— оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (см. табл. 1).

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай—контроль или когортных исследований Высококачественные обзоры исследований случай—контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай—контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай—контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например, описание случаев, серии случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, либо группа доказательств, включающих результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, либо экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, либо доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4, либо доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

— консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

— внешняя экспертная оценка;
— внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении

доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Московской городской конференции детских эндокринологов 20–22 декабря 2013 г. (Москва). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которые прокомментируют доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостове-

ряться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение, этиология, классификация

Врожденный гипотиреоз (ВГ) [код по МКБ-10 E03.0; E03.1] — 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.

Частота ВГ 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 (В).

ВГ представляет собой достаточно гетерогенную по этиологии группу заболеваний, обусловленных либо морфофункциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы или ЩЖ, либо их повреждением во внутриутробном периоде. Ниже приводится наиболее распространенная на сегодняшний день сокращенная классификация причин ВГ с указанием частоты встречаемости различных форм (**табл. 3**); более развернутая классификация ВГ представлена в приложении №1.

По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на:

— латентный (субклинический) — повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне свободного T_4 ;

— манифестный — гиперсекреция ТТГ при сниженном уровне свободного T_4 , с наличием клинических проявлений;

— компенсированный;

— декомпенсированный;

— тяжелого течения (осложненный), при котором имеются тяжелые осложнения: кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза.

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

В подавляющем большинстве случаев (85—90%) имеет место **первичный ВГ**. Среди случаев первичного ВГ приблизительно 85% являются спорадическими, 15% — наследственными (С). Большинство спорадических случаев обусловлено дисгенезией (эмбриопатией) ЩЖ, причем случаи дистопии (эктопии) железы встречаются гораздо чаще, чем полное ее отсутствие (агенезия) или гипоплазия.

Виды *эмбриопатий* ЩЖ:

— срединные кисты и свищи шеи, обусловленные сохранением или неполной облитерацией щитовидно-язычного протока;

— дистопия ЩЖ, обусловленная нарушением миграции срединного зачатка ЩЖ (чаще встречается дистопия в корень языка и срединная дистопия). На **рис. 1** представлены места наиболее типичного расположения ЩЖ при ее дистопии:

— добавочная (эктопированная) тиреоидная ткань;

— отсутствие (агенезия, аплазия) ЩЖ.

На **рис. 2** приведен алгоритм диагностики и лечения эмбриопатий ЩЖ.

Таблица 3. Этиология и распространенность основных форм врожденного гипотиреоза

Причина	Частота (% , на число новорожденных)
<i>Первичный гипотиреоз</i>	
1. Дисгенезия ЩЖ:	
агенезия (атиреоз)	85—90
гипогенезия (гипоплазия)	1:4000
дистопия	5—10
2. Дисгормоногенез:	
дефект рецептора ТТГ	1:30 000—1:50 000
дефект транспорта йода	
дефект пероксидазной системы	
дефект синтеза ТГ	
<i>Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный)</i>	
Сочетанный дефицит гипофизарных гормонов	3—4
Изолированный дефицит ТТГ	1:75 000—1: 100 000
Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам	Неизвестна
Транзиторный гипотиреоз	Неизвестна

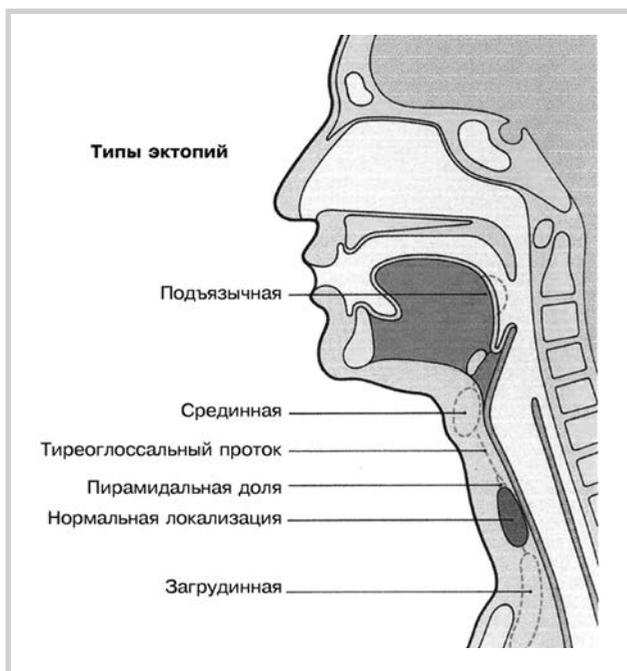


Рис. 1. Места наиболее типичной локализации ЩЖ при ее дислокации (для сравнения указано место нормальной локализации).

Гораздо реже (5–10% случаев) встречаются **вторичный** или **третичный ВГ**, проявляющиеся изолированным дефицитом ТТГ или ГП.

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 органи-

фикации 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 трансплацентарная передача материнских антител, блокирующих антитела к рецептору ТТГ.

В последние годы в связи с развитием методов молекулярно-генетического анализа взгляды на этиологию ВГ 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 (**приложение 2**). 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, а в 98% — причина остается неизвестной (D).

Патогенез первичного ВГ

Недостаточность тиреоидных гормонов (гипотироксинемия) приводит к развитию метаболических нарушений, снижению скорости окислительных процессов и активности ферментных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости, накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена (B).

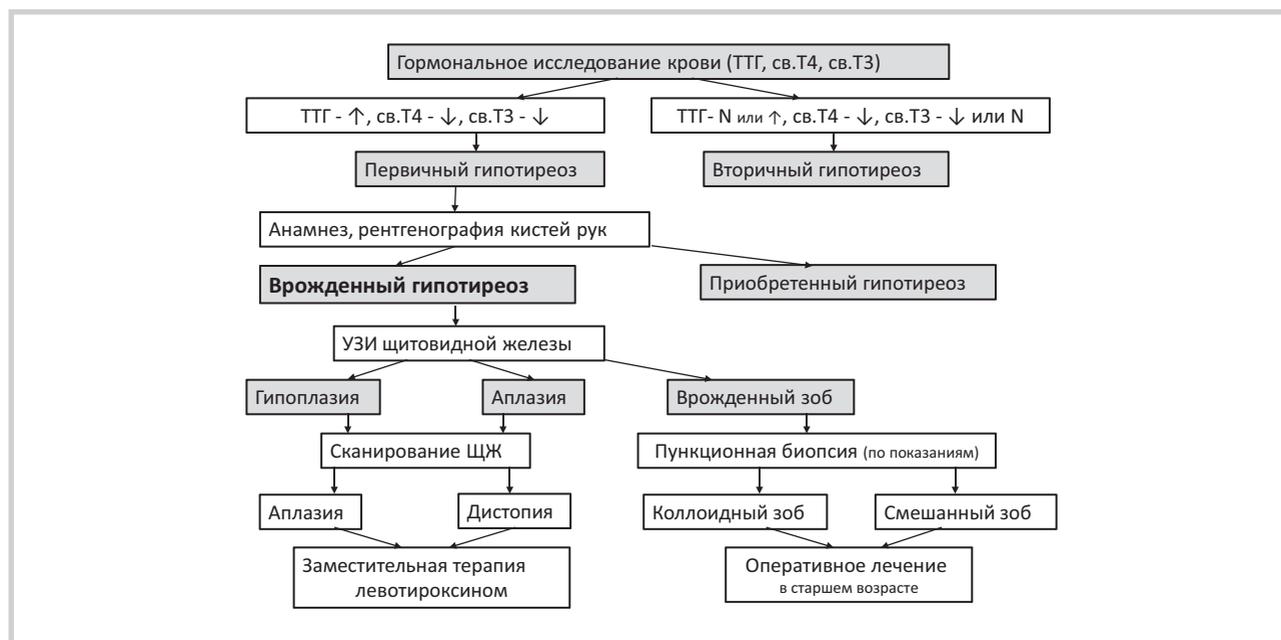


Рис. 2. Алгоритм диагностики ВГ у детей.

N — норма; ↑ — повышение; ↓ — понижение.

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

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, снижает накопление липидов и гликопротеидов в нервной ткани, что в конечном итоге вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейронов в проводящих путях мозга.

Необратимость повреждения центральной нервной системы при ВГ без лечения связана, вероятно, с особенностями развития головного мозга новорожденного. Наиболее быстро мозг растет в первые 6 мес жизни. Именно в период быстрого роста и активного нейрогенеза мозг оказывается особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к недостатку тироксина. Поэтому тиреоидная недостаточность в критический период наиболее быстро роста мозга задерживает его созревание, приводя к необратимой психической отсталости.

Клинические проявления гипотиреоза

Клинические проявления ВГ складываются из следующих основных синдромов.

Обменно-гипотермический синдром

Для больных ВГ типично постоянное чувство зябкости, снижение температуры тела, гиперлипидемия (повышается уровень холестерина и триглицеридов), умеренное увеличение массы тела (вследствие уменьшения липолиза и задержки воды).

Трофические нарушения кожи и ее придатков

Развитие ВГ связано с нарушением обмена гликозаминогликанов в условиях дефицита тиреоидных гормонов, следствием чего является повышение гидрофильности тканей. Характерны микседематозный плотный отек лица и конечностей, большие губы и язык с отпечатками зубов по латеральным краям, «старообразное лицо» с огрубевшими чертами. Кожа толстая, сухая, холодная, бледная с желтоватым оттенком, не собирается в складки, на локтях шелушится. Волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях, конечностях, медленно растут. Может наблюдаться тотальная алопеция. Ногти тонкие, с продольной или поперечной исчерченностью.

Поражение нервной системы и органов чувств

Развитие ВГ связано с угнетением высшей нервной деятельности и безусловных рефлексов в условиях недостатка тиреоидных гормонов. Характерны заторможенность, сонливость, снижение памяти, гипомимия. К симптомам поражения периферической нервной системы относятся парестезии, замедление сухожильных рефлексов.

Выявляется также дисфункция органов чувств: нарушение слуха (отек слуховых труб и среднего

уха), обоняния (из-за набухания слизистой оболочки носа). Отмечается затруднение носового дыхания. Голос больных становится низким и грубым (вследствие отека и утолщения голосовых связок).

Поражение сердечно-сосудистой системы

Изменения сердечно-сосудистой системы при ВГ связаны с уменьшением влияния на сердце тиреоидных гормонов и катехоламинов, а также с развитием дистрофических изменений в миокарде. Характерны брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца. Для гипотиреоза типично пониженное артериальное давление со снижением пульсового.

Характерными изменениями на ЭКГ являются синусовая брадикардия, а также снижение вольтажа зубцов. Возможны изменения конечной части желудочкового комплекса: депрессия сегмента ST, снижение, двухфазность или инверсия зубца T. Аритмии при ВГ встречаются очень редко, однако могут появляться на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Одним из характерных симптомов длительного декомпенсированного ВГ является наличие жидкости в перикарде (выявляется у 30—80% больных). Объем перикардального выпота может быть различным: от минимального, выявляемого лишь при УЗИ, до выраженного, приводящего к кардиомегалии и сердечной недостаточности.

Свойственная ВГ гиперлипидемия может способствовать ускорению атерогенеза и развитию ишемической болезни сердца.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта

Характерны запоры, дискинезия желчевыводящих путей, снижение аппетита. Часто развивается аутоиммунный гастрит.

Нарушения кроветворения (анемический синдром)

Одним из характерных проявлений ВГ следует считать нарушения кроветворения. В настоящее время установлено, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к качественным и количественным нарушениям эритропоэза, которые вызваны как собственно дефицитом тиреоидных гормонов, так и снижением образования эритропоэтинов. Кроме того, при ВГ нередко наблюдаются V_{12} -дефицитная и железodefицитная анемия.

Помимо нарушений эритропоэза, для ВГ характерны нарушения функции тромбоцитов: их адгезивно-агрегационная функция снижается, хотя количество остается в нормальных пределах.

Нарушение работы почек

При ВГ часто наблюдается снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, возможно появление небольшой протеинурии.

Дисфункция репродуктивной системы

При декомпенсированном ВГ отмечается задержка полового созревания. У девочек возможны наруше-

ния менструального цикла по типу олигоопсоменореи или аменореи, ановуляторные циклы. В большинстве случаев эти нарушения сочетаются с галактореей и обусловлены повышенным уровнем пролактина (**синдром гиперпролактинемического гипогонадизма**, или **синдром персистирующей галактореи—аменореи**). Наличие этого синдрома у больных с первичным ВГ известно как **синдром Ван-Вика—Хеннеса—Росса**.

Гиперпролактинемия при первичном ВГ связана с действием гипоталамического ТРГ, синтез которого в условиях дефицита гормонов ЩЖ многократно возрастает по механизму отрицательной обратной связи. ТРГ способен стимулировать секрецию не только ТТГ, но и пролактина. Кроме того, развитию гиперпролактинемии при ВГ способствует дефицит дофамина — основного гипоталамического ингибитора секреции пролактина. Гиперпролактинемия приводит к нарушениям цикличности выброса ЛГ и рецепции гонадотропинов в гонадах. Длительно существующая гиперпролактинемия способствует развитию вторичного поликистоза яичников.

Синдром Ван-Вика—Громбах (J. Van Wyk и M. Grumbach) — вариант преждевременного полового созревания (ППР) у детей с первичным декомпенсированным ВГ. У девочек первыми признаками ППР являются увеличение молочных желез, иногда с лактореей, появление менархе. Лобковое и аксиллярное оволосение нехарактерны. У всех больных выявляются высокие уровни ТТГ и пролактина, уровни ЛГ и ФСГ увеличены умеренно. При УЗИ малого таза очень часто визуализируются кистозно-измененные яичники.

Мужской вариант этого симптомокомплекса характеризуется макроорхизмом при отсутствии или слабой выраженности симптомов андрогенизации. У больных с макроорхизмом на фоне ВГ значительно повышены уровни ТТГ, пролактина и гонадотропных гормонов. Однако уровень тестостерона, как правило, не превышает допубертатных значений.

Поражение костно-мышечной системы

Для ВГ типично резкое (в 2—3 раза) замедление процессов костного ремоделирования: угнетается как костная резорбция, так и костное образование. У детей с ВГ в отсутствие лечения отмечается задержка дифференцировки костной ткани.

При ВГ могут развиваться миопатии — как с гипертрофией мышц, так и их атрофией.

Особенности течения ВГ в различном возрасте

Давно замечено, что клинические проявления и течение ВГ существенно различаются у лиц разного возраста.

В детском возрасте клиника ВГ также зависит от возраста ребенка и времени начала заместительной терапии. Типичная клиническая картина ВГ у новорожденных и детей 1-го месяца жизни, когда крайне важно поставить диагноз, наблюдается всего в 10—15% случаев (В).

Симптоматика ВГ у новорожденных и грудных детей

ВГ у новорожденных проявляется следующими симптомами:

- переносенная 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;
- затаившаяся желтуха.

Для диагностики ВГ у новорожденных педиатрами, неонатологами и эндокринологами используется шкала Апгар, помогающая выявить ВГ в ранние сроки (**табл. 4**).

При сумме баллов более 5 следует заподозрить ВГ.

Позднее, в возрасте 3—4 мес наблюдаются следующие симптомы:

- сниженный аппетит, затруднения при глотании;
- плохая прибавка в массе тела;
- метеоризм, запоры;
- сухость, бледность, шелушение кожных покровов;
- гипотермия (холодные кисти, стопы);
- ломкие, сухие, тусклые волосы;
- мышечная гипотония.

Клиническая картина первичного ВГ у детей старшего возраста

У детей более старшего возраста (после 5—6 мес) клинические проявления ВГ схожи с проявлениями у взрослых.

Таблица 4. Шкала Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных

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 нед	1
Шелушение и сухость кожи	1
Открытый задний родничок	1
Беременность более 40 нед	1
Масса тела при рождении более 3500 г	1

При отсутствии лечения у детей с ВГ на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического, а затем и полового развития.

В своем психомоторном развитии ребенок с тяжелым ВГ значительно отстает от здоровых сверстников и в возрасте 1 года сходен с новорожденным. Отстает развитие моторики: дети вялы, часами могут лежать спокойно, не проявляя беспокойства при мокрой пеленке, 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.

Для детей с ВГ характерны выраженная низкорослость (рост ниже 3-го перцентиля или ниже 2 стандартных отклонений (менее $-2,0$ SDS) от средней по популяции для данного хронологического возраста и пола), постнатальное отставание в росте, прогрессирующее замедление скорости роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте более 1 года) скорости для данного хронологического возраста и пола). Методика оценки линейного роста представлена в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГП у детей и подростков.

Пропорции тела у детей с ВГ приближаются к хондродистрофическим (коэффициент «верхний/нижний сегмент» больше нормальных значений; см. клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков). При значительном отставании костного созревания, оценивая пропорциональность телосложения, необходимо учитывать костный возраст ребенка.

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

При аускультации сердца: тоны сердца приглушены, отмечаются брадикардия (в первые месяцы жизни ЧСС может быть нормальной), функциональный шум; границы сердца расширены; артериальное давление снижено, пульсовое давление уменьшено.

Отмечается задержка полового созревания.

Транзиторный ВГ новорожденных

Транзиторный ВГ новорожденных — это состояние временной (преходящей) гипотироксинемии, сопровождающееся повышением уровня ТТГ в крови. Оно значительно увеличивает степень риска для новорожденных, что в дальнейшем (на поликлиническом этапе) требует пристального наблюдения для подтверждения или снятия диагноза.

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:

— дефицит или избыток йода у матери (риск развития транзиторного ВГ выше у недоношенных и маловесных новорожденных);

— дети, рожденные от матерей с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (возможная трансплацентарная передача антител, блокирующих рецептор к ТТГ);

— дети, матери которых получали во время беременности большие дозы антигипертензивных средств по поводу болезни Грейвса: у таких детей, как правило, при рождении имеется зоб, который имеет тенденцию к уменьшению по мере выведения лекарственных препаратов из крови ребенка;

— дети с внутриутробной (и постнатальной) гипотрофией, с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями.

На этапе первичного скрининга практически невозможно различить ВГ и транзиторный ВГ, хотя необходимо иметь в виду, что транзиторный ВГ сопровождается относительно менее высокими уровнями ТТГ ($9,0-40,0$ мкЕд/мл), чем ВГ (уровень ТТГ в большинстве случаев больше $40,0$ мкЕд/мл).

Разграничение этих состояний необходимо проводить на II этапе скрининга, т.е. в поликлинических условиях, при повторном определении уровня ТТГ и свободного T_4 в сыворотке.

Дефицит йода у матери — самая частая причина ВГ у новорожденных в районах, где встречается эндемический зоб, обусловленный недостатком йода в воде и пище. В областях с выраженным йодным дефицитом ВГ может быть проявлением **эндемического кретинизма**.

Различают две формы эндемического кретинизма — неврологический и микседематозный. Наиболее часто встречается **неврологический эндемический кретинизм**, в клинике которого на первый план выходят неврологические (пирамидные и экстрапирамидные) и интеллектуальные нарушения. Клинические признаки ВГ при этом отсутствуют или слабо выражены. Выраженная клиническая картина ВГ отмечается лишь у 10% больных, чаще у них имеются лабораторные проявления гипофункции ЩЖ (рост уровня ТТГ и его реакции на ТРГ).

Имеются данные, что формирование неврологического кретинизма начинается во II триместре беременности, вероятно, под влиянием гипотиреоза у матери и задержки начала функционирования ЩЖ у плода. Развитие данной формы заболевания можно предотвратить, если профилактика йодом начата до наступления беременности, и невозможно — при начале профилактики после 2–3 мес гестации.

Терапия тиреоидными гормонами после рождения также не приводит к ликвидации проявлений неврологического кретинизма.

Классические симптомы этой формы заболевания:

- умственная отсталость;
- снижение слуха (следствие дефекта улитки) вплоть до глухонемоты;
- нервно-мышечные расстройства по спастическому или ригидному типу;
- нарушения походки, координации движений;
- дизартрия;
- косоглазие, миоз, нарушенная реакция зрачков на свет;
- зоб или другие формы нарушения развития ЩЖ и снижения ее функции;
- задержка роста (наблюдается не всегда);
- клинические признаки гипотиреоза отсутствуют или слабо выражены.

При другой форме заболевания, **микседематозном эндемическом кретинизме**, симптоматика гипотиреоза ярко выражена. Эта форма типична для территорий с выраженной йодной недостаточностью (частота ВГ более 40%; встречаемость кретинизма до 10%). Причиной заболевания, по-видимому, является функциональная несостоятельность ЩЖ плода в III триместре беременности. Микседематозный эндемический кретинизм характеризуется выраженными клиническими проявлениями ВГ с микседемой, задержкой формирования скелета, роста и психомоторного развития. Глухонемота встречается редко.

Вторичный ВГ

Вторичный ВГ чаще всего является следствием ГП, поэтому наличие других типичных симптомов ГП (пороки развития головного мозга и черепа; гипогликемия; микропения, крипторхизм у мальчиков) позволяет поставить правильный диагноз. Вторичный ВГ, обусловленный нарушением функции аденогипофиза или гипоталамуса (мутации генов *Pit-1*, *PROP-1*), сопровождается дефицитом не только ТТГ, но и других гормонов аденогипофиза. Врожденный изолированный дефицит ТТГ — очень редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого являются мутации гена *TSH-β*.

Вторичный ВГ характеризуется менее отчетливой клинической картиной, чем первичный, так как при дефиците ТТГ течение заболевания не такое тяжелое, как при первичном ВГ (С).

Уровень общего и свободного T_4 снижен, а уровень ТТГ может быть умеренно повышенным, нормальным или сниженным (В). Для выбора лечения причина вторичного ВГ не важна. Для дифференциальной диагностики гипофизарного и гипоталамического ВГ при необходимости проводят пробу с тиролиберином.

Транзиторный вторичный ВГ чаще выявляют у недоношенных и маловесных новорожденных; он может быть обусловлен незрелостью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы или ГП. Отличить эти состояния очень трудно. Снижение уровней T_4 и T_3 у недоношенных новорожденных отражает их адаптацию к стрессу и не является показанием для заместительной терапии ТТГ. 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 массы тела и развития.

Основные принципы неонатального скрининга на ВГ

В связи с достаточно высокой встречаемостью ВГ, незначительной выраженностью его проявлений в первые дни и недели жизни, а также серьезными последствиями поздней диагностики с середины 70-х годов XX века во многих развитых странах мира была постепенно внедрена государственная система неонатального скрининга на ВГ (В).

Скрининг позволяет поставить диагноз в первые дни жизни ребенка, до появления развернутой клинической картины заболевания, и избежать таким образом тяжелых последствий болезни, в первую очередь задержки умственного и физического развития ребенка (В).

Основная цель скрининга на ВГ — как можно раньше выявить всех новорожденных с повышенным уровнем ТТГ в крови (С). Отобранные дети с аномально высоким уровнем ТТГ требуют в дальнейшем углубленного обследования с целью правильной диагностики заболевания.

Обследование и дальнейшее наблюдение детей осуществляется в три этапа:

- I этап — родильный дом;
- II этап — медико-генетическая лаборатория;
- III этап — детская поликлиника.

I этап — родильный дом

У всех доношенных новорожденных на 4–5-й день жизни (у недоношенных детей на 7–14-й день жизни) берется кровь (чаще из пятки) и в виде капель (6–8) наносится на специальную пористую фильтровальную бумагу.

Все образцы крови отсылаются в специализированную медико-генетическую лабораторию.

II этап — медико-генетическая лаборатория

В лаборатории проводится определение уровня ТТГ в сухих пятнах крови. Полученные значения

уровня ТТГ зависят от метода определения и имеющихся лабораторных наборов.

Например, для иммунодиагностической системы Делфия (метод лантанидного флуоресцентного анализа Делфия неонатал ТТГ, DELFIA: dissociation enhanced lanthanide fluorescence immunoassay) фирма-производитель (WALLAC Oy, Турку, Финляндия) рекомендует следующие нормативы уровней ТТГ (пороговый уровень ТТГ подвержен колебаниям и устанавливается отдельно для каждой лаборатории, в зависимости от выбранного метода и лабораторных наборов (С) (табл. 5).

Все образцы с уровнем ТТГ более 9 мкЕд/мл должны быть проверены повторно, уровень ТТГ более 40 мкЕд/мл позволяет заподозрить ВГ, а уровень выше 100 мкЕд/мл с высокой степенью вероятности указывает на наличие заболевания (С).

Повторное определение уровня ТТГ в случае, если первоначально он составил более 9 мкЕд/мл, проводится по следующей схеме.

Если уровень ТТГ составляет от 9 до 40 мкЕд/мл, в лаборатории проводится повторное определение из того же образца крови в дубликate с 6 стандартами.

1. При повторном выявлении аналогично высокого уровня ТТГ поликлинику по месту жительства ребенка срочно уведомляют о необходимости взять кровь из вены для определения уровней ТТГ и свободного T_4 в сыворотке.

2. Если уровень ТТГ в сыворотке **выше 20,0 мкЕд/мл**, а уровень свободного T_4 ниже порогового значения для данной лаборатории, показано немедленное назначение заместительной терапии тиреоидными препаратами.

3. Если уровень ТТГ в сыворотке **выше 20,0 мкЕд/мл (до 40,0 мкЕд/мл)**, но уровень **свободного T_4 в норме**, лечение не назначается, за ребенком ведется наблюдение (если имеет место раннее обращение и отсутствие клинических проявлений ВГ).

В случае позднего обращения ребенка к врачу, при наличии минимальной клинической картины ВГ и сомнительных гормональных показателях принимается решение в пользу назначения левотироксина.

Повторные осмотры с определением уровней ТТГ, T_4 проводятся через 1 нед, далее через 3–4 нед;

Таблица 5. Нормативы уровней ТТГ для иммунодиагностической системы Делфия*

Состояние	В крови, мкЕд/мл	В сыворотке, мкЕд/мл
Норма	<9,0	<20,0
Пороговый уровень	9,0–18,0	20,0–40,0
Гипотиреоз	>18,0	>40,0

Примечание. * — согласно инструкции, эти величины действительны для образцов крови, полученных от новорожденных на 2–6-й день после рождения.

ВНИМАНИЕ: Пороговый уровень зависит от диагностических наборов и популяций обследуемых новорожденных, и в каждой лаборатории рекомендуется устанавливать свои значения в зависимости от используемой методики.

если уровень ТТГ нарастает, следует назначить заместительную терапию тиреоидными препаратами с дальнейшим пристальным наблюдением за ребенком.

Если уровень ТТГ составляет 40–100 мкЕд/мл, то с большой долей вероятности можно заподозрить ВГ. В этих случаях проводится повторное определение уровней ТТГ и свободного T_4 в первоначальных образцах крови и в сыворотке (взятой у ребенка в поликлинике по месту жительства по вышеуказанной схеме).

Сразу же после взятия крови из вены, не дожидаясь результата, ребенку назначают заместительную терапию левотироксином с повторным осмотром врача после получения результатов гормональных исследований. Если при повторном анализе уровни ТТГ и свободного T_4 окажутся в пределах нормы, лечение следует прекратить; если уровень ТТГ будет превышать норму — лечение следует продолжать под регулярным наблюдением педиатра-эндокринолога.

Если уровень ТТГ превышает 100 мкЕд/мл, вероятность ВГ очень велика, и следует, не дожидаясь результатов повторных анализов, сразу же начинать лечение; в остальном действуют, как и в случаях, когда ТТГ находится в пределах 40–100 мкЕд/мл.

III этап — детская поликлиника

На этом этапе за детьми с ВГ, выявленным по результатам неонатального скрининга, ведется динамическое наблюдение.

Контрольные исследования уровней гормонов (ТТГ, свободный T_4) в сыворотке проводятся каждые 2 нед после начала заместительной терапии (до нормализации уровня свободного T_4). Дозы левотироксина подбираются индивидуально, с учетом клинических и лабораторных данных (расчет дозы левотироксина см. в разделе «Лечение»).

У детей 1-го года жизни ориентируются преимущественно на уровень свободного T_4 , так как в первые месяцы жизни возможно нарушение регуляции секреции ТТГ по принципу обратной связи. Оценка только уровня ТТГ может привести к назначению излишне высоких доз левотироксина. В случаях относительно невысоких уровней ТТГ и нормальных уровнях свободного T_4 (индивидуально для каждой лаборатории) доза левотироксина может считаться адекватной.

Дальнейшие контрольные исследования уровней ТТГ и свободного T_4 следует проводить на первом году жизни каждые 2–3 мес, после года — каждые 3–4 мес.

Диагностика ВГ

Алгоритм диагностики гипотиреоза у детей приведен на **рис. 2**.

Обязательные исследования

— оценка уровня ТТГ в цельной крови (неонатальный скрининг) (А);

— оценка уровней ТТГ, свободного T_4 в сыворотке (А).

Низкий уровень свободного T_4 и повышенный уровень ТТГ являются важнейшими биохимическими признаками первичного ВГ. У новорожденных с компенсированным первичным ВГ уровень общего и свободного T_4 может быть нормальным, но уровень ТТГ повышен. В случае транзиторного первичного ВГ функция ЩЖ при повторных исследованиях нормализуется через несколько недель или месяцев. При вторичном ВГ уровень общего и свободного T_4 снижен, а уровень ТТГ обычно нормальный, но может быть несколько повышенным или сниженным.

Дополнительные гормональные исследования

Определяют уровни свободного T_3 , тиреоглобулина (ТГ), тиреоблокирующих антител (С).

Уровень ТГ значительно снижен при аплазии ЩЖ, умеренно снижен или в пределах нормы при ее эктопическом расположении и повышен при нарушении синтеза T_4 и T_3 (за исключением нарушения синтеза ТГ). Определение ТГ в большинстве случаев не позволяет точно установить причину ВГ, так как уровень ТГ лишь приблизительно соответствует массе функционирующей ткани ЩЖ.

Уровень тиреоблокирующих антител рекомендуется определять у новорожденных с гипотиреозом, когда у матери ребенка имеется аутоиммунное заболевание ЩЖ, а также при наличии в анамнезе транзиторного ВГ у братьев и сестер новорожденного.

Общий и биохимический анализ крови

Позволяет выявить железодефицитную анемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию (В).

ЭКГ

На ЭКГ выявляются синусовая брадикардия, удлинение систолы, уменьшение амплитуды комплексов QRS; отмечается замедление внутрипредсердной, предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости (В).

Определение костного возраста

Используется не только для диагностики, но и для оценки адекватности проводимой терапии ВГ (В).

Рентгенография коленных суставов и стоп помогает установить продолжительность внутриутробного гипотиреоза. Отсутствие центров оссификации (эпифизарный дисгенез) дистальных отделов бедренных костей, проксимальных концов большеберцовых костей и кубовидных костей стоп является косвенным доказательством ВГ (оссификация костей имеется у большинства здоровых доношенных новорожденных).

Рентгенография кистей рук выявляет задержку появления ядер окостенения, их асимметрию, нарушение последовательности появления. Типично резкое отставание костного возраста от паспортного,

при этом костный возраст задерживается даже в большей степени, чем рост.

УЗИ ЩЖ

УЗИ применяют для подтверждения аплазии ЩЖ. Для диагностики эктопии ЩЖ результаты УЗИ малоинформативны (В). Если по данным исследования ЩЖ в норме, то ВГ может быть обусловлен либо дефектами синтеза T_4 и T_3 , либо трансплацентарным переносом материнских тиреоблокирующих антител.

Радиоизотопное сканирование ЩЖ (^{99}Tc или ^{123}I)

Проводится по показаниям у детей старше 5 лет (за рубежом проводится всем детям с ВГ независимо от возраста, в том числе новорожденным).

Если при проведении радиоизотопного сканирования ЩЖ не визуализируется, диагноз вызывает сомнения. Этот метод исследования (в отличие от УЗИ) позволяет выявить дистопически расположенную ткань железы (В). Установлено, что рудиментарная ткань ЩЖ при ее дистопии способна достаточно длительно продуцировать тиреоидные гормоны; ее функциональная активность значительно снижается после 10-летнего возраста, в этих случаях может быть диагностирован ВГ с поздними проявлениями (поздняя форма ВГ).

В литературе описаны различные варианты дистопии ЩЖ в корне языка или по ходу тиреоглоссального протока, при этом может наблюдаться самая различная степень тяжести ВГ.

Дифференциальную диагностику первичного ВГ проводят с другими эндокринопатиями: задержкой роста и нанизмом, энцефалопатиями, синдромом Дауна, хондродистрофией, рахитом, болезнью Гиршпрунга (табл. 6).

Лечение ВГ

Сразу же после установления диагноза, а также в сомнительных случаях должна быть начата заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов (В). Лечение в большинстве стран начинают не позднее 1-го месяца жизни (в среднем на 2-й неделе), например, в Германии лечение начинают на 8—9-й день жизни, в Великобритании — на 11—15-й день.

Левотироксин натрия (коммерческие названия Л-Тироксин, Эутирокс, Баготирокс) совершенно идентичен природному гормону человека тироксину, что является главным его преимуществом перед другими синтетическими препаратами. Кроме того, после приема левотироксина в крови создается «депо» этого препарата, которое расходуется по мере необходимости путем дейодирования тироксина и превращения его в T_3 . Таким образом удается избежать высоких, пиковых уровней T_3 в крови.

Всю суточную дозу левотироксина необходимо давать утром за 30—40 мин до завтрака, с небольшим количеством жидкости. Маленьким детям препарат допустимо давать во время утреннего кормления в растолченном виде.

Таблица 6. Дифференциальная диагностика ВГ у детей грудного возраста

Признак	ВГ	Болезнь Дауна	Рахит	Желтухи	Анемии	Хондродистрофия
Клинические признаки						
Масса тела при рождении более 4000 г	+	—	—	—	—	±
Синдром затянувшейся желтухи	+	—	—	—	—	—
Сниженный аппетит	+	—	±	±	±	—
Вялость, сонливость	+	—	—	—	—	—
Плохая прибавка в весе	+	—	±	±	±	—
Запоры	+	—	±	—	—	—
Сухость кожи, холодные конечности	+	—	—	—	—	—
Пупочная грыжа	±	±	±	—	—	—
Задержка психофизического развития	+	±	±	—	—	—
Низкий голос	+	±	—	—	—	—
Отечность кожи, слизистых	+	—	—	—	—	—
Позднее прорезывание зубов	+	±	±	—	±	—
Глухость сердечных тонов	±	±	±	—	±	—
Увеличение языка	+	+	—	—	—	—
Мышечная гипотония	+	—	—	—	—	—
Лабораторно-инструментальные признаки						
Уровень ТТГ повышен или в норме, уровень свободного Т ₄ снижен	+	—	—	—	—	—
Гиперхолестеринемия	+	—	—	—	—	—
Задержка появления ядер окостенения, эпифизарный дисгенез	+	—	—	—	—	—
ЭКГ: низкий вольтаж зубцов, брадикардия	+	—	—	—	—	—
Кариотип	Норма	Трисомия по 21-й хромосоме	Норма	Норма	Норма	Норма
Анемия	+	—	—	—	—	—

Таблица 7. Ориентировочные дозы левотироксина у детей с ВГ

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, не более 25 мкг/сут, увеличивая дозу каждые 7—10 дней, пока она не дойдет до оптимальной.

Расчет дозы левотироксина:

— у доношенных новорожденных 10,0—15,0 мкг/кг/сут или 150—200 мкг/м²;

— у недоношенных новорожденных 8,0—10,0 мкг/кг/сут;

— у детей старше 1 года 100—150 мкг/м² (табл. 7).

Об адекватности дозы левотироксина судят по клиническому состоянию ребенка (отсутствие симптомов гипо- и гипертиреоза), уровням свободного Т₄ и ТТГ в сыворотке.

При ВГ у детей до 1 года абсолютным показателем адекватности лечения служит нормальный уро-

вень свободного Т₄, у детей более старшего возраста — нормальный уровень ТТГ.

Критерии адекватности лечения ВГ:

— нормальный уровень свободного Т₄ (нормализуется через 1—2 нед после начала лечения);

— нормальный уровень ТТГ (нормализуется через 3—4 нед после начала лечения);

— показатели физического развития в пределах нормальных значений (SDS роста, скорости роста, массы тела);

— психомоторное развитие ребенка соответствует возрасту;

— нормальные показатели дифференцировки скелета (соответствие костного возраста паспортному).

Лечение транзиторного ВГ

С учетом тяжелых осложнений ВГ при отсутствии раннего лечения рекомендуется начинать терапию как можно раньше, в соответствующих возрасту дозах с постоянным контролем гормонального профиля.

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-й неделе отменяют левотироксин и на «чистом фоне» определяют уровень ТТГ и свободного Т₄.

Таблица 8. Диспансерное наблюдение детей с ВГ

Показатель	Срок проведения	Возможные выявляемые дефекты
Осмотр детского эндокринолога (педиатра)	После установления диагноза — каждые 2 нед до 3 мес, далее 1 раз в 2—3 мес в 1-й год жизни. Со 2—3-го года — 1 раз в 6 мес	Задержка роста (при отсутствии лечения на 3—6-м месяце жизни), хондродистрофические пропорции; отставание психомоторного развития; частые респираторные заболевания, анемия
Гормональные исследования (ТТГ, свободный Т ₄)	После установления диагноза — каждые 2 нед до 3 мес, далее 1 раз в 2—3 мес в 1-й год жизни. Со 2—3-го года — 1 раз в 6 мес (при нормальном уровне ТТГ)	При первичном ВГ уровень ТТГ значительно повышен, уровень свободного Т ₄ снижен. При вторичном ВГ уровень ТТГ в норме (м. б. снижен или умеренно повышен), уровень свободного Т ₄ снижен
Общий анализ крови	В течение 1-го года жизни, частота определяется индивидуально	Анемия — нормохромная нормоцитарная, гипохромная железodefицитная, макроцитарная, В ₁₂ -дефицитная
Биохимический анализ крови	В течение 1-го года жизни, частота определяется индивидуально	Гиперхолестеринемия, дислипидемия
Исследование уровня тиреоглобулина	По показаниям	Значительно снижен при аплазии ЩЖ. Умеренно снижен при эктопии ЩЖ
ЭКГ	В течение 1-го года жизни	Уменьшение амплитуды комплексов QRS, брадикардия
УЗИ ЩЖ	После установления диагноза; контроль — в возрасте 1 года. При наличии зоба — 1 раз в 6—12 мес	Аплазия, гипоплазия, эктопия ЩЖ, многоузловой зоб
ЭхоКГ	В течение 1-го года жизни	Врожденные пороки развития; выпотный перикардит, снижение сократительной способности миокарда
УЗИ почек	В течение 1-го года жизни	Врожденные пороки развития
Рентгенография кистей рук	1 раз в год	Отставание костного возраста
Рентгенография коленных суставов, стоп	В период новорожденности	Нарушение оссификации эпифизов бедренных костей, кубовидных костей стоп
ЭЭГ	В 5 лет	Диффузное замедление ритма, снижение его амплитуды, удлинение латентного периода вызванных зрительных и слуховых потенциалов
Осмотр невропатолога	На 1-м году жизни — 1 раз в 3—6 мес; далее по показаниям	Задержка психомоторного развития; атаксия, нарушение координации движений, спастическая диплегия, гипотония
Осмотр окулиста	На 1-м году жизни — 1—2 раза в год; далее по показаниям	Косоглазие
Осмотр отоларинголога	В течение 1-го года жизни, далее по показаниям	Наличие эктопированной ЩЖ в корне языка
Осмотр сурдолога	В 12 мес (ранее — по показаниям)	Нейросенсорная тугоухость
Осмотр логопеда	В 4—5 лет	Нарушения речи (от легких до тяжелых)
Радиоизотопное сканирование ЩЖ	В 5 лет	Аплазия, эктопия ЩЖ
Осмотр психолога, нейропсихолога	Первичный в 1—1,5 года; повторно в 5 лет (при необходимости раньше)	Задержка интеллектуального развития; снижение общего интеллекта; ухудшение кратковременной памяти
МРТ головного мозга	По показаниям	Гиперплазия гипофиза при декомпенсированном ВГ; уменьшение размеров гиппокампа, нарушение структуры головного мозга
Пункционная биопсия ЩЖ	По показаниям (при многоузловом зобе)	Наличие аденоматоза ЩЖ; исключение малигнизации

При получении нормальных показателей лечение не возобновляется, а контрольные осмотры с определением уровня гормонов в сыворотке проводятся через 2 нед, 1 и 6 мес после прекращения лечения.

Если диагноз ВГ подтверждается, лечение левотироксином продолжают с постоянным контролем за адекватностью получаемой ребенком дозы препарата.

Внимание: если уровень ТТГ на фоне терапии когда-либо повышался вследствие недостаточной

дозы левотироксина или нарушения схемы его приема, прерывать лечение для уточнения диагноза не рекомендуется.

В этом случае диагноз ВГ не вызывает сомнения.

Диспансерное наблюдение и прогноз

Дети с ВГ требуют постоянного комплексного углубленного наблюдения у специалистов разного профиля (эндокринолог, невропатолог, сурдолог, логопед, нейропсихолог и др.).

Сроки диспансерного наблюдения детей с ВГ приведены в **табл. 8**.

Прогноз в отношении нейropsychического развития при ВГ зависит от множества факторов.

Исследователи во всех странах сходятся во мнении, что определяющим фактором оптимального прогноза, безусловно, являются сроки начала заместительной терапии ВГ, хотя ряд авторов указывают, что даже при раннем начале лечения у небольшой части детей те или иные нарушения интеллекта

все же сохраняются. Очень важным фактором является адекватность лечения на первом году жизни. У детей, получавших недостаточное лечение в 1-й год жизни, результаты были хуже вне зависимости от тяжести исходного гипотиреоза. Таким образом, за некоторым исключением, все дети с ВГ при раннем и адекватном лечении имеют возможность достичь оптимального интеллектуального развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism: Recommended Guidelines. *Pediatrics*. 1993;91(6):1203-1209.
2. Hashemipour M, Hovsepian S, Kooshki A, Afshari M, Ayyad A. The relation between serum and filter paper TSH level in neonates with congenital hypothyroidism. *Advanced Biomedical Research*. 2014;3(1):23. doi: 10.4103/2277-9175.124663.
3. Jesús B, José Ramón A-F, Lidia C-F, Colón C, Cabanas P, Heredia C, et al. Congenital Hypothyroidism with Neurological and Respiratory Alterations: A Case Detected Using a Variable Diagnostic Threshold for Tsh. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2011;3(4):208-211. doi: 10.4274/jcrpe.448.
4. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J. Nineteen Years of National Screening for Congenital Hypothyroidism: Familial Cases with Thyroid Dysgenesis Suggest the Involvement of Genetic Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(5):2009-2014. doi: 10.1210/jcem.86.5.7501.
5. Congenital Hypothyroidism: Initial Clinical Referral Standards and Guidelines. UK Newborn Screening Programme Centre; 1 April 2013. Available from: <http://www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk/>
6. Deladoëy J, Bélanger N, Van Vliet G. Random Variability in Congenital Hypothyroidism from Thyroid Dysgenesis over 16 Years in Québec. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(8):3158-3161. doi: 10.1210/jc.2007-0527.
7. Fugazzola L, Persani L, Vannucchi G, Carletto M, Mannavola D, Vigone MC, et al. Thyroid scintigraphy and perchlorate test after recombinant human TSH: a new tool for the differential diagnosis of congenital hypothyroidism during infancy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2007;34(9):1498-1503. doi: 10.1007/s00259-007-0377-6.
8. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clinical Endocrinology*. 2005;62(4):444-448. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02239.x.
9. Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *The Journal of Pediatrics*. 1992;121(4):581-584. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81150-3.
10. Jones JH, Donaldson MDC. Audit of Initial Management of Congenital Hypothyroidism in the United Kingdom - Comparison of UK Practice with European and UK Guidelines. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2009;22(11). doi: 10.1515/jpem.2009.22.11.1017.
11. Jones JH, Gellen B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MDC. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Archives of Disease in Childhood*. 2008;93(11):940-944. doi: 10.1136/adc.2007.120618.
12. Jones JH. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979-2003. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(8):680-685. doi: 10.1136/adc.2005.088427.
13. Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, Webster D, Jefferies C, Robinson E, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*. 2008;69(1):142-147. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03172.x.
14. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A Population-Based Study on the Frequency of Additional Congenital Malformations in Infants with Congenital Hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):557-562. doi: 10.1210/jcem.87.2.8235.
15. Perry RJ, Maroo S, MacLennan AC, Jones JH, Donaldson MDC. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(12):972-976. doi: 10.1136/adc.2006.096776.
16. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(1):17. doi: 10.1186/1750-1172-5-17.
17. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Revised Guidelines for Neonatal Screening Programmes for Primary Congenital Hypothyroidism. *Hormone Research*. 1999;52(1):49-52. doi: 10.1159/000023433.
18. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-2303. doi: 10.1542/peds.2006-0915.
19. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di Maio S, et al. Effect of Different Starting Doses of Levothyroxine on Growth and Intellectual Outcome at Four Years of Age in Congenital Hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(1):45-52. doi: 10.1089/105072502753451968.
20. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranchi SH. Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Hypothyroidism: Comparison of Initial T4 Dose and Time to Reach Target T4 and TSH. *The Journal of Pediatrics*. 2005;147(6):775-780. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.07.024.
21. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*. 2002;141(6):786-792. doi: 10.1067/mpd.2002.128887.
22. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogaianos M, et al. High Prevalence of Congenital Hypothyroidism in the Greek Cypriot Population: Results of the Neonatal Screening Program 1990-2000. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2005;18(5):453-462. doi: 10.1515/jpem.2005.18.5.453.

Приложение 1. Классификация ВГ ([19])

1. Первичный ВГ
 - А. Дисгенезия ЩЖ: эктопия, аплазия, гипоплазия, гемагенезия
Ассоциированы с мутациями генов *TTF1*, *TTF2*, *NKX2.1*, *NKX2.5*, *PAX-8*, *PAX-9* — в 2% случаев.
Причины неизвестны — в 98% случаев.
 - Б. Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов)
Ассоциирован со следующими генетическими дефектами:
 - дефект натрий-йодного симпортера (*NIS*);
 - дефекты пероксидазы;
 - дефекты синтеза перекиси водорода (мутации генов *DUOX2*, *DUOXA2*);
 - дефект пендрина (синдром Пендредда — мутация гена *PDS*);
 - дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена *TG*).
 - В. Резистентность к ТТГ
Ассоциирована с мутациями генов:
 - дефект гена рецептора ТТГ;
 - мутации G-протеина: псевдогипопаратиреоз типа 1а.
2. Центральные гипотиреоз (вторичный гипотиреоз)
 - А. Изолированная недостаточность ТТГ (мутации гена, кодирующего β-субъединицу ТТГ).
 - Б. Недостаточность ТРГ: изолированная, синдром повреждения гипофизарной ножки, повреждение гипоталамуса (например, гамартома).
 - В. Резистентность к ТРГ (мутации рецептора ТРГ).
 - Г. Гипотиреоз, вызванный недостаточностью факторов транскрипции, вовлеченных в процессы развития или функционирования гипофиза (мутации генов *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *Pit1*, *PROP1*).
3. Периферический ВГ
 - А. Резистентность к тиреоидным гормонам (мутации тиреоидного рецептора β).
 - Б. Нарушение транспорта тиреоидных гормонов (синдром Allan—Herdon—Dudley — мутация гена *MCT8*).
4. Синдромальные формы ВГ
 - А. Синдром Пендредда (гипотиреоз, глухота, зоб) — мутация гена *PDS* (дефект пендрина).
 - Б. Синдром Бамфорда—Лазаруса (гипотиреоз, расщелина мягкого неба, волосы с острыми пряжами) — мутация гена *TTF2*.
 - В. Кохера—Дебера—Семиланжа синдром (мышечная псевдогипертрофия, ВГ).
 - Г. Эктодермальная дисплазия, гипогидроз, ВГ, цилиарная дискинезия.
 - Д. Доброкачественная хорей, гипотиреоз.
 - Е. Хореоатетозис (ВГ— респираторный дистресс-синдром) — мутации генов *NKX 2.1/TTF1*.
 - Ж. Ожирение, колит (ВГ—гипертрофия миокарда—задержка психического развития).
5. Транзиторный ВГ
 - А. Прием матерью антигипотиреоидных препаратов.
 - Б. Трансплацентарный перенос блокирующих антител к рецептору ТТГ.
 - В. Дефицит или избыток йода у матери или новорожденного.
 - Г. Гетерозиготные мутации генов *THOX2* или *DUOXA2*.
 - Д. Врожденная гемангиома печени или гемангиоэндотелиома.

Приложение 2. Дефекты генов, приводящие к ВГ

	Частота встречаемости	Наследование	Ген	Зоб	T ₄	ТТГ	ТГ	Захват йода
Дисгенезия ЩЖ	1:4000	АР	TTF1, TTF2, PAX-8	—	↓	↑	↓	↓
Семейный дефицит ТТГ	Редко	АР	TSHβ	—	↓	↓	↓	↓
Гипопитуитаризм	?	АР?	PROP-1, Pit-1	—	↓	↓, N	↓	↓
Резистентность к ТТГ	Редко	АР	TSH-R	—	↓	↑	↓	N
Дефект транспорта йода	Редко	АР	NIS?	+	↓	↑	↑	↓
Дефект органификации йода	1:40 000	АР	TPO	+	↓	↑	↑	↑
Синдром Пендредда	1:50 000	АР	PDS	+	↑, N	↑	↑	↑
Дефект синтеза ТГ	1:40 000	АР	TG	+	↓	↑	↑, ↓	↑
Дефект дейодиназы	Редко	АР	Ген йодтирозиндейодиназы	+	↓	↑	↑	↑
Резистентность к ТГ	1:100 000	АР	TR-β,	+	↑	↑, N	↑	↑
		АД	TR-α (?)					

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