

«Утверждено»

Общественная организация

«Российская ассоциация эндокринологов»



Президент академик РАН Дедов И.И.

Клинические рекомендации

Врожденный гипотиреоз у детей

Кодирование по
Международной статистической
классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

E03.0, E03.1, E07.1, E07.8

Возрастная группа:

Дети

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации:

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Оглавление

| | |
|--|-----------|
| Список сокращений..... | 3 |
| Термины и определения..... | 4 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)..... | 5 |
| 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 5 |
| 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 5 |
| 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 5 |
| 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем..... | 6 |
| 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 6 |
| 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 8 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики. | 15 |
| 2.1. Жалобы и анамнез..... | 18 |
| 2.2. Физикальное обследование..... | 19 |
| 2.3. Лабораторные диагностические исследования..... | 20 |
| 2.4. Инструментальные диагностические исследования..... | 21 |
| 2.5. Иные диагностические исследования..... | 22 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения..... | 24 |
| 3.1. Консервативное лечение..... | 24 |
| 3.2. Хирургическое лечение..... | 26 |
| 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов..... | 26 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики. | 27 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи..... | 29 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)..... | 30 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи..... | 30 |
| Список литературы..... | 32 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций..... | 36 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций..... | 39 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата..... | 42 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача..... | 46 |
| Приложение В. Информация для пациента..... | 47 |
| Приложение Г1-Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях..... | 48 |
| Приложение Г1. Шкала Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных..... | 48 |
| Приложение Г2. Тест Векслера (детский вариант)..... | 48 |

Список сокращений

- ВГ — врожденный гипотиреоз
- ГГС – гипоталамо-гипофизарная система
- ГП — гипопитуитаризм
- ЛГ — лютеинизирующий гормон
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ППР — преждевременное половое развитие
- ТГ — тиреоглобулин
- ТРГ — тиреотропин-рилизинг гормон
- ТТГ — тиреотропный гормон
- ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЩЖ — щитовидная железа
- ЭКГ — электрокардиография
- ЭхоКГ — эхокардиография
- SD — стандартное отклонение
- SDS — коэффициент стандартного отклонения
- T₃ — трийодтиронин
- T₄ — тироксин
- ЦНС – центральная нервная система
- IQ – intelligence quotient (с англ. коэффициент интеллекта)
- WISC - Wechsler Intelligence Scale for Children (тест Векслера)

Термины и определения.

Гипотироксинемия – недостаточность тиреоидных гормонов.

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

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

Дисгормоногенез – нарушение выработки или транспорта тиреоидных гормонов, возникающее вследствие ферментативных дефектов (органификации йода, синтеза тиреоглобулина, тиреопероксидазы и т. д.).

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

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

Транзиторный гипотиреоз – состояние временной гипотироксинемии, сопровождающееся повышением ТТГ.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

Гипотироксинемия приводит к развитию метаболических нарушений, снижению скорости окислительных процессов и активности ферментных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости и накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена. Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста, дифференцировки всех тканей и систем организма.

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

Необратимость повреждений ЦНС при врожденном гипотиреозе в условиях отсутствия.

В период максимально роста и активного нейрогенеза, который приходится на первые 6 месяцев жизни ребенка, мозг оказывается особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к недостатку тироксина. Поэтому тиреоидная недостаточность в критическом периоде наиболее быстрого развития ЦНС задерживает ее созревание, приводя к необратимой умственной отсталости [2,3,4,5,6].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1:3000-4000 новорожденных в Европе и Северной Америке, до 1:6000-7000 новорожденных в Японии. У лиц негроидной расы заболевание встречается достаточно редко (примерно 1:30 000), а у латиноамериканцев, напротив, часто (1:2000). У девочек заболевание встречается в 2 - 2,5 раза чаще, чем у

мальчиков. Распространенность ВГ в Российской Федерации по результатам неонатального скрининга составляет 1 случай на 3600 новорожденных (1997-2015) [2, 7].

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

E03.0 Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом. Зоб (нетоксический) врожденный паренхиматозный.

E03.1 Врожденный гипотиреоз без зоба. Аплазия щитовидной железы (с микседемой). Врожденная атрофия щитовидной железы.

E07.1 Дисгормональный зоб. Семейный дисгормональный зоб. Синдром Пендреда.

E07.8 Другие уточненные болезни щитовидной железы. Дефект тирозинсвязывающего глобулина. Кровоизлияние в щитовидную железу. Инфаркт щитовидной железы. Синдром нарушения эутиреоза.

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

По уровню поражения (наиболее распространенная на сегодняшний день)

Частота встречаемости различных форм и возможных молекулярно-генетических дефектов представлена в приложении А3.

Первичный гипотиреоз

Дисгенезия щитовидной железы (нарушение строения и закладки):

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

Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов):

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

Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный)

- сочетанный дефицит гипофизарных гормонов (гипопитуитаризм),
- изолированный дефицит ТТГ.

Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам (pТТГ)

Транзиторный гипотиреоз

По степени тяжести:

Латентный (субклинический) — повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне свободного Т₄;

Манифестный — гиперсекреция ТТГ при сниженном уровне свободного Т₄, наличие клинических проявлений;

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

По степени компенсации

Компенсированный;

Декомпенсированный.

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

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

Гораздо реже (5-10%) встречаются вторичный или третичный врожденный гипотиреоз, проявляющиеся изолированным дефицитом ТТГ или гипопитуитаризмом (ГП) [13].

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

В связи с развитием методов молекулярно-генетического анализа взгляды на этиологию врожденного гипотиреоза в последние годы во многом изменились. На сегодняшний день идентифицирован ряд генов, мутации которых приводят к нарушениям закладки, миграции, дифференцировки ЩЖ, дефектам синтеза тиреоидных гормонов, нарушениям гипоталамо-гипофизарной оси. Отсутствие специфических симптомов, характерных для определенного генетического дефекта, не позволяет проводить изолированную диагно-

стику одного гена для идентификации мутации. Наиболее широко изучены варианты дисгенезии ЩЖ, однако показано, что нарушение закладки этого жизненно важного органа ассоциировано с мутациями генов только в 2% случаев, в остальных случаях причина остается неизвестной. В структуре наследственных форм заболевания преобладающими причинами развития ВГ являются дефекты генов дисгормоногенеза, о чем свидетельствуют результаты молекулярно-генетических анализов (подробная информация о дефектах генов, приводящих к врожденному гипотиреозу, представлена в приложении А3) [14-17].

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

1.6.1. Клинические проявления гипотиреоза.

Клинические проявления гипотиреоза в отсутствие заместительной терапии описываются следующими основными синдромами [1,18].

1.6.1.1. Обменно-гипотермический синдром:

- постоянное чувство зябкости,
- пониженная температура тела,
- умеренное увеличение массы тела (вследствие уменьшения липолиза и задержки воды).

1.6.1.2. Трофические нарушения кожи и ее придатков.

Развитие этого синдрома 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;
- толстая, сухая, холодная, бледная кожа с желтоватым оттенком, не собираемая в складки; шелушение на локтях;
- медленно растущие тусклые, ломкие волосы, усиленное их выпадение на голове, бровях, конечностях вплоть до развития тотальной алопеции;
- тонкие ногти с продольной или поперечной исчерченностью.

1.6.1.3. Поражение нервной системы и органов чувств.

Развитие этого синдрома 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.

Дисфункция органов чувств:

- снижение слуха (отек слуховых труб и среднего уха),
- нарушение обоняния (из-за набухания слизистой оболочки носа),
- затруднение носового дыхания,
- понижение тембра и огрубение голоса (вследствие отека и утолщения голосовых связок).

1.6.1.4. Поражение сердечно-сосудистой системы.

Изменения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе связаны с уменьшением влияния на сердце тиреоидных гормонов и катехоламинов, а также с развитием дистрофических изменений в миокарде.

Характерны:

- брадикардия,
- глухость тонов сердца,
- пониженное артериальное давление,
- снижение пульсового давления.

На ЭКГ:

- синусовая брадикардия,
- снижение вольтажа зубцов,
- депрессия сегмента ST,
- снижение, двухфазность или инверсия зубца T.

Аритмии при гипотиреозе встречаются очень редко, однако могут появляться на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами.

На эхокардиограмме (Эхо-КГ):

- снижение систолической и диастолической функции ЛЖ,
- уменьшение сократительной активности миокарда (фракции выброса),
- уменьшение сердечного выброса,
- уменьшение ударного объема.

1.6.1.5. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Характерны:

- запоры,
- дискинезия желчевыводящих путей,
- снижение аппетита.

1.6.1.6. Нарушения кроветворения (анемический синдром.)

Одним из характерных проявлений гипотиреоза следует считать нарушения кроветворения.

Наблюдаются:

- железодефицитная анемия,
- В₁₂-дефицитная анемия (редко).

Характерны нарушения функции тромбоцитов:

- снижение их адгезивно-агрегационной способности,
- нормальное количество тромбоцитов.

1.6.1.7. Нарушение работы почек:

- снижение почечного кровотока (часто),
- снижение скорости клубочковой фильтрации,
- появление небольшой протеинурии (возможно).

1.6.1.8. Дисфункция репродуктивной системы.

При длительно декомпенсированном гипотиреозе отмечается задержка полового созревания.

У девочек:

- возможны нарушения 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 пациентов с первичным гипотиреозом известно, как синдром Ван-Вика—Хеннеса—Росса. Гиперпролактинемия приводит к нарушениям цикличности выброса ЛГ и рецепции гонадотропинов в гонадах. Длительно существующая гиперпролактинемия способствует развитию вторичного поликистоза яичников.

Синдром Ван-Вика—Громбаха (J. Van Wyk и M. Grubach) - вариант преждевременного полового созревания (ППР) у детей с первичным декомпенсированным гипотиреозом [1].

У девочек признаками ППР являются:

- увеличение молочных желез, иногда с лактореей, и менархе,

- высокие уровни ТТГ и пролактина,
- умеренно повышенные концентрации ЛГ и ФСГ,
- УЗ-признаки кистозно-измененных яичников.

У мальчиков данный синдром характеризуется:

- макроорхизмом при отсутствии или слабой выраженности симптомов андрогенизации,
- значительно повышенными концентрациями ТТГ, пролактина и гонадотропных гормонов,
- допубертатным уровнем тестостерона (как правило) [1].

1.6.1. 9. Поражение костно-мышечной системы.

Резкое (в 2-3 раза) замедление процессов костного ремоделирования:

- угнетение костной резорбции,
- угнетение костного образования,
- задержка дифференцировки костной ткани.

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

1.6.2. Особенности течения врожденного гипотиреоза в различном возрасте.

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

1.6.2.1. Симптоматика ВГ у новорожденных и грудных детей.

ВГ у новорожденных проявляется следующими симптомами:

- переносная беременность (более 40 недель);
- 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.

1.6.2.2. Клиническая картина первичного ВГ у детей раннего возраста.

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

Отстает развитие моторики:

- дети вялые, часами могут лежать спокойно, не проявляя беспокойства при голоде,
- не интересуются игрушками,
- поздно начинают сидеть, ходить.

Кожные покровы:

- сухие, желтоватые, шелушатся из-за пониженной секреции потовых и сальных желез, имеют «мраморный» рисунок, холодные на ощупь,
- волосы ломкие сухие, без блеска, усиленно выпадают. Характерна себорея волосистой части головы, лба, век,
- ногти ломкие, с трещинами,
- отмечается медленный рост волос и ногтей.

Характерен комплекс респираторных симптомов:

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

Выражены:

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

Характерны:

- постнатальное отставание в росте,

- прогрессирующее замедление скорости роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте > 1 года)) для соответствующего хронологического возраста и пола,
- выраженная низкорослость (рост ниже 3-го перцентиля или ниже 2 стандартных отклонений (< -2,0 SDS) от средней в популяции для соответствующего хронологического возраста и пола),
- пропорции тела близки к хондродистрофическим (коэффициент «верхний/нижний сегмент» больше нормальных значений).

Характерны:

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

Характерны:

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

1.6.3. Транзиторный гипотиреоз новорожденных.

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

Данное состояние чаще всего встречается в следующих случаях:

- у новорожденных, чьи матери во время беременности находились в состоянии дефицита или избытка йода;
- у новорожденных с низкой массой тела при рождении (<1500 г) и недоношенных детей (гестационный возраст < 36 недель);
- у детей с внутриутробной (и постнатальной) гипотрофией;

- у детей, рожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (возможная трансплацентарная передача антител, блокирующих рецептор к ТТГ);
- у детей, матери которых получали во время беременности большие дозы антигипертензивных препаратов по поводу болезни Грейвса. У таких детей, как правило, при рождении имеется зоб, по мере выведения лекарственных препаратов из крови ребенка наблюдается тенденция к его уменьшению;
- у детей с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями.

На этапе первичного скрининга практически невозможно различить врожденный и транзиторный гипотиреоз. Разграничение этих состояний необходимо проводить на II этапе скрининга, то есть в поликлинических условиях, при повторном определении концентраций ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке на фоне отмены заместительной терапии.

Дефицит йода у матери — самая частая причина гипотиреоза у новорожденных в районах, где встречается эндемический зоб, обусловленный недостатком йода в воде и пище [3].

Предикторы транзиторного гипотиреоза:

- исходно нормальный уровень свободного Т₄.
- ТТГ капиллярной крови менее 30 мЕд/л на этапе скрининга.
- низкая доза левотироксина натрия** в течение первого года жизни
- **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).**

1.6.4. Вторичный гипотиреоз.

Вторичный гипотиреоз чаще всего является следствием ГП, поэтому наличие других типичных симптомов ГП (пороки развития головного мозга и черепа; гипогликемии; микропения, крипторхизм у мальчиков) позволяет заподозрить правильный диагноз. Вторичный гипотиреоз, обусловленный нарушением функции аденогипофиза или гипоталамуса (мутации генов *Pit-1*, *PROP-1*), сопровождается дефицитом не только ТТГ, но и других тропных гормонов. Врожденный изолированный дефицит ТТГ - крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого являются мутации гена *TSH α*- и *β*-субъединиц. [20-23]

По сравнению с первичным, вторичный гипотиреоз характеризуется более стертой и мягкой клинической картиной.

При вторичном гипотиреозе концентрации общего и свободного Т₄ снижены, а уровень ТТГ может быть умеренно повышенным, нормальным или сниженным.

Транзиторный вторичный гипотиреоз чаще выявляют у недоношенных и маловесных новорожденных. Он может быть обусловлен незрелостью ГГС или ГП.

Отличить истинный вторичный гипотиреоз от транзиторного вторичного гипотиреоза очень сложно. Снижение уровней T_4 и T_3 у недоношенных новорожденных отражает их адаптацию к стрессу и не является показанием для заместительной терапии тиреоидными гормонами. К первому - второму месяцу жизни уровни T_4 и T_3 в сыворотке постепенно увеличиваются и достигают нормальных значений, характерных для доношенных детей того же возраста. Истинные нарушения функции ЩЖ у таких детей можно выявить после нормализации их веса и развития [24,25].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.

Критерии установления диагноза

Основная цель скрининга на ВГ – максимально раннее выявление всех новорожденных с повышенным уровнем ТТГ в крови. Дети с аномально высоким уровнем ТТГ требуют в дальнейшем углубленного обследования для правильной диагностики заболевания. [6,18, 25, 26-32].

Рекомендуется диагностировать ВГ у новорожденных согласно результатам неонатального скрининга на ВГ и/или исследования уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови[1,2,14,21-27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови у новорожденного не позднее 5 суток жизни (оптимальные сроки полные 3 сутки) в пятне цельной крови [1,2,14,21-27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Не рекомендуется диагностировать ВГ у новорожденных только по клиническим проявлениям [1,2,14,21-27]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

развития ребенка. В связи с достаточно высокой встречаемостью гипотиреоза, незначительной выраженностью его клинических проявлений в первые дни и недели жизни, а также серьезными последствиями поздней диагностики, с середины 70-х гг. во многих развитых странах мира была внедрена государственная система неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз. Несмотря на существенные затраты, программа неонатального скрининга является экономически эффективной. Неонатальный скрининг на ВГ – это массовое обследование всех новорожденных детей на гипотиреоз с исследованием уровня ТТГ в крови, позволяющее выявить большинство случаев заболевания на доклиническом этапе и своевременно начать заместительную терапию.

Рекомендовано обследование и дальнейшее наблюдение детей в три этапа (схема неонатального скрининга приведена в приложении Б) [1,2,14,21-27]

- I этап — родильный дом, стационар, детская поликлиника,
- II этап — медико-генетическая лаборатория,
- III этап — детская поликлиника [1,18].

I этап — родильный дом, стационар, детская поликлиника.

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

Все образцы крови отсылают в специализированную медико-генетическую лабораторию.

II этап — медико-генетическая лаборатория

В лаборатории проводят определение концентрации ТТГ в сухих пятнах крови.

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

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

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

ТТГ капиллярной крови от 9,0 до 40,0 мЕд/л: в лаборатории повторно определяют ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата проводят срочное уведомление поликлиники и забор венозной крови для определения ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке или ретестирование (повторный забор капиллярной крови).

Интерпретация результатов ретестирования в капиллярной крови:

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

Интерпретация результатов исследования венозной крови (уточняющая диагностика):

- ТТГ в сыворотке **менее 6 мЕд/л**, свободный Т₄ в пределах нормальных значений: ребенок здоров;
- ТТГ в сыворотке **от 6 до 20 мЕд/л** при нормальном уровне свободного Т₄ для соответствующего возраста у ребенка старше 3 недель (21 дня), показано:
 - а) проведение диагностических исследований с целью визуализации ЩЖ;
 - б) обсуждение с семьей двух возможных вариантов ведения ребенка: 1) немедленное начало терапии левотироксином натрия** с последующим ретестированием тиреоидной функции (определение ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке) в более старшем возрасте на фоне отмены лечения или 2) воздержание от терапии до получения результатов повторного определения ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке, которое должно быть проведено через 2 недели.
- ТТГ в сыворотке **менее 20 мЕд/л**, свободный Т₄ **ниже нормальных значений** по возрасту (менее 10 пмоль/л): лечение левотироксином натрия** начинается незамедлительно;
- ТТГ в сыворотке **выше 20 мЕд/л**, даже при нормальных значениях свободного Т₄ незамедлительно назначается терапия левотироксином натрия**.

3. ТТГ капиллярной крови более 40,0 мЕд/л: в лаборатории повторно определяют ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата — проводят срочное уведомление поликлиники и забор венозной крови для определения ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке. **Не дожидаясь результатов, назначается заместительная терапия тиреоидными препаратами**, при невозможности получения результатов в день забора крови. Если полученные результаты окажутся в пределах нормальных значений, терапия будет отменена [1,18].

III этап — детская поликлиника

На этом этапе за детьми с ВГ, выявленным по результатам неонатального скрининга, ведется динамическое наблюдение врачами-детскими эндокринологами [1,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.1. Жалобы и анамнез

2.1.1. Период новорожденности.

Жалобы на:

- отечность лица,
- большой язык,
- низкий голос при плаче и крике,
- затянувшуюся желтуху,
- позднее отпадение пупочного канатика,
- плохую эпителизацию пупочной ранки.

В анамнезе – перенесенная беременность.

2.1.2. 1-й год жизни

Жалобы на:

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

2.1.3. Дошкольный и младший школьный возраст

Жалобы на:

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

- задержку роста.

2.1.4. Старший возраст

Жалобы на:

- См. 2.1.3.
- задержку полового развития.

Рекомендовано: сбор подробного анамнеза и жалоб у пациента для правильной постановки диагноза и назначения лечения. Необходимо обращать внимание на клинические симптомы гипотиреоза [1,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

2.2. Физикальное обследование

ВГ у новорожденных проявляется следующими симптомами:

- большая масса тела при рождении (> 3500 г);
- отечность лица, губ, век, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
- низкий, грубый голос при плаче и крике;
- позднее отхождение мекония;
- позднее отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянувшаяся желтуха.

Рекомендуется для диагностики ВГ у новорожденных педиатрам, неонатологам и эндокринологам использовать шкалу Апгар, помогающую заподозрить заболевание в ранние сроки (Приложение Г1, таблица 1). *При сумме баллов более 5 следует заподозрить врожденный гипотиреоз [1].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Позднее, в возрасте 3—4 месяцев, **рекомендуется** обращать внимание на следующие симптомы:

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

- мышечная гипотония.

У детей более старшего возраста (*после 5—6 месяцев*) клинические проявления гипотиреоза схожи с проявлениями у взрослых.

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

Для детей с гипотиреозом характерны постнатальное отставание в росте, прогрессирующее замедление скорости роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте > 1 года) скорости для соответствующего хронологического возраста и пола), выраженная низкорослость (рост ниже 3-го перцентиля или ниже 2 стандартных отклонений (< -2,0 SDS) от средней в популяции для соответствующего хронологического возраста и пола). Пропорции тела 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 ориентироваться на костный возраст ребенка.

Для детей с ВГ 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.

Отмечается задержка полового созревания.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Осмотр, измерение роста, массы тела, определение телосложения позволяет заподозрить ВГ [1].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Гормональные исследования.

Пациентам с ВГ рекомендовано:

- исследование уровня ТТГ в крови и СТ4 сыворотки крови через 2 недели и 1,5 месяца после начала лечения левотироксином натрия**, назначенного по результатам скрининга;
- на первом году жизни контрольное исследование уровня ТТГ в крови и СТ4 сыворотки крови не реже 1 раза в 2-3 месяца;
- после года жизни контрольное исследование уровня ТТГ в крови и СТ4 сыворотки крови не реже 2 раз в год;
- контрольное исследование уровня ТТГ в крови через 2 месяца после каждого изменения дозировки левотироксина натрия** [1,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии.

У новорожденных с компенсированным первичным гипотиреозом на фоне нормальной концентрации свободного T₄ уровень ТТГ может оставаться повышенным вследствие незрелости ГГС

В случае транзиторного первичного гипотиреоза функция ЩЖ нормализуется через несколько недель или месяцев после рождения, что выявляется при повторных исследованиях ТТГ и свободного T₄.

При вторичном гипотиреозе концентрация свободного T₄ снижена, а уровень ТТГ обычно нормальный, но может быть несколько повышенным или сниженным.

2.3.2. Дополнительные гормональные исследования.

Пациентам с ВГ рекомендовано по показаниям:

- исследование уровня свободного трийодтиронина (СТЗ) в крови,
- исследование уровня тиреоглобулина в крови [1, 2,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии.

Концентрация ТГ значительно снижена при аплазии ЩЖ, нормальная или умеренно снижена при ее эктопическом расположении и повышена при нарушениях синтеза T₄ и T₃ (за исключением нарушения синтеза ТГ). Определение ТГ в большинстве случаев не позволяет точно установить причину гипотиреоза, так как уровень ТГ лишь приблизительно соответствует массе функционирующей ткани ЩЖ.

2.3.3. Общий (клинический) и биохимический общетерапевтический анализы крови.

Пациентам с ВГ рекомендовано:

- с целью выявления анемии – общий (клинический) анализ крови;
- с целью выявления гиперхолестеринемии – анализ крови биохимический общетерапевтический;
- с целью выявления дислипидемии – анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический [1,2,18]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Электрокардиография.

Регистрация электрокардиограммы **рекомендована** пациентам с ВГ для выявления:

- синусовой брадикардии,
- уменьшения амплитуды комплексов QRS;
- замедления внутрипредсердной, предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости. [1,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4.2. Рентгенография.

Рентгенография кисти и лучезапястного сустава **рекомендована** пациентам с ВГ для выявления:

- задержки появления ядер окостенения,
- асимметрии ядер окостенения,
- нарушения последовательности созревания.
- определение костного возраста [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рентгенография коленного сустава и стопы **рекомендована** пациентам с ВГ для выявления:

- отсутствия центров оссификации (эпифизарный дисгенез) дистальных отделов бедренных костей,
- проксимальных концов большеберцовых костей и кубовидных костей. [1,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии.

Определение костного возраста используется не только для диагностики, но и для оценки адекватности проводимой терапии ВГ. Рентгенография коленных суставов и стоп помогает установить продолжительность внутриутробного гипотиреоза. Рентгенография кистей позволяет установить длительность постнатального гипотиреоза.

2.4.3. Ультразвуковое исследование щитовидной железы.

УЗИ щитовидной железы **рекомендовано** пациентам с ВГ:

- для диагностики аплазии ЩЖ,
- определения размеров ЩЖ;
- выявления узловых образований при врожденном зобе [1,2,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии.

Для диагностики эктопии ЩЖ результаты УЗИ малоинформативны.

Если по данным УЗИ щитовидная железа имеет типичную локализацию, то ВГ может быть обусловлен либо дефектами синтеза T_4 и T_3 , либо трансплацентарным переносом материнских тиреоблокирующих антител [1,2,18].

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Сцинтиграфия ЩЖ (с натрия пертехнетат [^{99m}Tc])

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

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

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

Если при проведении сцинтиграфии щитовидная железа не визуализируется, диагноз не вызывает сомнений. Этот метод исследования (в отличие от УЗИ) позволяет выявить дистопически расположенную ткань ЩЖ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии.

*Выполнение данной процедуры не должно мешать своевременному старту лечения левоти-роксином натрия**. Оно проводится в короткие сроки до начала или в течение 7 дней после инициации заместительной гормональной терапии, либо - на фоне отмены терапии в течение 2-3 недель*

Применение натрия пертехнетат [^{99m}Tc] обосновано свойством клеток ЩЖ накапливать данный радиофармацевтический препарат (наблюдаемый максимум накопления с 10 по 30 минуту после введения), подобно йоду (в синтезе тиреоидных гормонов натрия пертехнетат [^{99m}Tc] не участвует, так как не подвергается органификации). Технеций обладает коротким периодом полураспада (~6 часов) и, соответственно, достаточно быстро полностью выводится из организма. В настоящее время накоплен длительный опыт (с 1960-х годов) использования натрия пертехнетат [^{99m}Tc] в педиатрической практике при многих нозологиях и доказана его безопасность. По сравнению с натрия йодогиппурат, ^{123}I , натрия пертехнетат [^{99m}Tc] применяется значительно чаще, его использование оправдано, в первую очередь, меньшей лучевой нагрузкой на организм, а также более низкой ценой и доступностью. Установлено, что рудиментарная ткань ЩЖ при ее дистопии способна достаточно длительно продуцировать тиреоидные гормоны, ее функциональная активность значительно снижается после десятилетнего возраста. В этих случаях может быть диагностирован ВГ с поздними проявлениями (поздняя форма ВГ). Существуют различные варианты дистопии ЩЖ: в корень языка или по ходу тиреогlossального протока, при этом может наблюдаться самая различная степень тяжести ВГ [1,2,18,33,34].

2.5.2. Молекулярно-генетическое исследование.

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

- для верификации диагноза;
- определения тактики мониторинга и ведения пациента в сложных клинических случаях и семейных вариантах [35-43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии.

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

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение.

Рекомендовано пациентам с ВГ:

- сразу же после установления диагноза, а также в сомнительных случаях должна быть начата заместительная терапия препаратами левотироксина натрия** [1];
- вся суточная доза левотироксина натрия** вводится per os с небольшим количеством жидкости утром за 30-40 мин до завтрака. Маленьким детям допустимым считается введение препарата в растолченном и разведенном водой или грудным молоком виде, во время утреннего кормления. [1,18];
- при тяжелых формах ВГ лечение следует начинать с минимальных доз #левотироксина натрия**, не более 25 мкг/сут, увеличивая дозу каждые 7-10 дней до ее оптимизации [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5.

Комментарии.

*Расчет дозы #левотироксина натрия** проводится индивидуально в зависимости от тяжести заболевания с учетом гормонального профиля сыворотки крови (ТТГ, СТ₄) и данных клинического осмотра. Далее представлены рекомендуемые ориентировочные расчетные дозы в зависимости от возраста.*

- 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 [1].

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

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

Критерии адекватности лечения ВГ:

- уровень свободного Т₄ в пределах референсных значений (нормализуется через 1-2 недели после начала лечения),
- уровень ТТГ в пределах референсных значений (нормализуется через 3-4 недели после начала лечения),
- показатели физического развития в пределах нормальных значений (SDS роста, SDS скорости роста, SDS имт),
- психомоторное развитие ребенка, соответствующее возрасту,
- нормальные показатели костного созревания (соответствие костного возраста паспортному) [1,18, 43].

Лечение транзиторного гипотиреоза.

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

- С учетом тяжелых осложнений ВГ при отсутствии раннего лечения, начало терапии левотироксином натрия** в максимально ранние сроки в соответствующих возрасту дозах с постоянным контролем гормонального профиля [1]. Транзиторная гипотироксинемия может проходить самостоятельно при исчезновении вызвавшей ее причины.
- **В сомнительных случаях** в возрасте после 1 года проводится уточнение диагноза. Ребенку на 3-4 недели отменяют левотироксин натрия** и на «чистом фоне» определяют уровни ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке.

При получении показателей ТТГ и свободного Т₄ в пределах референсных значений лечение не возобновляют, контрольные осмотры с определением концентраций ТТГ и

свободного Т₄ в сыворотке проводят через 2 недели, 1 и 6 месяцев после прекращения лечения.

Если диагноз ВГ подтверждается, лечение левотироксином натрия** продолжают с постоянным контролем за адекватностью терапии. [1,18]

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.2. Хирургическое лечение.

Оперативное лечение **при ВГ рекомендуется:**

пациентам, имеющим зуб, при наличии:

- злокачественного образования ЩЖ, подтвержденного результатами ТАБ,
- загрудинного узлового или многоузлового зоба, вызывающего локальный компрессионный синдром;

пациентам без зоба:

- в случае повреждения (кровотечения) эктопированной ЩЖ,
- при затруднении глотания твердой пищи и наличии компрессионного синдрома при эктопии ЩЖ [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Пациентам с ВГ рекомендовано:

- профилактический прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-отоларинголога;
- врачебно-педагогическое наблюдение при возникновении сложностей обучения, запоминания, освоения нового материала [2,18].

Противопоказаний не определено.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

5.1. Диспансерное наблюдение и прогноз.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Сроки диспансерного наблюдения детей с ВГ приведены в таблице. 2 [1]

Таблица 2. Диспансерное наблюдение детей с врожденным гипотиреозом.

| Обследование | Сроки проведения | Возможные выявляемые дефекты |
|---|---|---|
| Осмотр врача-детского эндокринолога (врача-педиатра) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ после установления диагноза до 3-х месяцев жизни: 1 раз в 2 недели, ▪ с 3-х месяцев жизни до 1 года: 1 раз в 2—3 месяца, ▪ в дальнейшем - 1 раз в 6 месяцев | Задержка роста (при отсутствии лечения на 3-6-м месяце жизни), хондродистрофические пропорции; отставание психомоторного развития; частые респираторные заболевания, анемия |
| Гормональные исследования (исследование уровня ТТГ в крови, уровня СТ ₄ сыворотки крови) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ после установления диагноза до 3-х месяцев жизни: 1 раз в 2 недели, ▪ с 3-х месяцев жизни до 1 года: 1 раз в 2—3 месяца, ▪ в дальнейшем - 1 раз в 6 месяцев (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 (клинический) анализ крови | В течение 1-го года жизни, частота определяется индивидуально | Анемия - нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная, макроцитарная, В ₁₂ -дефицитная |
| Анализ крови биохимический общетерапевтический | В течение 1-го года жизни, частота определяется индивидуально | Гиперхолестеринемия, дислипидемия |

| | | |
|--|--|--|
| Исследование уровня тиреоглобулина в крови | По показаниям: при аплазии по данным УЗИ и врожденном зобе при подозрении на дефект синтеза ТГ | Значительно снижен при аплазии ЩЖ. При врожденном зобе – в пределах референсных значений или повышен. Умеренно снижен при эктопии ЩЖ |
| ЭКГ | В течение 1-го года жизни | Уменьшение амплитуды комплексов QRS, брадикардия |
| УЗИ ЩЖ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ непосредственно после установления диагноза, ▪ контроль - в возрасте 1 года, ▪ при наличии зоба - 1 раз в 6-12 месяцев | 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 с лучезапястными суставами | По показаниям: при снижении темпов роста, длительной декомпенсации заболевания | Отставание костного возраста |
| Рентгенография коленных суставов, стоп | В период новорожденности | Нарушение оссификации эпифизов бедренных костей, кубовидных костей стоп |
| Электроэнцефалография | В 5 лет | Диффузное замедление ритма, снижение его амплитуды, удлинение латентного периода вызванных зрительных и слуховых потенциалов |
| Осмотр врача-невролога | <ul style="list-style-type: none"> ▪ на 1-ом году жизни: 1 раз в 3—6 месяцев, ▪ далее - по показаниям | Задержка психомоторного развития; атаксия, нарушение координации движений, спастическая диплегия, гипотония |
| Осмотр врача - офтальмолога | <ul style="list-style-type: none"> ▪ на 1-ом году жизни: 1—2 раза в год, ▪ далее - по показаниям | Косоглазие |
| Осмотр врача-оториноларинголога | <ul style="list-style-type: none"> ▪ на 1-ом году жизни: 1—2 раза в год, ▪ далее - по показаниям | Наличие эктопированной ЩЖ в корне языка |

| | | |
|---|--|---|
| Осмотр врача-сурдолога | В 12 месяцев (ранее — по показаниям) | Нейросенсорная тугоухость |
| Осмотр врача-кардиолога | На 1-м году жизни - по показаниям | Врожденные пороки развития; выпотный перикардит, снижение сократительной способности миокарда |
| Осмотр логопеда | В 4—5 лет | Нарушения речи (от легких до тяжелых) |
| Сцинтиграфия ЩЖ | В любом возрасте по показаниям: при аплазии и дистопии по УЗИ ЩЖ | Аплазия, эктопия ЩЖ |
| Осмотр медицинского психолога (нейропсихолога), врача-психиатра | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 | при декомпенсированном гипотиреозе | Гиперплазия гипофиза при декомпенсированном ВГ; уменьшение размеров гиппокампа, нарушение структуры головного мозга |
| Биопсия щитовидной или паращитовидной железы | По показаниям (при многоузловом зобе) | Наличие аденоматоза ЩЖ; исключение малигнизации |

Прогноз в отношении нейropsychического развития при ВГ зависит от множества факторов. Исследователи во всех странах сходятся во мнении, что определяющую роль для благоприятного прогноза интеллектуального развития ребенка с ВГ, безусловно, играют сроки начала заместительной терапии левотироксином натрия, хотя ряд авторов указывает, что даже при раннем начале лечения у небольшой части детей те или иные нарушения интеллекта все-таки сохраняются. Крайне важным фактором является адекватность лечения на первом году жизни. Таким образом, за некоторым исключением, все дети с ВГ при раннем и адекватном лечении имеют возможность достичь оптимального интеллектуального развития [1,18].

6. Организация оказания медицинской помощи.

Рекомендуется плановая госпитализации в медицинскую организацию при:

- 1) невозможности достижения целевых показателей тиреоидных гормонов в амбулаторных условиях,

- 2) необходимости хирургического лечения при врожденном зобе на фоне аденоматоза (при большом размере зоба или малигнизации узловых образований) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Не рекомендуется госпитализация в стационар при возможности достижения компенсации в амбулаторных условиях [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) достижение целевого уровня Т4 св в сыворотке;
- 2) успешно проведенное плановое хирургическое вмешательство [1].

Рекомендуется экстренная госпитализация в медицинскую организацию в случае возникновения:

- 1) гипотиреоидной комы,
- 2) тиреотоксического криза (передозировка левотироксина натрия**) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи.

| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Выполнено исследование уровня ТТГ в крови у новорожденного не позднее 5 суток жизни (оптимальные сроки полные 3 суток) в цельной крови | 3 | С |
| | Выполнено исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня СТ4 сыворотки крови | 5 | С |
| | Выполнено ультразвуковое исследование ЩЖ | 5 | С |
| | Выполнены общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический | 5 | С |
| | Проведен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога | 5 | С |
| | Выполнена рентгенография кисти и лучезапястного сустава | 5 | С |

| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Выполнены сбор анамнеза и жалоб при генетическом консультировании и генетическое тестирование при подозрении на наследственный характер патологии | 5 | С |
| | Достигнуты целевые показатели СТ4 сыворотки крови | 5 | С |

Список литературы

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога – М: Литтерра, 2020. – с. 91-103
2. Вадина Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация. // автореф. канд. диссертации - М., 2011 - 26 с.
3. Синнаи Г. Детская тиреологика. // перевод с англ. под редакцией Петерковой В.А. – М., 2016. – 304 с.
4. Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2016. 4, p. 756–765.
5. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015, 100, E297–E300.
6. Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocrine Development* 2014, 26, p. 26–43.
7. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Каравалева Л.В. Безлепкин А.С., Петеркова В.А. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации. //Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — № 1. — С. 14-20.
8. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Annals of Epidemiology* 2016, 26, 100. E 4–105.
9. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96, p. 2422–2429.
10. LaFranchi SH Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96, p. 2959–2967.
11. Gruters A, Krude H Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8, p. 104–113.
12. Макрецкая Н. А. Молекулярно-генетические основы врожденного гипотиреоза: анализ с применением методов высокоэффективного параллельного секвенирования.// автореферат канд. диссертации – М., 2018 – 28 с.
13. Beck-Рeccoz P, Rodari G, Giavoli C, et al. Central hypothyroidism – a neglected thyroid disorder. *Nature Reviews Endocrinology* 2017, 13, p. 588–598.

14. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. *Current Opinion in Pediatrics* 2011, 23, p. 421–428.
15. Fernández LP, López-Márquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nature Reviews Endocrinology* 2015, 11, p. 29–42.
16. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *European Journal of Endocrinology*, 2018, 179, p. 297– 317.
17. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocrine Development* 2014, 26, p. 60–78.
18. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014 , 99, 2. p. 363–384.
19. Park, I. S., Yoon, J. S., So, C. H., Lee, H. S., & Hwang, J. S. (2017). Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 22(2), p.115.
20. Nicholas AK, Jaleel S, Lyons G, et al. Molecular spectrum of TSH β subunit gene defects in central hypothyroidism in the UK and Ireland. *Clinical Endocrinology* 2017, 86, p. 410–418.
21. Hermans P, Couch R, Leonard N, et al. A novel deletion in the thyrotropin Beta-subunit gene identified by array comparative genomic hybridization analysis causes central congenital hypothyroidism in a boy originating from Turkey. *Hormone Research in Paediatrics* 2014, 82, p 201–205.
22. Tenenbaum-Rakover Y, Almashanu S, Hess O, et al. Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene. *Thyroid* 2015, 25, p. 292–299.
23. García M, González de Buitrago J, Jiménez-Rosés M, et al. Central hypothyroidism due to a TRHR mutation causing impaired ligand affinity and transactivation of Gq. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017, 102, p. 2433–2442.
24. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. TSH and FT4 Concentrations in congenital central hypothyroidism and mild congenital thyroïdal hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018, 103, p.1342–1348.
25. Ahmad N, Irfan A, Al Saedi SA. Congenital hypothyroidism: Screening, diagnosis, management, and outcome. *J Clin Neonatol.* 2017, 6, p. 64-70.
26. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clinical Endocrinology*, 2009, 71, p.739–745.

27. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S et al. Screening for congenital hypothyroidism: comparison of borderline screening cut-off points and the effect on the number of children treated with levothyroxine. *European Thyroid Journal*, 2013, 2, p.180–186.
28. Peters C, Brooke I, Heales S et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: impact of ethnicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016, 101, p. 3445–3449.
29. Ford G. LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, 28, p. 175–187.
30. Kilberg MJ, Rasooly IR, LaFranchi SH et al. Newborn screening in the US may miss mild persistent hypothyroidism. *Journal of Pediatrics*, 2018, 192, p. 204–208.
31. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, et al. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *European Journal of Endocrinology*, 2012 166, p. 829–838.
32. Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, et al. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*, 2017, 177, D1–D12.
33. Chang Y.W., Lee D.H., Hong Y.H., et al. Congenital Hypothyroidism: Analysis of Discordant US and Scintigraphic Findings. *Radiology* 2011, Vol. 258, 3, p. 872-879.
34. Shoen Edgar J., Clapp Wesley, Trinh T., et al. The Key Role of Newborn Thyroid Scintigraphy with Isotopic Iodine (¹²³J) in Defining and Managing Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*, 2004, 114, p. 683-688.
35. van Engelen K, Mommersteeg MT, Baars MJ, et al. The ambiguous role of NKX2-5 mutations in thyroid dysgenesis. *PLoS ONE* 2012, 7, e52685.
36. de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, et al. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Human Molecular Genetics* 2017, 26, p. 2507–2514.
37. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, et al. Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. *Human Molecular Genetics* 2017, 26, p. 599–610.
38. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017, 31, p. 195–212.
39. Park KJ, Park HK, Kim YJ et al. DUOX2 Mutations Are Frequently Associated With Congenital Hypothyroidism in the Korean Population. *Annals of Laboratory Medicine*, 2016, 36, p. 145–153.
40. Muzza M & Fugazzola L. Disorders of H₂O₂ generation. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017, 31, p. 225–240.

41. Srichomkwun P, Takamatsu J, Nickerson DA, et al. DUOX2 Gene mutation manifesting as resistance to thyrotropin phenotype. *Thyroid* 2017, 27, p. 129–131.
42. Abu-Khudir R, Paquette J, Lefort A, et al. Transcriptome, methylome and genomic variations analysis of ectopic thyroid glands. *PLoS ONE* 2010, 5, e 13420.
43. Kang HS, Kumar D, Liao G, et al. GLIS3 is indispensable for TSH/ TSHR-dependent thyroid hormone biosynthesis and follicular cell proliferation. *Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127, p. 4326–4337.
44. Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2017, 2, p. 11.
45. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015, 25(7), p. 716-759.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

РУКОВОДИТЕЛИ:

Петеркова Валентина Александровна – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России.

Безлепкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Нагаева Елена Витальевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Ширяева Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения тиреоидологии, соматического и репродуктивного развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Чиклаева Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения тиреоидологии, соматического и репродуктивного развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Вадина Татьяна Алексеевна – кандидат медицинских наук, врач Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Макрецкая Нина Алексеевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Шестопалова Елена Андреевна - врач –генетик, консультативное отделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Конюхова Марина Борисовна - кандидат медицинских наук, врач - детский эндокринолог Московского центра неонатального скрининга ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы».

Митькина Валентина Борисовна - врач -лабораторный генетик, Московский центр неонатального скрининга Московского центра неонатального скрининга ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы».

ЭКСПЕРТЫ:

Шапкина Любовь Александровна - доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Дальневосточного ФО.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

Петрайкина Елена Ефимовна - доктор медицинских наук, директор ОСП РНИМУ имени Н.И.Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог г.Москвы, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального ФО.

Малиевский Олег Артурович - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского ФО.

Княев Алексей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

Кострова Ирина Борисовна - заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н. М. Кураева", главный внештатный специалист детский эндокринолог республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Кавказского ФО.

Башнина Елена Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО.

Галкина Галина Александровна - доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО.

Свинарев Михаил Юрьевич - доктор медицинских наук, главный врач ГУЗ "Саратовская областная детская клиническая больница", профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО "Саратовский ГМУ им. Разумовского В.И." Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Саратовской области.

Михайлова Евгения Геннадьевна - доктор медицинских наук, заведующая отделением детской эндокринологии ГБУЗ Самарской области "Детская городская клиническая больница №1 им. Н.Н. Ивановой", главный внештатный специалист детский эндокринолог Самарской области.

Коваленко Татьяна Викторовна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог республики

Удмуртия.

Гирш Яна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Медицинского института БУ ВО "Сургутский государственный университет ХМАО-Югры", главный внештатный специалист детский эндокринолог Ханты-Мансийского автономного округа- Югра.

Храмова Елена Борисовна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Тюменской области.

Алимова Ирина Леонидовна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета ДПО ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Смоленской области.

Самсонова Любовь Николаевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России.

Болотова Нина Викторовна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского" Минздрава России.

Сибилева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Архангельской области.

Конфликт интересов: авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-педиатр.
2. Врач-детский эндокринолог.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств).

| УДД | Расшифровка |
|-----|---|
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

| УДД | Расшифровка |
|-----|--|
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

| УДД | Расшифровка |
|-----|---|
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| С | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

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

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

Таблица 2. Классификация ВГ (Rose et al. 2006) [1].

| |
|---|
| <p>1. Первичный гипотиреоз</p> <p>А. Дисгенезия щитовидной железы: эктопия, аплазия, гипоплазия, гемиагенезия</p> <p>Ассоциированы с мутациями генов <i>TTF1</i>, <i>TTF2</i>, <i>NKX2.1</i>, <i>NKX2.5</i>, <i>PAX-8</i>, <i>PAX-9</i> — в 2% случаев.</p> <p>Причины неизвестны — в 98% случаев.</p> <p>Б. Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов)</p> <p>Ассоциирован со следующими генетическими дефектами:</p> <ul style="list-style-type: none">• дефект натрий-йодного симпортера (мутация гена <i>NIS</i>);• дефекты пероксидазы:<ul style="list-style-type: none">▪ дефекты синтеза перекиси водорода (мутации генов <i>DUOX2</i>, <i>DUOXA2</i>, <i>TPO</i>);▪ дефект пендрина (синдром Пендредда — мутация гена <i>PDS</i>);▪ дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена <i>TG</i>). <p>В. Резистентность к ТТГ</p> <p>Ассоциирована с мутациями генов:</p> <ul style="list-style-type: none">• дефект гена рецептора ТТГ;• мутации G-протеина: псевдогипопаратиреоз типа 1а. |
| <p>2. Центральный гипотиреоз (вторичный гипотиреоз)</p> <p>А. Изолированная недостаточность ТТГ (мутации гена, кодирующего α-субъединицу ТТГ).</p> <p>Б. Недостаточность ТРГ: изолированная, синдром повреждения гипофизарной ножки, повреждение гипоталамуса (например, гамартома).</p> <p>В. Резистентность к ТРГ (мутации рецептора ТРГ).</p> <p>Г. Гипотиреоз, вызванный недостаточностью факторов транскрипции, вовлеченных в процессы развития или функционирования гипофиза (мутации генов <i>HESX1</i>, <i>LHX3</i>, <i>LHX4</i>, <i>Pit1</i>, <i>PROP1</i>).</p> |
| <p>3. Периферический гипотиреоз</p> <p>А. Резистентность к тиреоидным гормонам (мутации тиреоидного рецептора β).</p> <p>Б. Нарушение транспорта тиреоидных гормонов (синдром Allan—Herdon—Dudley — мутация гена <i>MCT8</i>).</p> |
| <p>4. Синдромальные формы гипотиреоза</p> <p>А. Синдром Пендредда (гипотиреоз, глухота, зоб) — мутация гена <i>PDS</i> (дефект пендрина).</p> <p>Б. Синдром Бамфорда—Лазаруса (гипотиреоз, расщелина мягкого неба, волосы с острыми прядями) — мутация гена <i>TTF2</i>.</p> |

В. Кохера—Дебера—Семиланжа синдром (мышечная псевдогипертрофия, гипотиреоз).

Г. Эктодермальная дисплазия, гипогидроз, гипотиреоз, цилиарная дискинезия.

Д. Доброкачественная хорей, гипотиреоз.

Е. Хореоатетозис, (гипотиреоз неонатальный, респираторный дистресс-синдром) — мутации генов *NKX 2.1/TTF1*.

Ж. Ожирение, колит (гипотиреоз—гипертрофия миокарда—задержка психического развития).

5. Транзиторный гипотиреоз

А. Прием матерью анти тиреоидных 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.

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

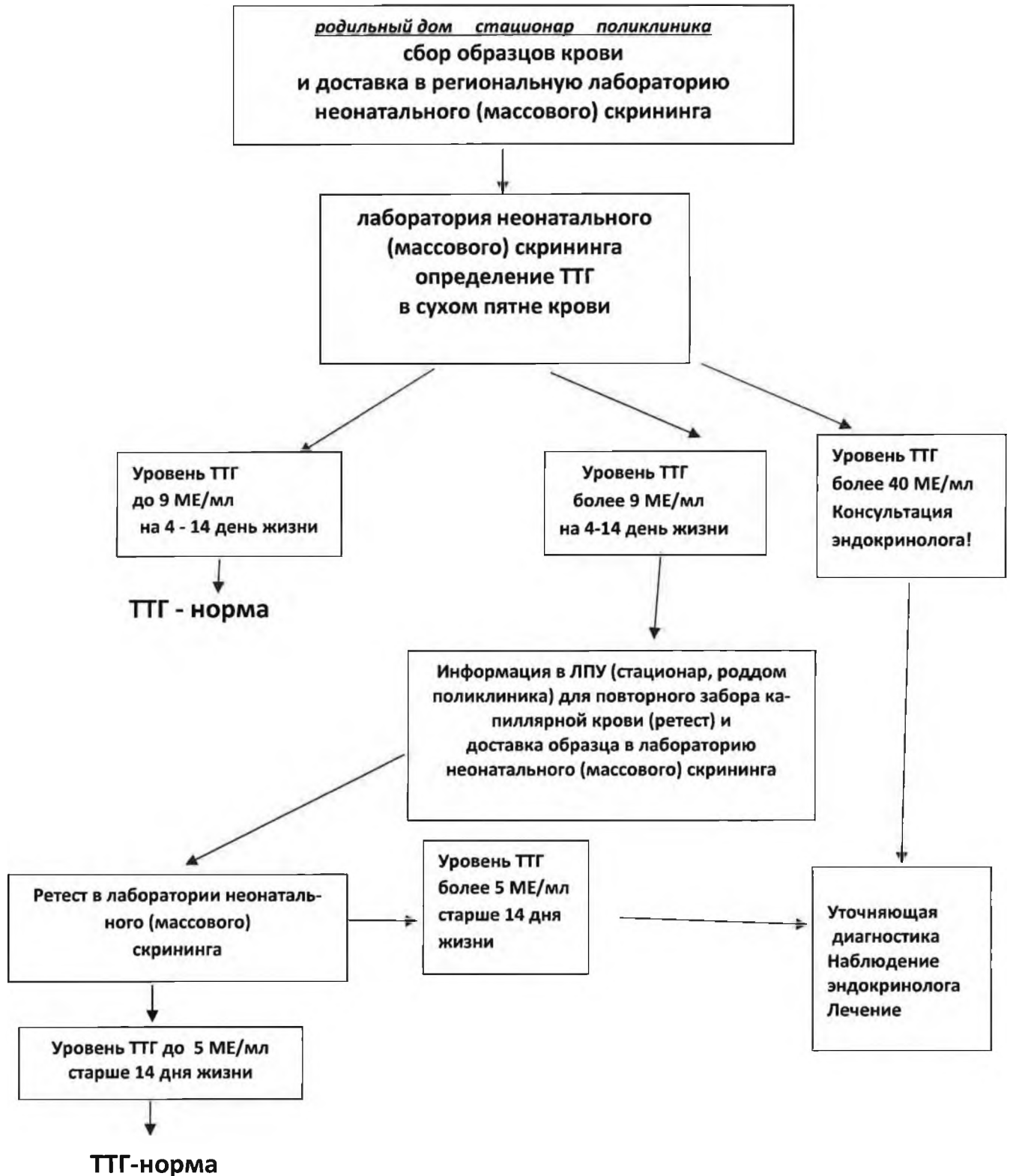
| | Частота встречаемости | Наследование | Ген | Зоб | T ₄ | ТТГ | ТГ | Захват йода |
|---------------------------|-----------------------|--------------|--------------------------|-----|----------------|------|------|-------------|
| Дисгенезия ЩЖ | 1:4000 | АР | <i>TTF1, TTF2, PAX-8</i> | — | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ |
| Семейный дефицит ТТГ | Редко | АР | <i>TSHB, TSHA</i> | — | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Гипопитуитаризм | 1:21 000 | АР | <i>PROP-1, Pit-1</i> | — | ↓ | ↓, N | ↓ | ↓ |
| Резистентность к ТТГ | Редко | АР | <i>TSH-R</i> | — | ↓ | ↑ | ↓ | N |
| Дефект транспорта йода | Редко | АР | <i>NIS, SLC26A4</i> | + | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| Дефект органификации йода | 1:40 000 | АР | <i>TPO</i> | + | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Синдром Пендреда | 1:50 000 | АР | <i>PDS</i> | + | ↑, N | ↑ | ↑ | ↑ |
| Дефект синтеза ТГ | 1:40 000 | АР | <i>TG</i> | + | ↓ | ↑ | ↑, ↓ | ↑ |
| Дефект дейодиназы | Редко | АР | <i>DEHAL1</i> | + | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Резистентность к ТГ | 1:100 000 | АР АД | <i>TR-α, TR-β</i> | + | ↑ | ↑, N | ↑ | ↑ |

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

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

АЛГОРИТМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

(ДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ)



Приложение В. Информация для пациента.

Что такое врожденный гипотиреоз? Врожденный гипотиреоз – это состояние, при котором щитовидная железа вырабатывает недостаточное количество гормонов с рождения. Они нужны для правильного развития и роста ребенка.

Как часто встречается и как выявляется врожденный гипотиреоз? Врожденный гипотиреоз встречается у 1 на 3 000 – 4 000 новорожденных детей. Заболевание выявляется по неонатальному скринингу. Забор крови из пятки новорожденного ребенка проводится на 3 сутки жизни. У недоношенных детей забор крови осуществляется на 7 – 14 сутки. При повышенном уровне ТТГ проводится повторное обследование и решение вопроса о лечении ребенка.

Какие причины врожденного гипотиреоза? В большинстве случаев заболевание носит случайный характер и причина заболевания не ясна. В редких случаях имеется генетическая причина заболевания.

Как проявляется врожденный гипотиреоз и чем опасен? При несвоевременном начале лечения у ребенка могут возникать проявления гипотиреоза (затянувшаяся желтуха новорожденных, позднее заживление пупочной ранки, запоры, в дальнейшем задержка моторного и психического развития, снижения темпов роста). Позднее начало лечения опасно развитием умственной отсталости.

Как лечится врожденный гипотиреоз? При установке диагноза ВГ назначается лечение в соответствии с утвержденными рекомендациями по лечению этого заболевания.

Как долго необходимо получать лечение? Лечение ВГ осуществляется пожизненно. Оно крайне необходимо для правильного развития и роста ребенка.

Как часто нужно обращаться к врачу? При назначении лечения ребенок наблюдается постоянно у детского эндокринолога. Регулярно по назначению специалиста проводится контроль показателей гормонов крови (ТТГ, свТ4). Также ребенка необходимо в течение жизни в различные периоды показывать специалистам – сурдологу, логопеду, неврологу, психологу(нейропсихологу), психиатру.

Приложение Г1-Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных

Название: Шкала Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных

Источник: «Справочник детского эндокринолога», Москва: Литтерра, 2020, И.И. Дедов, В.А. Петеркова, стр.98

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка клинических симптомов для диагностики ВГ

Содержание (шаблон) и ключи интерпретация:

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

Пояснения: диагноз ВГ устанавливается при сумме баллов более 5.

Приложение Г2. Тест Векслера (детский вариант)

Название на русском языке: Тест Векслера (детский вариант)

Оригинальное название Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC

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

Тип: шкала оценки

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

Содержание (шаблон) и ключи интерпретация:

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

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

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