

носителем здорового животного наблюдались увеличение объема свободного распределения гормона (V), выраженное увеличение как общей, так и стандартизованной скорости утилизации T_3 тканями ($J_{\max}$ и J_{stand}), увеличение общего количества гормона, утилизированного тканями за время исследования (P_{utilit}), а также изменение констант, характеризующих условия перехода гормона из крови в ткани ($T_{\max}$ и C_{const}). Данные, представленные в табл. 1, 2, свидетельствовали о наличии значительных индивидуальных различий исследуемых показателей у обеих групп животных.

Вместе с тем наблюдалась четко выраженная направленность изменений тиреоидного статуса здоровых и тиреоидэктомированных кроликов. Эти изменения проявлялись в увеличении объемов свободного распределения гормона и увеличении всех показателей, характеризующих потребление T_3 тканями, т. е. у тиреоидэктомированных кроликов на фоне острого дефицита T_3 наблюдалось истощение всех тканевых пулов T_3 , что характеризовалось увеличением пула гормона при сохранении способности тканей активно поглощать, утилизировать T_3 , т. е. увеличивались все показатели утилизации ($J_{\max}$, J_{stand} , P_{utilit}).

Выводы

1. Получены данные о возможности использования способа количественной оценки метаболизма T_3 на тканевом уровне, позволяющего определить ряд количественных параметров метаболизма T_3 , которые ранее не могли быть получены, и выявить потребность организма в T_3 в абсолютных единицах в единицу времени.

2. Применение данного способа в эндокринологии позволит получить принципиально новые данные об изменении трийодтиреоидного статуса при различных патологиях и в условиях целостности организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагина Г. В. // Вопр. онкол. — 1983. — Т. 29, № 7. — С. 21—24.
2. Верещагина Г. В., Харченко Н. Г. // А. с. № 1153292. СССР. Способ определения недостаточности трийодтиромина в организме // Открытия. — 1985. — № 29. — С. 26.
3. Вернер С. // Шитовидная железа, физиология и клиника. — Л., 1963. — С. 139—235.
4. Дедов И. И., Дедов В. И. // Чернобыль: радиоактивный йод — шитовидная железа. — М., 1996. — С. 13—15.
5. Ткачева Г. А., Балаболкин М. И., Ларичева И. П. // Радиоиммунологические методы исследования. — М., 1983. — С. 157.
6. Шрейбер В. // Патофизиология желез внутренней секреции. — Прага, 1987. — С. 190—192; 193; 200—201; 215—219.

Поступила 12.03.98

◆ ОБЗОР

© Ф. ДЕЛАНЖ, 2000

УДК 616.441-008.64-053.1(048.8)

Ф. Деланж

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ¹

Департамент педиатрии, Университетский госпиталь Святого Пьера, Брюссель, Бельгия

Врожденный гипотиреоз (ВГ) выявляется у 1 из 4000 новорожденных [1, 2]. ВГ является одним из наиболее распространенных заболеваний в педиатрической эндокринологии [3], а также одним из наиболее распространенных случаев обратимого поражения головного мозга и задержки умственного развития в индустриальных странах. Задержка умственного развития при ВГ связана с тем, что тиреоидные гормоны принимают активное участие в развитии головного мозга [4], формирование которого происходит внутриутробно и в раннем постнатальном периоде до 2-го или 3-го года жизни [5].

При ВГ выявляются все характерные особенности заболевания, при котором необходимо и оправданно обязательное проведение скрининга: 1) ВГ

довольно распространенное заболевание (его частота превышает частоту встречаемости фенилкетонурии в 4—5 раз; скрининг на наличие фенилкетонурии был введен как обязательная программа примерно на 20 лет раньше, чем скрининг на ВГ); 2) задержку умственного развития при ВГ можно предотвратить только при ранней диагностике заболевания, в идеале в течение первых дней жизни; 3) в этом возрасте клиническая диагностика этого состояния очень сложна, так как симптомы заболевания редки и неспецифичны; 4) существуют скринговые тесты, которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью; 5) терапия заболевания сравнительно проста, недорого и высокоэффективна; 6) преимущества скрининга и соотношение его стоимости к получаемым результатам при ВГ очень высоки и составляют от 7/1 до 11/1 [6, 7].

Скрининг на наличие ВГ в неонатальный период стал впервые проводиться в начале 70-х годов, когда были разработаны чувствительные методы определения уровня гормонов, необходимые для

¹ F. Delange. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism: Results and Perspectives. *Hormone Research*, 1997, 48: 51—61. Перевод Т. О. Черновой. Публикация на русском языке с разрешения издательства "KARGER".

анализа тироксина (T_4) и тиреотропного гормона (ТТГ), адаптированные к определению из пятен цельной крови, собираемой вскоре после рождения, подобно скринингу на наличие фенилкетонурии [8–10].

Вплоть до 1992 г. примерно 50 млн новорожденных во всем мире проводился скрининг на наличие ВГ, и диагноз был подтвержден у 1 из 3000 — 1 из 4000 новорожденных [11, 12]. Проведение этого скрининга решило свои основные цели и задачи, включавшие в себя раннюю диагностику и терапию новорожденных с классическим вариантом спорадического ВГ и профилактику задержки умственного развития. В дополнение к вышеизложенному систематический неонатальный скрининг позволил выявить ряд транзиторных дисфункций щитовидной железы и особенностей ее регуляции в неонатальный период [13, 14]. Значение этих нарушений часто не до конца определено. Соответственно позиция клиницистов также значительно варьирует от полного терапевтического бездействия до проведения систематической заместительной терапии тиреоидными гормонами.

В данной работе суммированы последние данные и ряд персональных мнений автора, касающиеся скрининга ВГ. В работе обобщены последние данные крупных научных обзоров и книг по данной теме с подробной библиографией [1, 2, 15–20].

Аномалии развития, функционирования и регуляции щитовидной железы новорожденных представлены в табл. 1. Как указывалось ранее [18], этиология тиреоидного дисгенеза остается неизвестной. Преобладание женского пола над мужским среди детей с ВГ, наличие других тиреоидных нарушений в семье больного ВГ, частая встречаемость ВГ среди близнецов и близких родственников, связь ВГ с наличием повышенной частоты встречаемости HLA типов Aw24 или Bw44 и низкая встречаемость ВГ среди новорожденных черной расы позволяют предположить наличие предшествовавшего генетического дефекта. Этот дефект не удалось точно идентифицировать, за исключением

случаев врожденных дефектов биосинтеза тиреоидных гормонов, которые являются аутосомно-рецессивными нарушениями [21–23], и случаев мутаций на уровне рецептора ТТГ [24, 25] или связанных с тиреоидной пероксидазой [26].

Аутоиммунные факторы, действуя односторонне или в сочетании с факторами внешней среды, могут оказывать влияние на функцию и, возможно, онтогенез щитовидной железы. Как было показано ранее [18], не было получено данных о наличии взаимосвязи между наличием в крови антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе и развитием спорадического ВГ, так как частота встречаемости этих антител в группе новорожденных с ВГ не отличалась от таковой в контрольной группе. Эти антитела в некоторых случаях могут приводить к нарушению функции нормально сформированных щитовидных желез. Возможное этиологическое значение антител, блокирующих рост щитовидной железы, является противоречивой проблемой [27–29]. По данным ряда авторов [27], эти антитела могут определяться у 40–50% больных, но их значение в патогенезе развития постоянной формы ВГ остается невыясненным.

Величина потребления йода (избыток йода или йодная недостаточность) имеет большое значение в этиологии транзиторных нарушений функции щитовидной железы у новорожденных детей.

ВГ до начала эры проведения систематического тиреоидного скрининга

Распространенность постоянной формы ВГ, диагностированного на основе клинических данных до наступления эры проведения систематического скрининга, находилась в пределах от 1 на 5000 до 1 на 10 000 новорожденных [30, 31]. Полная клиническая картина постоянной формы спорадического ВГ подробно описана разными авторами [3]. В связи с малой распространенностью и отсутствием специфических клинических признаков и симптомов ВГ у маленьких детей диагноз заболевания часто ставился с задержкой: только у 10% больных детей диагноз был поставлен в 1-й месяц жизни, у 35% — в течение 3 мес, у 70% — в течение 1 года жизни и в 100% — только в пределах первых 3–4 лет жизни [30, 31]. Вследствие поздней диагностики и несвоевременной терапии нейроинтеллектуальный прогноз при ВГ был неблагоприятным. По данным литературы, в группе из 651 ребенка с ВГ средний интеллектуальный коэффициент (IQ) составлял 76% и лишь у единичных детей он достигал 110–120%, но не более того [32]. Соотношение детей с IQ более 85% составляло 78%, когда диагноз был поставлен до 3-месячного возраста, 19% — когда диагноз был поставлен в возрасте от 3 до 6 мес и 0% — когда диагноз был поставлен в возрасте старше 7 мес.

Несмотря на то что лечение предотвращало тяжелую задержку умственного развития, у детей с ВГ часто обнаруживаются нейроинтеллектуальные осложнения, включавшие в себя тонкие моторные расстройства наряду с нарушением способности к обучению, особенно математике [33]. Эти исследования отчасти объясняют, почему у детей с ВГ имеются худшие показатели в плане абстрактного мышления и социальной интеграции, чем у детей с таким же уровнем IQ без ВГ.

Таблица 1

Этиология неонатального гипотиреоза

Постоянный ВГ
1. Связанный с тиреоидной патологией (первичный гипотиреоз)
Дефекты развития (тиреоидный дисгенез)
Тиреоидный агенез (атиреоз)
Гипоплазия щитовидной железы
Эктопия щитовидной железы
2. Врожденные нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов
Связанные с экстратиреоидными аномалиями
3. Гипоталамо-гипофизарные нарушения (третичный-вторичный гипотиреоз)
Нарушение тиреоидной чувствительности к ТТГ
Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам
Генерализованная тканевая резистентность
Экстрагипофизарная резистентность
Изолированная гипофизарная резистентность
Транзиторные неонатальные нарушения тиреоидной функции и ее регуляции
Транзиторный первичный гипотиреоз
Транзиторная гипертироксинемия
Транзиторная гипотироксинемия
Синдром низкого T_3

Этиология

Постоянная форма ВГ, выявляемая при систематическом скрининге

Организация скрининга и проведение контрольных исследований

Концентрацию ТТГ и/или T_4 определяют из элюата цельной крови, наносимой на фильтровальную бумагу после укола пятки на 1–6-й день жизни ребенка.

В течение нескольких лет велись длительные дискуссии между исследователями, рекомендовавшими проводить определение уровня T_4 [34] или ТТГ [35, 36] как метода первичного скрининга на наличие ВГ.

Первичное определение уровня T_4 . Низкий уровень T_4 является точным индикатором недостаточности тиреоидных гормонов в крови. Первичное определение содержания T_4 позволяет диагностировать [37] явный первичный гипотиреоз; вторичный и третичный гипотиреоз; недостаточность T_4 -связывающих глобулинов и гипертироксинемию. При первичном определении уровня T_4 можно не диагностировать компенсированный первичный гипотиреоз с (суб)нормальным уровнем T_4 и значительно повышенным уровнем ТТГ (часто встречается при эктопии щитовидной железы, являющейся одной из наиболее частых причин развития ВГ).

Первичное определение уровня ТТГ. Повышение уровня ТТГ свидетельствует о недостаточности тиреоидных гормонов на гипофизарном уровне в течение длительного времени. Повышение уровня ТТГ в крови указывает на наличие манифестного или компенсированного первичного гипотиреоза, являющегося причиной потенциального повреждения головного мозга при ВГ [38, 39]. При определении уровня ТТГ в крови возможно не диагностировать наличие вторичного и третичного гипотиреоза (встречаемость 1 на 70 000 живых новорожденных); первичный гипотиреоз с отсроченным повышением уровня ТТГ; аномалии T_4 -связывающего глобулина и гипертироксинемию.

Данные скрининговых исследований подтверждают, что уровень T_4 обычно понижен, а уровень ТТГ повышен в сыворотке большинства новорожденных с первичным гипотиреозом. Однако у 10–20% новорожденных детей с ВГ уровень T_4 находится на нижней границе нормы. В связи с этим протокол, предусматривающий первоначальное определение уровня T_4 с последующим анализом ТТГ, обуславливает повышенную частоту повторного обследования новорожденных [40]. Таким образом, первичный скрининг с определением уровня ТТГ является методом выбора при ранней диагностике манифестного или субклинического первичного ВГ и рекомендован Европейским обществом педиатрической эндокринологии [38].

Первичный скрининг с определением уровня ТТГ в настоящее время используется во всех европейских странах, за исключением Нидерландов [41], а также в Японии, Австралии и в большинстве штатов США и провинций Канады. Среди детей с ВГ у 8–10% скрининговый уровень ТТГ будет составлять < 50 мЕд/мл в цельной крови (100 мЕд/мл в сыворотке). У 1 из 10 — 1 из 30 новорожденных с ВГ скрининговый уровень ТТГ будет составлять

< 30 мЕд/мл в цельной крови [42] с отсроченным периодом повышения до гипотиреоидного уровня [40, 43, 44]. Следовательно, критическим пределом для обязательного повторного определения должен быть уровень 20–30 мЕд/мл в крови (40–60 мЕд/мл в сыворотке) [3, 45, 46].

Первичный скрининг с определением уровня T_4 и последующим анализом уровня ТТГ в случае выявления снижения содержания T_4 (наименьшие 10–20% результатов определения уровня T_4), по мнению многих авторов, считается вполне приемлемым методом [37, 40]. J. Dussault и J. Morissette [47] показали одинаковую частоту встречаемости ВГ при использовании этих скрининговых программ.

Повторное исследование через несколько недель после рождения позволяет оценить возможность наличия случаев ВГ с отсроченным периодом повышения уровня ТТГ в крови, особенно у недоношенных новорожденных, но эта процедура, несомненно, увеличивает цену и обуславливает дополнительные нагрузки при проведении скрининга [48].

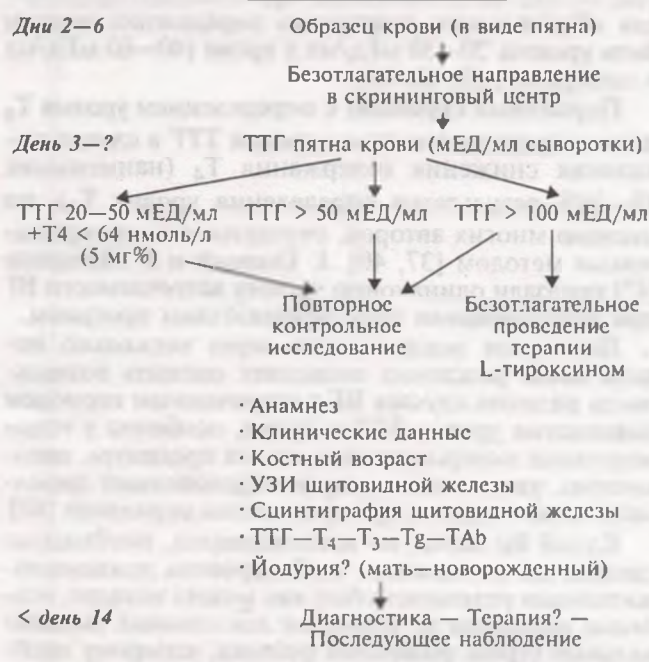
Какой бы метод ни использовался, необходимо сделать все возможное, чтобы уровень ложноположительных результатов был как можно меньше, особенно принимая во внимание постоянный эмоциональный стресс родителей ребенка, которому необходимо произвести повторные исследования [49].

Персональный опыт автора публикации при проведении неонатального тиреоидного скрининга включает в себя одновременное определение уровня ТТГ и T_4 в сыворотке на ранних этапах проведения скрининговых программ [10]. Первоначально пороговым уровнем для ТТГ считался уровень 12 мЕд/мл в сыворотке крови при оценке наличия неонатальной гиперстимуляции щитовидной железы. Однако этот уровень достаточно быстро был увеличен до 50 мЕд/мл в сыворотке крови для того, чтобы ограничить число ложноположительных результатов. Пороговым уровнем для T_4 считалось 64 нмоль/л (5 мкг%). В этом случае частота проведения повторных определений составляла 0,15% при уровне ТТГ < 50 мЕд/мл и 1,9% при уровне $T_4 < 64$ нмоль/л. В связи с этим, а также по финансовым соображениям систематическое определение уровня T_4 было быстро отменено.

Схема последовательности скрининга, используемая в настоящее время, показана в табл. 2. Мы проводим определение уровня ТТГ всем новорожденным и определение содержания T_4 сыворотки в качестве второй ступени первичного скрининга всякий раз, когда уровень ТТГ сыворотки > 20 мЕд/мл. Пороговым уровнем для проведения повторного исследования у новорожденных, находящихся в группе риска ВГ, является уровень ТТГ сыворотки, равный 50 мЕд/мл, равно как уровень ТТГ сыворотки в пределах 20–50 мЕд/мл наряду со снижением уровня $T_4 < 64$ нмоль/л. Определение последнего проводится для оценки наличия транзиторного первичного гипотиреоза, особенно у недоношенных детей. Суммарно наш уровень проведения повторных исследований составляет 0,2%. Среди новорожденных, которым проводятся повторные исследования, только у 14,5% выявляется постоянная форма спорадического гипотиреоза, у 4% выявляется транзиторный гипотиреоз (повышение содержания ТТГ и низкий уровень T_4 при проведении скрининга и повторном контрольном исследовании,

Таблица 2

Схема последовательности скрининга на наличие ВГ



исчезающие через несколько недель при проведении или без проведения заместительной терапии). У 4,3% детей определяется транзиторное повышение уровня ТТГ в крови и у оставшихся 77,2% выявляются нормальные показатели при проведении контрольного исследования (так называемые "ложноположительные" результаты). Когда уровень ТТГ находится в пределах 20—50 мЕд/мл в сыворотке крови, специфичность диагностики ВГ составляет 0%. Она составляет 100%, когда уровень ТТГ > 50 мЕд/мл, но только 97%, когда уровень ТТГ > 100 мЕд/мл, так как в 3% случаев скрининговый уровень ТТГ находится в пределах от 50 до 100 мЕд/мл в сыворотке крови. Нам неизвестны случаи, когда не был поставлен диагноз гипотиреоза при использовании первичного определения уровня ТТГ при проведении скрининга, уровень чувствительности которого составляет около 100%.

В идеале повторное контрольное исследование младенцев должно включать в себя клиническое обследование, проводимое опытным педиатром-эндокринологом, оценку костного созревания, определение уровней ТТГ, Т₄, трийодтиронина (Т₃), тиреоглобулина, а также определение концентрации йода в моче матери и ребенка для оценки наличия избыточного или недостаточного содержания йода в случае транзиторного гипотиреоза. Как и большинство авторов, мы считаем, что клинические признаки и симптомы ВГ являются ненадежными для диагностики. Персистирующая желтуха новорожденного, проблемы с кормлением ребенка и задний родничок > 5 мм в диаметре считаются наиболее типичными признаками ВГ. В одном случае наличие гипотиреоза уменьшило выраженность симптоматики неонатального абстинентного синдрома у ребенка, родившегося у матери, постоянно принимавшей наркотики [50]. Первоначально мы приветствовали использование сцинтиграфии щитовидной железы у всех новорожденных [51] для установления точного и окончательного диагноза

при проведении повторного контрольного исследования и начала терапии. Этот метод эффективен за рядом исключений, связанных с наличием антител к рецептору ТТГ, тиреодиссвязывающих ингибиторных иммуноглобулинов, дефектов захвата йода (табл. 3) или избытком йода. Впоследствии наши педиатры-радиологи приобрели опыт оценки наличия или отсутствия щитовидной железы в ее обычном положении методом ультразвукографии [52, 53], и мы колебались при решении вопроса о необходимости проведения сцинтиграфии при наличии гипотиреоза с эутигией (обычно с наличием зоба) щитовидной железы. Однако сцинтиграфия может быть очень полезной даже в том случае, если имеется вариант семейного гипотиреоза с наличием зоба (помогает в диагностике типа дефекта), а также при диагностике патологии, связанной с наличием тиреоидных ингибирующих иммуноглобулинов (так называемая "белая" сканограмма) или при избыточном потреблении йода (временное, но не постоянное отсутствие захвата йода). Мы используем ^{99m}Tc-пертехнетат [51] для сканограмм, так как в неотложных случаях у нас нет возможности провести исследование с ¹²³I. Считается также, что ультразвукография щитовидной железы у новорожденных не является простой процедурой и она не может заменить сцинтиграфию щитовидной железы при диагностике ВГ [54—56].

Несмотря на то что это рекомендуется не всеми авторами [56, 57], мы считаем, что оценка степени созревания костной ткани при проведении контрольного исследования очень информативна в связи с тем, что отставание пренатального костного возраста может быть связано с несколько худшим интеллектуальным прогнозом, даже если проводи-

Таблица 3

Врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов. Важные диагностические признаки

Нарушения транспорта йода	Отсутствие или низкое поглощение радиоактивного ¹²³ I. Соотношение ¹²³ I в слюне/сыворотке < 10 (в норме > 20); ответная реакция на терапевтические дозы йодида калия (первоначальная доза 1—5 мг)
Дефект органификации йода	Быстрое поглощение ¹²³ I. Снижение поглощения изотопа более чем на 50% от исходного уровня (10—50% при частичном дефекте) через 2 ч после перорального назначения перхлората калия (500 мг) или тиюацината (1000 мг); иногда сенсонейральная потеря слуха (синдром Пендреда)
Дефект связывания йодтирозина	Быстрое поглощение ¹²³ I; отсутствие блокирования перхлоратом; повышенная концентрация МИТ и ДИТ в щитовидной железе, в то же время Т ₄ и Т ₃ практически не определяются; нормальное йодирование тиреоглобулина (Тг)
Дефект экспрессии гена Тг и секретиции Тг	Повышение накопления ¹²³ I, не блокируется перхлоратом; аномальные йодпротеины сыворотки крови; повышенное соотношение белково-связанного йода в составе Т ₄ ; выраженное или умеренное снижение уровня Тг
Дефект йодтирозиновой дейодиназы	Быстрое поглощение и метаболизм ¹²³ I; повышение уровня йодтирозинов МИТ и ДИТ в сыворотке и моче; неспособность к дейодированию радиоактивных МИТ или ДИТ после их парентерального введения; положительная реакция на заместительную терапию йодом.

Адаптировано из работ J. Dumont и соавт. [21] и G. Medeiros-Neto и J. Stanbury [22].

мая терапия была адекватной [58—60]. Заслуживает интереса тот факт, что при постановке диагноза очень низкий уровень T_4 в сыворотке не обязательно ассоциируется со значительной задержкой созревания костной ткани [61]. Это явное несоответствие может быть объяснено различной степенью проникновения материнского T_4 в организм плода через плаценту, который при повышении уровня йодтирониндейодиназы головного мозга, отмечаемой при фетальном гипотиреозе [62, 63], может до какой-то степени защитить плод, функция щитовидной железы которого нарушена [64—66]. Также возможно, что в течение внутриутробного периода жизни происходит постепенная атрофия эктопированной тиреоидной ткани, и это тоже может играть роль в защите фетальных тканей от гипотиреоза [61]. Эта гипотеза также может объяснить наличие в крови иногда даже высокого уровня тиреоглобулина у новорожденных с ВГ, у которых при сцинтиграфии не было обнаружено ткани щитовидной железы [54, 61, 67].

В случае семейного неонатального гипотиреоза с наличием зоба и при предполагаемом тиреоидном дисгормоногенезе мы не проводили динамических тестов в неонатальном периоде [22, 23]. Они проводятся в возрасте 3 лет после достижения нормального развития мозга. После этого проведение заместительной терапии T_4 прекращается на короткое время в ожидании возможного рецидива гипотиреоза.

Все обследования, включая лучевые и изотопные, проводили в амбулаторных условиях в течение нескольких часов под контролем ведущего эндокринолога-педиатра. Обычно родители уходили из клиники с установленным диагнозом, основанным на клинических данных, данных лучевого и изотопного исследований, но до получения повторных результатов гормонального исследования крови.

Заместительную терапию T_4 назначают сразу после проведения обследования еще до получения повторных результатов гормонального анализа крови, если уровень ТТГ сыворотки при скрининге составляет > 100 мЕд/мл, так как в этих случаях, как было отмечено ранее, диагноз ВГ не вызывает сомнений. Аналогично заместительную терапию назначают сразу после получения данных сцинтиграфии, свидетельствующих о дисгенезии щитовидной железы. Если уровни ТТГ при скрининге изменены умеренно и щитовидная железа расположена нормально, терапию назначают на основании результатов гормонального исследования крови, полученных при повторном исследовании. Мы стараемся установить окончательный диагноз и при необходимости назначить терапию не позже 14-го дня жизни.

Терапия и прогноз при постоянной форме sporadического ВГ

Проведение заместительной терапии у детей при ВГ является неотложным мероприятием. Принимая во внимание высокую чувствительность фетального и неонатального головного мозга к недостаточности тиреоидных гормонов, необходимо приложить все возможные усилия для того, чтобы начать лечение с первых дней жизни. В связи с этим проведение скрининговых исследований крови, полученной из пуповины новорожденного, имеет абсолютные преимущества. Однако матери-

ально-технические проблемы делают этот метод слишком сложным при проведении в больших скрининговых программах.

Терапия левотироксином натрия является повсеместно рекомендуемой, так как препарат имеет высокую эффективность, надежную абсорбцию в кишечнике и благодаря периферическому механизму монойоддейодирования позволяет обеспечить образование достаточного количества активного гормона (T_3), который достигает рецепторов [68]. Однако назначение заместительных доз T_4 крысам, которым была произведена тиреоидэктомия, показало, что введение одного T_4 не приводит к восстановлению нормального уровня ТТГ, T_4 и T_3 в крови, а также концентрации T_4 и T_3 во всех тканях или по крайней мере восстановлению уровня T_3 одновременно в плазме и во всех тканях. Эти данные свидетельствуют о возможном преимуществе проведения заместительной терапии комбинированными препаратами T_4 и T_3 . Однако теми же исследователями было показано, что частично благодаря дейодиназной активности гомеостаз T_3 поддерживался в коре головного мозга при самых различных концентрациях T_4 и T_3 в крови. Эти данные свидетельствуют о преимуществе использования монотерапии T_4 для лечения ВГ [62].

Рекомендуемые дозы T_4 для заместительной терапии постепенно уменьшаются с возрастом (табл. 4), но доза на единицу поверхности тела остается одинаковой и составляет $100 \text{ мкг/м}^2/\text{день}$. Некоторые авторы используют эти дозировки вне зависимости от уровня T_4 в сыворотке крови, который был определен до начала проведения терапии [11, 56]; другие (включая автора данной публикации) устанавливают первоначальную дозу T_4 с учетом базальной концентрации T_4 в сыворотке крови, степени созревания костей и данных сцинтиграфии щитовидной железы. Они считают, что у новорожденных в противоположность взрослым не всегда отмечается подавление своей собственной секреции гормонов щитовидной железы при проведении заместительной терапии T_4 . В результате этого при назначении полной дозировки заместительной терапии и одновременном наличии значительной концентрации T_4 в крови может развиваться гипертироксинемия. Ответная реакция детей с ВГ на одинаковую дозу T_4 очень вариабельна, и при назначении лечения необходим тщательный биохимический и клинический мониторинг детей. Мы проводим определение концентрации общей и свободной фракций T_4 и T_3 , ТТГ по крайней мере 1 раз в неделю в течение первых 4 нед терапии. Целью

Таблица 4

Рекомендуемые дозы L-тироксина при проведении терапии ВГ [16]

Возраст	Суточная доза L- T_4	
	мкг	мкг/кг
0—6 мес	25—50	8—10
6—12 мес	50—75	6—8
1—5 лет	75—100	5—6
6—12 лет	100—150	4—5
> 12 лет	100—200	2—3

данного мониторинга является рекомендуемое достижение [11] уровня T_4 на верхней границе возрастной нормы (130—160 нмоль/л или 10—16 мкг%) и уровня ТТГ менее 5 мЕд/мл. Сохраняющееся, несмотря на нормализацию уровней T_4 и T_3 , повышение концентрации ТТГ, особенно в сочетании с задержкой созревания костной ткани, свидетельствует скорее о недостаточной дозировке препарата или о невыполнении назначений врача [2, 69, 70], чем о нарушении системы контроля по принципу обратной связи и снижении гипофизарной чувствительности к T_4 вследствие развития гипотиреоза в фетальный период жизни [71].

Динамическое наблюдение новорожденных и детей с ВГ является рутинной процедурой. Необходимо регулярно проводить клинический осмотр, оценку ростовых функций с использованием показателей созревания костной ткани [72], определение в крови уровней общих и свободных фракций T_4 , T_3 , ТТГ [73] наряду с одновременной оценкой психомоторного и интеллектуального развития детей.

Умеренная макроцефалия в ряде случаев может сохраняться несколько лет, и причины этого феномена неизвестны [74—76]. Сохранение задержки роста и костного созревания, несмотря на нормализацию уровня T_4 , отражает недостаточную степень выполнения родителями назначений врача, когда ребенок получает T_4 нерегулярно, за исключением нескольких дней до проведения гормонального исследования крови.

Основной целью проведения ранней заместительной терапии является предотвращение задержки умственного развития ребенка. Исследования, проведенные на местном, региональном, национальном и международном уровнях, позволили выработать методологию и определить критерии нейropsychointellektуального прогноза у новорожденных с ВГ.

На основании данных динамического контроля за период более 20 лет можно утверждать, что при адекватной терапии детей с ВГ в благоприятной психосоциальной среде уровень IQ этих детей аналогичен показателям контрольной группы здоровых детей, прошедших такое же тестирование (обзоры в публикациях [2, 3, 58—60, 77—83]). Показано, что дети с манифестацией гипотиреоза в пренатальном периоде и/или с выраженной клинической симптоматикой, особенно при низком уровне T_4 и задержке костного созревания ко времени постановки диагноза, а также дети со сниженной первоначальной дозой препарата ($< 7,7$ мкг/кг/день) имели несколько худший ментальный прогноз, чем дети контрольной группы, даже если их интеллектуальные коэффициенты оставались в пределах нормальных величин для аналогичных возрастных групп. Можно считать, что даже в подобных случаях, особенно при раннем назначении лечения (средний возраст начала терапии 14 дней) и правильно назначаемых дозировках $L-T_4$ (медиана 11,6 мкг/кг) можно достичь абсолютно нормально-го интеллектуального развития [84, 85].

Следовательно, нарушение функции щитовидной железы у плода, даже в тяжелых случаях, не приводит к необратимому повреждению головного мозга. Трансплацентарное проникновение тиреоидных гормонов материнского или даже плацентарного происхождения может в значительной сте-

пени защитить развивающийся головной мозг плода в противоположность варианту с тяжелым повреждением головного мозга новорожденных, родившихся у матерей с наличием тяжелой гипотироксинемии вследствие тяжелого йодного дефицита [86—88], аутоиммунного тиреоидита [89, 90] или фетоматеринской Pit-1-недостаточности [91].

Тем не менее у новорожденных с ВГ, несмотря на нормальный IQ и нормальные показатели неврологического тестирования, часто выявляются легкие, но имеющие большое клиническое значение нарушения в специфических отделах мозга с последующим развитием координационных и тонких двигательных нарушений. Степень тяжести этих нарушений коррелирует с уровнем T_4 в сыворотке крови и задержкой созревания костной ткани ко времени постановки диагноза. Эти нарушения могут привести к нарушению социальной и школьной адаптации и потребовать проведения соответствующей психомоторной реабилитации [58, 77].

Транзиторные неонатальные нарушения функции щитовидной железы, выявляемые при проведении скрининга

Эти нарушения выявляются при проведении скрининга [13, 14] и могут также выявляться при проведении последующего контрольного исследования, но в дальнейшем они исчезают в течение нескольких дней или недель, спонтанно или после кратковременного проведения терапии препаратами йода или тиреоидных гормонов. В основном они выявляются у недоношенных детей.

Транзиторная гипотироксинемия. Это состояние систематически выявляется при проведении скрининговых программ, когда в качестве первичного скринингового теста используется определение только уровня T_4 . Гипотироксинемия ($T_4 < 6,6$ мкг%) определяется примерно у 50% новорожденных, которые появились на свет до 30-й недели гестации. Это состояние ассоциируется с нормальным или даже пониженным базальным уровнем ТТГ и нормальной секрецией ТТГ на введение тиролиберина [13, 14, 92]. Подобная классическая картина расценивается как классическое проявление транзиторного гипоталамического (или третичного) гипотиреоза, при котором не нарушено состояние тиреоидной системы и не требуется проведения заместительной терапии [13, 14]. Умеренная природная йодная недостаточность во внешней среде приводит к развитию умеренно выраженного первичного гипотиреоза с повышением базальной и индуцированной тиролиберинотипической секреции ТТГ у недоношенных детей с наличием гипотироксинемии [93]. Нарушение секреции ТТГ можно предотвратить при назначении заместительной терапии препаратами йода матери в период беременности или непосредственно самому новорожденному [3].

Классическое положение о том, что транзиторный гипотиреоз недоношенных детей является нормальной стадией развития нормальной тиреоидной системы, который не требует проведения заместительной терапии T_4 , недавно подвергся некоторым изменениям: А. Lucas и соавт. [94] сообщили, что низкий уровень T_3 сыворотки (минимум $< 0,3$ нмоль/л) у недоношенных детей ассоциировался со снижением IQ на 6,6 пункта в возрасте 7,5—8 лет. Важность и значение этих данных в плане назначения терапии еще не выяснены [95] в свя-

зи с тем, что проведение заместительной терапии T_3 не является простой процедурой и может быть опасно. М. Reus и соавт. [96] сообщали о четырехкратном повышении риска развития церебрального паралича и уменьшении примерно на 7 пунктов показателей умственного развития при проведении тестов Bayley и Stanford-Binet у недоношенных детей с тяжелой транзиторной постнатальной гипотироксинемией по сравнению с детьми, уровень T_4 у которых находился в пределах нормальных величин.

Вышеприведенные исследования показывают, что факторы, прямым или опосредованным образом связанные с фетальным тиреоидным статусом, могут оказывать влияние на постнатальное ментальное развитие [97]. Несмотря на наличие данных, свидетельствующих о благоприятном влиянии, которое оказывает прием T_4 на поведение и клинические параметры недоношенных детей ("ленивый тиреоидный синдром") [98], нельзя сделать окончательных выводов на основании данных, полученных при проведении проспективных клинических исследований, за исключением одного, связанного с ментальным развитием новорожденных менее 27 нед гестации [99]. Также обсуждается вопрос о том, что сохраняющаяся гипертироксинемия у маленьких детей может приводить к нарушениям внимания [100, 101].

Транзиторный гипотиреоз и гипертиротропинемия

Систематический неонатальный тиреоидный скрининг с использованием ТТГ как первичного скринингового теста имеет еще одно преимущество, которое заключается в том, что проводится диагностика не только постоянного спорадического первичного гипотиреоза, но и менее тяжелых степеней нарушения функции щитовидной железы, в частности наиболее часто встречающегося транзиторного гипотиреоза, связанного с наличием йодного дефицита [87], в некоторых случаях с избытком принимаемого йода или с различными иммунологическими факторами [14, 18, 89, 90, 102].

В случае тяжелой йодной недостаточности у 10% популяции новорожденных детей развивается тяжелый неонатальный гипотиреоз с гормональными показателями, подобными таковым при тяжелом спорадическом ВГ. Если это транзитное состояние развивается в критические периоды формирования головного мозга, то оно является причиной развития эндемических ментальных нарушений, которые описаны у клинически эутиреоидных лиц, проживающих в районах с эндемическим зобом. Если это состояние сохраняется более длительное время, то оно может приводить к развитию развернутой клинической картины микседематозного эндемического кретинизма [88].

Легкая степень йодной недостаточности, отмечаемая в Европе [103], часто сопровождается развитием транзиторного гипотиреоза и транзиторной гипертиротропинемией у новорожденных [104]. Частота встречаемости неонатального транзиторного гипотиреоза почти в 8 раз больше в Европе по сравнению с Северной Америкой, где потребление йода намного выше, чем в Европе. Данный синдром характеризуется развитием постнатального тяжелого первичного гипотиреоза, продолжающегося несколько недель и требующего проведения заместительной терапии [105]. Риск развития транзиторного гипотиреоза повышается с увеличением

степени недоношенности ребенка [93]. Специфическая роль йодной недостаточности в этиологии этого варианта гипотиреоза была показана на примере исчезновения неонатальной тиреоидной недостаточности у недоношенных детей из Бельгии после их систематической терапии с использованием 30 мкг йодида калия в день [3].

Возвращаясь к вышеизложенному, можно сказать, что, по данным, полученным при обследовании школьников в эндемичных по зобу регионах Европы, транзиторный гипотиреоз в раннем неонатальном периоде может привести к снижению интеллектуальных способностей у детей в Европе и к сдвигу показателей IQ в сторону меньших значений [87].

Транзиторное повышение уровня ТТГ сыворотки при нормальной концентрации T_4 (транзиторная гипертиротропинемия) является часто встречающимся нарушением в популяции новорожденных в странах с умеренной йодной недостаточностью [104]. Например, как было показано ранее, у 3 из 4 новорожденных при проведении повторного контрольного исследования при скрининге на наличие ВГ в Бельгии выявлялись подобные нарушения. Потребление йода в этой стране находится на пограничном уровне (50–90 мкг йода в день у взрослых). На рис. 1 показано, что существует обратная взаимосвязь между концентрацией йода в моче в популяции новорожденных в Европе, которая рассматривается как индикатор состояния йодного обеспечения, и частотой встречаемости повышения уровня ТТГ > 50 мЕд/мл на 5-й день проведения скрининга на наличие ВГ, т. е. в группе, подлежащей контрольному исследованию в связи с подозрением на наличие ВГ. Неонатальный тиреоидный скрининг, таким образом, является чувствительным индексом наличия и действия зобогенных субстанций в окружающей среде и может использоваться как средство мониторинга для оценки влияния йодной профилактики на популяционном уровне [106, 107]. Эти данные показаны на рис. 2, отражающем прогрессирующий сдвиг в сторону меньших значений распределения частоты неонатального сывороточного ТТГ в Юго-Восточной Польше после проведения программ йодной профилактики с использованием йодированной соли.

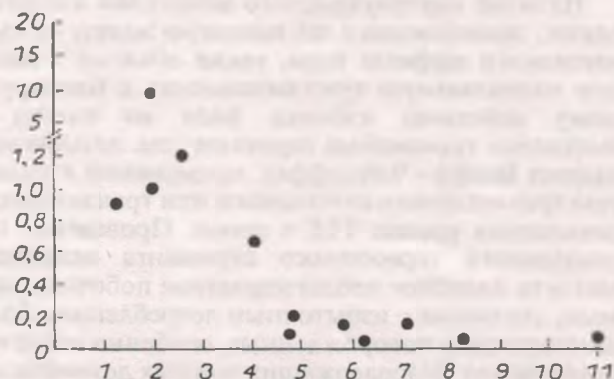


Рис. 1. Взаимосвязь между концентрацией йода в моче и частотой проведения повторных исследований при подозрении на ВГ (частота встречаемости сывороточного ТТГ > 50 мЕд/мл при проведении скрининга в популяции новорожденных в Европе). Каждое значение отражает результаты анализа 50–200 образцов мочи и 20 000 — 300 000 скрининговых тестов [87].

По оси ординат — частота (в %) регистрации уровня ТТГ > 50 мЕд/мл при скрининге (повторные определения); по оси абсцисс — концентрация йода в моче (в мкг%).

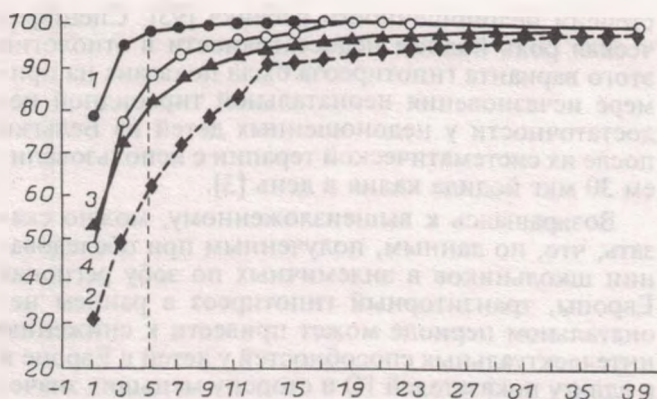


Рис. 2. Изменения частотного распределения сывороточного ТТГ при проведении скрининга на ВГ в Юго-Восточной Польше после начала профилактики йодированной солью в 1991 г. по сравнению с Новым Южным Уэльсом (Австралия) с достаточным потреблением йода. Начало йодной профилактики привело к сдвигу неонатального ТТГ в сторону более низкого уровня. Йодный дефицит считается преодоленным как проблема общественного здравоохранения, когда < 3% неонатального ТТГ > 5 мЕд/л в крови [108]. Модифицировано из R. Ratajczak и соавт. [116] с подтвержденным разрешением авторов.

По оси ординат — кумулятивная частота (%); по оси абсцисс — уровень неонатального ТТГ (в мЕд/л в цельной крови). 1 — Австралия; 2 — Польша, 1991 г.; 3 — Польша, 1993 г.; 4 — Польша, 1995 г.

Следовательно, по совместному предложению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) и Международного совета по контролю за йоддефицитными заболеваниями (МСКЙДЗ) [108], уровень неонатального ТТГ является показателем состояния йодного потребления в дополнение к результатам, получаемым при клиническом обследовании школьников или ультразвуковом исследовании, экскреции йода с мочой и сывороточного уровня тиреоглобулина. Считается, что при адекватном потреблении йода у менее 3% новорожденных уровень сывороточного ТТГ в цельной крови при скрининге должен быть более 5 мЕд/мл.

Частичная чувствительность новорожденных к влиянию йодной недостаточности объясняется низкой концентрацией йода в щитовидной железе со значительно повышенным уровнем метаболизма интратиреоидного йода [87, 104].

Наличие внутриутробного механизма авторегуляции, защищающего щитовидную железу от супрессивного эффекта йода, также объясняет высокую неонатальную чувствительность к блокирующему действию избытка йода на синтез и выделение тиреоидных гормонов (так называемый эффект Волфа—Чайкоффа), приводящий к развитию транзиторного гипотиреоза или транзиторного повышения уровня ТТГ в крови. Проведение неонатального тиреоидного скрининга позволило выявить подобное неблагоприятное побочное влияние, связанное с избыточным потреблением йода, на популяцию новорожденных, особенно после использования йодсодержащих кожных дезинфекционных препаратов в перинатальный период в популяциях с йодным дефицитом [109, 110].

В заключение можно отметить, что при проведении неонатального тиреоидного скрининга удалось решить все поставленные перед ним задачи, включавшие раннюю диагностику постоянной формы спорадического ВГ и метода профилактики

одной из наиболее частых причин задержки умственного развития в индустриальных странах.

В дополнение можно отметить, что скрининг является особенно эффективным методом при проведении популяционных программ общественного здравоохранения в связи с тем, что транзиторное повышение уровня сывороточного ТТГ в популяции новорожденных при наличии транзиторно пониженного содержания T_4 или без такового является наиболее чувствительным индикатором риска повреждения головного мозга в популяции вследствие подверженности воздействию различных зобогенных субстанций окружающей среды. При наличии тяжелого йодного дефицита риск повышается в 400 раз по сравнению с частотой встречаемости спорадического ВГ, для выявления которого собственно и был изначально разработан неонатальный тиреоидный скрининг. Эти исследования свидетельствуют о преимуществах определения уровня ТТГ с нанесением крови на фильтровальную бумагу как метода первичного скрининга на ВГ и представляют этот метод как один из наиболее перспективных при проведении неонатального тиреоидного скрининга.

Другие возможные перспективы проведения скрининга в будущем включают в себя пренатальную диагностику и лечение ВГ и дальнейшее совершенствование методов молекулярной биологии и генетики врожденных нарушений функции щитовидной железы и резистентности к тиреоидным гормонам.

Фетальный гипотиреоз может быть заподозрен, если в анамнезе имеются указания на использование препаратов, обладающих антигипотиреоидной активностью, или наследственные врожденные дефекты тиреоидного гормононеза. Фетальный зоб может быть в некоторых случаях диагностирован при ультразвуковом исследовании щитовидной железы. Анализ амниотической жидкости с определением уровней тиреоидных гормонов и ТТГ не является достоверным методом диагностики фетальной тиреоидной патологии [111]. Кордоцентез остается методом выбора [112]. В связи с тем, что материнский T_4 в значительной степени обеспечивает защиту мозга плода, до сих пор не выяснено, нужно ли проводить терапию фетального гипотиреоза при наличии у матери эутиреоидного состояния. Однако в случае подтвержденного фетального гипотиреоза с наличием зоба проводится терапия T_4 путем введения 250—500 мкг L- T_4 в виде интраамниотической инъекции 1 раз в 7—10 дней [113].

В заключение можно отметить, что проведение неонатального тиреоидного скрининга для диагностики и правильной оценки ряда редких состояний, таких как синдром резистентности к тиреоидным гормонам [114], мутаций рецепторов к ТТГ с развитием гипертиреоза [115] или резистентность к ТТГ [24, 25] требует дальнейшего развития и совершенствования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burrow G. N., Dussault J. H. Neonatal Thyroid Screening. — New York, 1980.
2. Delange F., Fisher D. A., Glinioer D. Research in Congenital Hypothyroidism. — New York, 1989.
3. Delange F., Fisher D. A. // Clinical Paediatric Endocrinology / Eds C. Brook. — 3-rd Ed. — Oxford, 1995. — P. 397—433.
4. Bernal J., Nunez J. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 390—398.

5. Dobbing J., Sands J. // Arch. Dis. Childh. — 1973. — Vol. 48. — P. 757–767.
6. Laberge C. // Congenital Hypothyroidism / Eds J. H. Dussault, P. Walker. — New York, 1983. — P. 209–216.
7. Brook C. G. D. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 42. — P. 431–432.
8. Dussault J. H., Laberge C. // Un. med. can. — 1973. — Vol. 102. — P. 2062–2064.
9. Rochiccioli P., Dutau G., Bayard F., Augier D. // Pediat. Res. — 1975. — Vol. 9. — P. 685–690.
10. Delange F., Camus M., Winkler M. et al. // Arch. Dis. childh. — 1977. — Vol. 52. — P. 89–96.
11. Fisher D. A. // J. clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 72. — P. 523–529.
12. Toublanc J. E. // Horm. Res. — 1992. — Vol. 38. — P. 230–235.
13. Fisher D. A., Klein A. H. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304. — P. 702–712.
14. Delange F., Bourdoux P., Ermans A. M. // Pediatric Thyroidology / Eds F. Delange et al. — Basel, 1985. — P. 369–393.
15. Dussault J. H., Walker P. Congenital Hypothyroidism. — New York, 1983.
16. Foley T. P. // Congenital Hypothyroidism / Eds J. H. Dussault, P. Walker. — New York, 1983. — P. 231–259.
17. Therrell B. L. Advances in Neonatal Screening. — Amsterdam, 1987.
18. Delange F. // Baillière's clin. Endocr. Metab. — 1988. — Vol. 2. — P. 637–652.
19. Knoppers B. M., Laberge C. H. Genetic Screening. From Newborns to DNA Typing. — Amsterdam, 1990.
20. Farriaux J. P., Dhondt J. L. New Horizons in Neonatal Screening. — Amsterdam, 1994.
21. Dumont J. E., Vassart G., Refetoff S. // The Metabolic Basis of Inherited Diseases / Eds C. R. Scriver et al. — 6-th Ed. — New York, 1989. — Vol. 2. — P. 1843–1879.
22. Medeiros-Neto G., Stanbury J. B. Inherited Disorders of the Thyroid System. — Boca Raton, 1994.
23. De Vijlder J. J. M., Vulsma T. // The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — 7-th Ed. — Philadelphia, 1996. — P. 749–755.
24. Sunthomthepvarakul T., Gottschalk M. E., Hayashi Y., Refetoff S. // New Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 322. — P. 155–160.
25. Mimouni M., Mimouni-Bloch A., Schachter J., Shohat M. // Arch. Dis. Childh. — 1996. — Vol. 75. — P. 245–246.
26. Bikker H., Waelkens J. J., Bravenboer B., De Vijlder J. J. M. // J. clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 81. — P. 2076–2079.
27. Van der Gaag R. D., Frisch H., Weissel M. et al. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1986. — Vol. 111. — P. 44–53.
28. Marcocci C., Giusti L., Chiovato L. et al. // Lancet. — 1986. — Vol. 2. — P. 403–404.
29. Root A. W. // Amer. J. Dis. Child. — 1992. — Vol. 146. — P. 1029–1030.
30. Jacobsen B. B., Brandt N. J. // Arch. Dis. Childh. — 1981. — Vol. 56. — P. 134–136.
31. Alm J., Hagenfeldt L., Larsson A., Lundberg K. // Brit. med. J. — 1984. — Vol. 289. — P. 1171–1175.
32. Klein R. // Neonatal Thyroid Screening / Eds G. N. Burrow, J. H. Dussault. — New York, 1980. — P. 51–59.
33. Wolter R., Noel P., Craen M. et al. // Acta paediat. scand. — 1979. — Suppl. 227. — P. 41–46.
34. Dussault J. H., Coulombe P., Laberge C. et al. // J. Pediat. — 1975. — Vol. 86. — P. 670–674.
35. Illig R., Torresani T. // Neonatal thyroid screening / Eds G. N. Burrow, J. H. Dussault. — New York, 1980. — P. 87–94.
36. Delange F., Beckers C., Hoffer R. et al. // Ibid. — P. 107–131.
37. American Academy of Pediatrics // Pediatrics. — 1993. — Vol. 91. — P. 1203–1209.
38. Grüters A., Delange F., Giovannelli T. et al. // Horm. Res. — 1994. — Vol. 41. — P. 1–2.
39. Brook C. G. D. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 42. — P. 431–432.
40. Willi S. M., Moshang T. // Pediat. Clin. N. Amer. — 1991. — Vol. 38. — P. 555–566.
41. Verkerk P., Buitendijk S. E., Verloove-Vanhorick S. P. // Amer. J. publ. Hlth. — 1993. — Vol. 83. — P. 868–871.
42. Leger J. // Eur. J. Pediat. — 1990. — Vol. 149. — P. 605–607.
43. Fisher D. A. // Pediat. Clin. N. Amer. — 1987. — Vol. 34. — P. 881–890.
44. New England Regional Screening Program and the New England Congenital Hypothyroidism Collaborative // Pediatrics. — 1982. — Vol. 70. — P. 165–200.
45. Czernichow P. // Arch. Fr. Pediat. — 1987. — Vol. 44. — P. 681–686.
46. Pomarede R., Czernichow P., Farriaux J. P. // Ibid. — 1986. — Vol. 43. — P. 15–18.
47. Dussault J. H., Morissette J. // J. clin. Endocrinol. — 1983. — Vol. 56. — P. 849–852.
48. La Franchi S. H., Hanna C. E., Krainz P. L. et al. // Pediatrics. — 1985. — Vol. 76. — P. 734–740.
49. Bodegard G., Fryo K., Larsson A. // Acta paediat. scand. — 1983. — Suppl. 304. — P. 1–21.
50. Bahwere P., Haumont D., Delange F. // Eur. J. Pediat. — 1996. — Vol. 155. — P. 937–938.
51. Verelst J., Chanoine J. P., Delange F. // Clin. Nucl. Med. — 1991. — Vol. 6. — P. 652–655.
52. Spehl M., Toppet V., Chanoine J. P., Delange F. // Research in Congenital Hypothyroidism / Eds F. Delange et al. — New York, 1989. — P. 199–210.
53. Chanoine J. P., Toppet V., Body J. J. et al. // J. endocr. Invest. — 1990. — Vol. 13. — P. 103–109.
54. Muir A., Daneman D., Daneman A., Ehrlich R. // Amer. J. Dis. Child. — 1988. — Vol. 142. — P. 214–216.
55. De Bruyn R., Taylor J., Campbell F. et al. // Acta paediat. scand. — 1990. — Vol. 79. — P. 1194–1198.
56. Grant D. B. // Arch. Dis. Childh. — 1995. — Vol. 72. — P. 85–89.
57. Ilicki A., Larsson A., Mortensson W. // Horm. Res. — 1990. — Vol. 33. — P. 260–264.
58. Rochiccioli P., Roge B., Alexandre F., Tauber M. T. // Ibid. — 1992. — Vol. 38. — P. 236–240.
59. Farriaux J. P., Dhondt J. L., Lebecq M. P. // Research in Congenital Hypothyroidism / Eds F. Delange et al. — New York, 1989. — P. 253–264.
60. Glorieux J., Dussault J., Van Vliet G. // J. Pediat. — 1992. — Vol. 121. — P. 581–584.
61. Delange F., De Vijlder J., Morreale de Escobar G. et al. // Research in Congenital Hypothyroidism / Eds F. Delange et al. — New York, 1989. — P. 225–234.
62. Ruis de Ona C., Obregon M. J., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. // Pediat. Res. — 1988. — Vol. 24. — P. 588–594.
63. Morreale de Escobar G., Obregon M. J., Escobar del Rey // The Damaged Brain of Iodine Deficiency / Eds J. B. Stanbury. — New York, 1994. — P. 103–122.
64. Vulsma T., Gons M. H., De Vijlder J. J. M. // New Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 321. — P. 13–16.
65. Sack J., Kaiserman I., Siebner R. // Horm. Res. — 1993. — Vol. 39. — P. 1–7.
66. Mortimer R. H., Galligan J. P., Cannel G. R. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 81. — P. 2247–2249.
67. Mitchell M. L., Hermos R. J. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 42. — P. 523–527.
68. Barnes N. D. // Arch. Dis. Childh. — 1985. — Vol. 60. — P. 587–592.
69. Grant D. B., Fuggle P. W., Smith I. // Ibid. — 1993. — Vol. 69. — P. 555–558.
70. Heyerdahl S., Kase B. F. // Acta paediat. scand. — 1995. — Vol. 84. — P. 634–638.
71. Dussault J. H., Walker P. // Canad. J. Physiol. Pharmacol. — 1978. — Vol. 56. — P. 950–955.
72. Heyerdahl S., Kase B. F., Stake G. // Acta paediat. scand. — 1994. — Vol. 83. — P. 618–622.
73. Grant D. B. // Arch. Dis. Childh. — 1991. — Vol. 66. — P. 669–671.
74. Van Vliet G., Barboni Th., Klees M. et al. // Research in Congenital Hypothyroidism / Eds F. Delange et al. — New York, 1989. — P. 245–252.
75. Aronson R., Ehrlich R. M., Bailey J. D., Rovet J. R. // J. Pediat. — 1990. — Vol. 116. — P. 33–37.
76. Grant D. B. // Arch. Dis. Childh. — 1994. — Vol. 70. — P. 464–468.
77. Heyerdahl S., Kase B. F., Lie S. O. // J. Pediat. — 1991. — Vol. 118. — P. 850–857.
78. Ilicki A., Larsson A. // Acta paediat. scand. — 1991. — Vol. 80. — P. 199–204.
79. Tillotson S. L., Fuggle P. W., Smith I. et al. // Brit. med. J. — 1994. — Vol. 309. — P. 440–445.
80. Simons W. F., Fuggle P. W., Grant D. B., Smith I. // Arch. Dis. Childh. — 1994. — Vol. 62. — P. 944–947.
81. Rovet J. F., Ehrlich R. M. // J. Pediat. — 1995. — Vol. 126. — P. 380–386.
82. Salerno N., Di Maio S., Militeri R. et al. // J. endocr. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 774–779.
83. Heyerdahl S. // Eur. J. Pediat. — 1996. — Vol. 155. — P. 357–361.
84. Fisher D. A., Foley B. L. // Pediatrics. — 1989. — Vol. 83. — P. 785–789.
85. Dubuis J. M., Glorieux J., Richer F. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 81. — P. 222–227.
86. Stanbury J. B. The Damaged Brain of Iodine Deficiency. — New York, 1994.
87. Delange F. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — P. 107–128.
88. Delange F. // The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1996. — P. 756–767.
89. Matsuiura N., Konishi J. // Endocrinol. Jap. — 1990. — Vol. 37. — P. 369–379.

90. Pacaud D., Huot C., Gattereau A. et al. // J. Pediat. — 1995. — Vol. 127. — P. 275–277.
91. De Zegher F., Pernasetti F., Vanhole C. et al. // J. clin. endocrinol. — 1995. — Vol. 80. — P. 3127–3130.
92. Hadeed A. J., Asay L. D., Klein A. H., Fisher D. A. // Pediatr. — 1981. — Vol. 68. — P. 494–498.
93. Delange F., Dalhem A., Bourdoux P. et al. // J. Pediat. — 1984. — Vol. 105. — P. 462–469.
94. Lucas A., Morley R., Fewtrell M. S. // Brit. med. J. — 1996. — Vol. 312. — P. 1132–1133.
95. Brook C. G. D. // Ibid. — P. 1133–1134.
96. Reus M. L., Paneth N., Pinto-Martin J. A. et al. // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 821–827.
97. Vulsma T., Kok J. H. // Ibid. — P. 857–858.
98. Eggermont E., Vanderschuuren-Lodeweyckx M., De Nayer Ph. et al. // Helv. paediat. Acta. — 1984. — Vol. 39. — P. 209–222.
99. Van Wassenae-Leemhuis A. G. Thyroxine Supplementation in Very Preterm Infants. Thesis. — Den Haag, 1996.
100. Hauser P., Zemelkin A. J., Martinez P. et al. // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 997–1001.
101. Rovet J., Alvarez M. // J. Child Psychol. Psychiat. — 1996. — Vol. 37. — P. 579–585.
102. Brown R. S., Bellisario R. L., Botero D. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 81. — P. 1147–1151.
103. Delange F., Dunn J. T., Glinioer D. Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern. — New York, 1993.
104. Delange F., Bourdoux P., Laurence M. et al. Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Concern / Eds F. Delange et al. — New York, 1993. — P. 199–209.
105. Delange F., Dodion J., Wolter R. et al. // J. Pediat. — 1978. — Vol. 92. — P. 974–976.
106. Delange F., Bourdoux P., Ermans A. M. // Thyroid Disorders Associated with Iodine Deficiency and Excess / Eds R. Hall, J. Kobberling. — New York, 1985. — P. 273–282.
107. Nordenberg D., Sullivan K., Maherly G. et al. Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern / Eds F. Delange et al. — New York, 1993. — P. 211–218.
108. World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders: Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. — Geneva, 1994. — P. 1–55.
109. Castaing H., Fournet J. P., Leger F. A. et al. // Arch. Fr. Pediat. — 1979. — Vol. 36. — P. 356–368.
110. Chanoine J. P., Boulvain M., Bourdoux P. et al. // Arch. Dis. Childh. — 1988. — Vol. 63. — P. 1207–1210.
111. Burrow G. N., Fisher D. A., Larsen P. R. // New Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1072–1078.
112. Thorpe-Beeston J. G., Nicolaides K. H., Felton C. V. et al. // Ibid. — 1991. — Vol. 324. — P. 532–536.
113. Abuhamad A. Z., Fisher D. A., Warsot S. L. et al. // Ultra-sound Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 6. — P. 368–371.
114. Refetoff S. // The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text / Eds L. E. Braverman, R. V. Utiger. — Philadelphia, 1996. — P. 1032–1048.
115. Kopp P., Van Sande J., Parma J. et al. // New Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 150–154.
116. Ratajczak R., Rybakowa M., Tylek-Lemanska D. // Pediat. pol. — 1994. — Vol. 69. — P. 459–461.

Поступила 02.10.98

◆ РЕФЕРАТЫ¹

Вариабельность уровня гликированного гемоглобина у здоровых лиц

Kilpatrick E. S., Maylor P. W., Keevil B. G. Biological Variation of Glycated Hemoglobin: Implications for Diabetes Screening and Monitoring // Diabet. Care. — 1998. — Vol. 21, N 2. — P. 261

Чтобы оценить надежность уровня гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}) как метода скрининга сахарного диабета типа 2 у здоровых лиц среднего возраста, измеряли этот показатель в течение 5 мес с интервалами в 2 нед. По результатам анализа рассчитывали индекс индивидуальной вариабельности (ИИВ) теста (квадратный корень отношения индивидуальной (у данного субъекта) к внутригрупповой (между разными субъектами) ва-

Редакционный комментарий к статье Ф. Деланжа

"Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза: результаты и перспективы"

Опубликованный в 1997 г. в одном из ведущих европейских журналов "Hormone Research", обзор литературы принадлежит перу признанного авторитета в области педиатрической тиреоидологии — доктора медицины Франсуа Деланжа. Он посвящен критическому анализу данных литературы по проблеме врожденного гипотиреоза, опубликованных в эпоху, начавшуюся с момента внедрения в 70-х годах массового лабораторного скрининга этого тяжелого заболевания у новорожденных.

Актуальность публикации подобных сведений особенно остро назрела для отечественных специалистов в связи с реализацией на федеральном уровне системы неонатального скрининга в России с 1994 г.

Российский эндокринолог найдет для себя в этой публикации наиболее интересные и "свежие" научные и практически значимые материалы по проблеме классификации, этиологии, эпидемиологии, диагностики и терапии врожденного гипотиреоза. Особый акцент в статье сделан на вопросы организации неонатального скрининга по оценке уровня ТТГ в крови у новорожденных. Упоминаются и сравнительно новые подходы по учету сведений о неонатальном ТТГ для эпидемиологического анализа йоддефицитных заболеваний.

Поскольку информация по методологии выполнения скрининга для отечественных учреждений, выполняющих его различные этапы (родильный дом — лаборатория — педиатрический участок — детский эндокринолог), носит не отвлеченный, а совершенно конкретный прикладной характер, нельзя обойти вниманием ряд принципиальных положений, требующих комментария.

В табл. 2 совершенно неясна трактовка показателей ТТГ, поскольку несправедливо смешиваются понятия о совершенно различной количественной информации — уровне гормона в пятне цельной крови и о том же показателе в сыворотке крови: количественные критерии для порогового уровня ТТГ (так называемая точка "cut-off"), предлагаемые автором, не соответствуют значениям, рекомендованным финской компанией "Priborg Oy", на аппаратуре и реактивах которой (DELFLIA) работает большинство европейских лабораторий, в том числе и Россия: вызывают сомнения в валидности предложения по проведению первого этапа скрининга в столь ранние сроки, как 2–3-й день жизни ребенка, когда нередко физиологический подъем уровня ТТГ, начавшийся в 1-е сутки, у здоровых детей может еще не пойти на спад (стало быть, приведет к нарастанию частоты ложноположительных результатов).

В табл. 4 для заместительной терапии врожденного гипотиреоза рекомендуются дозы тироксина со ссылкой на явно устаревший источник 1983 г. Согласно публикациям последних лет, включая отечественные, суточные дозы гормона в первые 3 мес жизни, необходимые для надежной профилактики последующего дефицита интеллекта больного ребенка, должны быть не менее 10–15 (!) мкг/кг массы тела, а не 8–10 мкг, согласно данным, приводимым автором обзора.

С учетом высказанных комментариев статья представляет очень большой интерес и заслуживает внимания.

Проф. Э. П. Касаткина

риабельности). Известно, что чем выше ИИВ какого-либо теста, тем более надежны его данные при скрининге заболевания. Анализ полученных результатов показал, что общая вариабельность теста составляет 9%, индивидуальная — 6%, а внутригрупповая — 85%. ИИВ оказался низким и составил лишь 0,27. Таким образом, у здорового человека уровень гликированного гемоглобина остается практически постоянным, в то время как различия между разными людьми достаточно велики. Поэтому данный метод нежелательно применять для скрининга сахарного диабета типа 2. Если подобные индивидуальные особенности данного показателя существуют и у больных сахарным диабетом, то у пациентов с одинаковым средним уровнем гликемии содержание гликированного гемоглобина может различаться по крайней мере на 12%. Данный факт следует учитывать при установлении индивидуальных целей лечения и оценке их достижения пациентом.

Reprinted with permission from Diabetes Abstract Book. — 1999. — Vol. 48, Suppl. 1.

© 1999 by the American Diabetes Association, Inc.
The American Diabetes Association takes no responsibility for the accuracy the translation from English.

¹ Составитель О. М. Крылова.