

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ГИПОТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Гипотиреоз у детей

2. **Код протокола:**

3. **Код(ы) МКБ-10:**

E00 Синдром врожденной йодной недостаточности

E00.0 Синдром врожденной йодной недостаточности, неврологическая форма

E00.1 Синдром врожденной йодной недостаточности, микседематозная форма

E00.2 Синдром врожденной йодной недостаточности, смешанная форма

E00.9 Синдром врожденной йодной недостаточности неуточненный

E03 Другие формы гипотиреоза

E03.0 Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом

E03.1 Врожденный гипотиреоз без зоба

E03.3 Постинфекционный гипотиреоз

E03.4 Атрофия щитовидной железы приобретенная

E03.5 Микседематозная кома

E03.8 Другие уточненные гипотиреозы

E03.9 Гипотиреоз неуточненный

E06 Тиреоидит

E06.3 Аутоиммунный тиреоидит

E06.5 Тиреоидит

E06.9 Тиреоидит неуточненный

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

ВГ – врожденный гипотироз

ССС – сердечно-сосудистая система

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

T4 св – свободный T4

T4 общ – общий T4

ТТГ- тиротропный гормон

ЛЗС – лучезапястный сустав

5. Дата разработки протокола: 2013 год

6. Категория пациентов: дети

7. Пользователи протокола: педиатр поликлиники, врач общей практики, детский эндокринолог

8. Указание конфликта интересов: нет

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

9. Определение: Гипотироз - клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

10. Клиническая квалификация:

врожденный гипотиреоз — это гетерогенная группа заболеваний, которые вызваны либо сниженной продукцией тиреоидных гормонов, либо нарушением их действия на уровне клетки. Синонимы: врожденный гипотироз, кретинизм, эндемический кретинизм, зобный кретинизм, спорадический кретинизм.

Термин «врожденный гипотироз» в настоящее время используется для обозначения гипотироза любого генеза, который манифестирует и диагностируется при рождении.

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси различают первичный (тиреогенный), вторичный (гипофизарный) и третичный (гипоталамический) гипотиреоз.

По тяжести заболевания: транзиторный, субклинический, манифестный.

11. Показания для госпитализации:

Плановая – для диагностики (при подозрении на гипотироз), экстренная при наличии осложнений (патология ССС, патология ЖКТ).

12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Гипотиреоз в подавляющем числе случаев — это заболевание, связанное с нарушением функции самой щитовидной железы. Частота первичного врожденного гипотиреоза составляет от 1:1700 до 1:5000 новорожденных. Девочки болеют в 2 раза чаще, чем мальчики.

Этиология врожденного гипотироза:

Дисгенезия щитовидной железы - 70% ВГ (эктопия, агенезия или гипогенезия, хромосомные мутации генов TTF-1, TTF-2 и PAX-8). Дисгормоногенез - 20% ВГ (нечувствительность к ТТГ, дефекты транспорта йода, дефекты органификации, дефекты тиреоглобулина, дефекты йодтирозин-дейодиназы). Транзиторный гипотироз - 4% ВГ (введения в организм матери или ребенка мегадоз йода, прием

матерью тиреостатических препаратов, прием матерью других медикаментов: амиодарон, противоастматические средства, циркуляции в крови матери антител, блокирующих рецептор ТТГ). Транзиторная идиопатическая гипертиротропинемия - 1% ВГ (материнские антитела блокирующие рецепторы ТТГ, тиростатики действующие менее интенсивно, дисгенезия щитовидной железы при достаточно большом объеме резидуальной ткани, легкий дисгормоногенез). Гипоталамо-гипофизарные нарушения - 5% ВГ (гипоталамо-гипофизарные дисгенезии, функциональный гипопитуитаризм, дефицит ТТГ). При ВГ чаще встречаются врожденные аномалии (7-20%) в общей популяции (3,2%) дефекты включают в себя врожденные пороки сердца, врожденный вывих бедра, расщелину неба, синдром Дауна, трисомию 18 и другие дисморфные синдромы.

Клинические симптомы, в большинстве случаев, не помогают в ранней диагностике ВГ. Только в 5% случаев ВГ может быть сразу заподозрен у новорожденных на основании данных клинической картины.

Шкала клинического скрининга ВГ у новорожденных (в баллах)

пупочная грыжа – 2

отечное лицо – 2

запоры – 2

женский пол – 2

бледность и гипотермия кожи – 1

макроглоссия – 1

мышечная гипотония – 1

желтуха более 3 недель – 1

шелушение и сухость кожи – 1

беременность более 40 недель – 1

масса тела при рождении более 3,5 кг – 1

признаки суммируются и при сумме более 5 баллов случай подозрителен на врожденный гипотироз.

До введения скрининговых программ, считалось, что заболеваемость ВГ составляет 1 случай на 5000 - 10000 родов.

При скрининге на ВГ в периоде новорожденности заболеваемость составляет 1 случай на 3500 - 4000 родов.

Уровень интеллекта у детей с ВГ

D.W. Smith et al. 1970 год	Заместительная гормональная терапия начата до 7 месячного возраста	IQ выше 90 у 45,4 %
	Заместительная гормональная терапия начата после 7 месячного возраста	IQ выше 90 у 6,8 % пациентов

А.Н. Klein et al 1972 год	Заместительная гормональная терапия начата до 3 месячного возраста	IQ выше 90 у 85%
	Заместительная гормональная терапия начата после 3 месячного возраста	IQ выше 90 у 45% пациентов

Определение этиологии ВГ в неонатальном периоде не является первоочередной задачей в силу urgentной необходимости проведения заместительной терапии, которая позволит сохранить приемлемый IQ. Дифференциальную диагностику причин врожденного гипотироза проводят в возрасте 2 - 3 лет, когда необходимые исследования можно безбоязненно проводить после 1 - 2 месячной отмены заместительной терапии.

13. Диагностические критерии:

Скрининг на врожденный гипотироз. Оптимальное время забора крови с целью скрининга ВГ 3 - 5 день жизни верхняя границы нормы для ТТГ 20 - 25 мЕд/л. Уровень Т4 84 – 165 нмоль/л.

13.1. Жалобы и анамнез: В тех случаях, когда уровень ТТГ, взятого в роддоме, превышает 50 мк/Ед мл, требуется повторное исследование ТТГ и тироксина в крови в этом образце, но параллельно в поликлинике следует взять кровь из вены для определения тех же самых гормонов. Тиреоидные препараты таким детям назначаются до получения повторных результатов.

Аналогичная тактика повторных исследований ТТГ и тироксина, а также назначения тиреоидных препаратов, применяется при обнаружении уровня ТТГ выше 100 мк/Ед мл, который типичен для врожденного гипотироза.

13.2. Физикальное обследование: в практике врача чаще встречается умеренное повышение ТТГ у новорожденных, которое исчезает через несколько недель.

13.3. Лабораторное исследование: состояние тиреоидного статуса обозначают как транзиторный гипотироз. Причиной временного повышения ТТГ является незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, связанная с неблагоприятным течением беременности и родов.

13.4. Инструментальное исследование: Это внутриутробная инфекция, гипотрофия, недоношенность, дефицит йода у матери и т. д. В ответ на низкие показатели тироксина повышается уровень ТТГ, обычно не превышающий 50 мк/Ед мл. В большинстве случаев эти дети в лечении не нуждаются, т. к. через 2–3 нед показатели ТТГ нормализуются.

13.5. показания для консультации специалистов: Определение уровня ТТГ дает объективную информацию о гормонопродуцирующей функции щитовидной

железы. При гипотиреозе уровень ТТГ повышается, а концентрация Т4 и Т3 снижается.

Низкий уровень ТТГ при гипотиреозе свидетельствует о нарушении в гипофизе или гипоталамусе и исключает нарушение функции щитовидной железы.

13.6. дифференциальный диагноз: у некоторых больных с вторичным гипотиреозом уровень ТТГ в крови находится в пределах нормы либо парадоксально повышен, что связывают с секрецией иммунореактивного, но биологически неактивного ТТГ.

14. Цели лечения: устранение расстройств обмена веществ и компенсация недостаточности щитовидной железы, достижение эутиреоидного состояния, нормальное физическое и нервно-психическое развитие ребенка

15. Тактика лечения гипотиреоза: пожизненная заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Необходим подбор индивидуальной адекватной дозы препаратов для каждого ребёнка: на первом этапе лечения — с целью достижения эутиреоидного («равновесного») состояния, а на втором — обеспечение сохранения компенсации заболевания

15.1. немедикаментозное лечение – грудное вскармливание

15.2. медикаментозное лечение должно быть начато, как только установлен диагноз при выборе препарата для заместительной терапии предпочтение следует отдавать левотироксину (L-T4) доза L-T4 10 - 15 мкг на килограмм массы тела в день нормализация уровня Т4 в крови должна произойти оптимально в течение 2 недель при наличии осложнения (миокардит, перикардит, запоры, анемия) – лечение по протоколу осложнений.

15.3. другие виды лечения: нет

15.4. хирургическое вмешательство

15.5. профилактические мероприятия – своевременная диагностика

15.6. динамическое наблюдение на амбулаторном этапе – антропометрия, контроль ТТГ 1 раз в 3 мес, осмотр невролога 1 раз в год, рентгенография кисти с захватом ЛЗС – 1 раз в год).

16. Индикаторы эффективности лечения: соответствующее возрасту физическое, нервно-психическое, половое развитие.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

17. Список разработчиков протокола:

1. Абдухасова Г.К. – старший ординатор-эндокринолог АО «ННЦМД»

18. Рецензенты: Шугаитова К.М. Детский эндокринолог в Национальном Научном Центре материнства и детства

19. Указание условий пересмотра протокола: каждые 5-лет.

20. Список использованной литературы Дельберт А. Фишер (Delbert A. Fisher, M.D.), Сан Хуан Капистрано, Калифорния, США Врожденный гипотиреоз //Тиронет № 4, 2002 год

Smith D.W., Blizzard R.M., Wilkins L. The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood. // Pediatrics – 1957 – Vol. 19. – P. 1011 – 1022.

Klein A.H., Meltzer S., Kenney F.H. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before 3 months. // J Pediatr – 1972 – Vol. 89. – P. 912–915.

Curling T.B. Two cases of absence of the thyroid body and symmetrical swelling of fat tissue at sides of neck with defective cerebral development. // Med Chirurg Tr – 1850 – Vol. 33. – P. 303 – 306.

Smith D.W., Blizzard R.M., Wilkins L. The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood. // Pediatrics – 1957 – Vol. 19. – P. 1011 – 1022.

Klein A.H., Meltzer S., Kenney F.H. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before 3 months. // J Pediatr – 1972 – Vol. 89. – P. 912–915.

Fisher D.A., Odell W.D., Hobel C., Garza R. Thyroid function in the term fetus. // Pediatrics – 1969 – Vol. 44. – P. 526 – 535.

Fisher D.A., Hobel C.J., Garza R., Pierce C. Thyroid function in the preterm fetus. // Pediatrics – 1970 – Vol. 46. – P. 208 – 216.

Dussault J.H., Hobel C.J., Fisher D.A.. Maternal and fetal thyroxine secretion during pregnancy in the sheep. // Endocrinology – 1971 – Vol. 88. – P. 47–51.

Fisher D.A., Dussault J.H., Erenberg A., Lam R.W. Thyroxine and triiodothyronine metabolism in maternal and fetal sheep. // Pediatr Res – 1972 – Vol. 6. – P. 894 – 899.

Fisher D.A., Dussault J.H., Sack J., Chopra I.J. Ontogenesis of hypothalamic–pituitary thyroid function and metabolism in man, sheep, and rat. // Rec Prog Horm Res – 1977 – Vol. 33. – P. 59 – 116.

Fisher D.A., Oddie T.H. Neonatal thyroidal hyperactivity: A response to cooling. // Am J Dis Child – 1964 – Vol. 107. – P. 574 – 581.

Fisher D.A., Odell W.D. Acute release of thyrotropin in the newborn. // J Clin Invest – 1969 – Vol. 48. – P. 1670 – 1677.

Erenberg A., Phelps D., Lam R., Fisher D.A. Total and free thyroid hormone concentrations in the neonatal period. // Pediatrics – 1974 – Vol. 53. – P. 211–216.

Fisher D.A., Sack J. Thyroid function in the neonate and possible approaches to newborn screening for hypothyroidism. In Fisher D.A., Burrow G.N. Eds., Perinatal thyroid physiology and disease - Raven Press, New York, 1975. – P. 197–209.

Dussault J.H., Laberge C. Dosage de la thyroxine (T4) par methode de depistage de l'hypothyroidie neonatale. // Union Med Can – 1973 – Vol. 102. – P. 2062–2064.

Klein A.H., Agustin A.V., Foley T.P. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. // Lancet – 1974 – Vol. 2. – P. 77–79.

Walfish P.G. Screening for neonatal hypothyroidism using cord serum T4 measurements: comparisons to neonatal capillary dried blood thyroxine screening methods, in Fisher D.A., Burrow G.N. Perinatal thyroid physiology and disease. - Raven Press, New York, 1975. - P. 263-269.

Winkler M., Camus M., Delange F. Screening for congenital hypothyroidism. // Proc European Society Pediatr Endocrinol - 1974 - P. 31.

Dussault J.H., Coulombe P., Laberge C., Letarte J., Guyda H., Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. // J Pediatr - 1975. - Vol. 86. - P. 670 - 674.

Dussault J.H., Parlow A., Letarte J., Guyda H., Laberge C. TSH measurements from blood spots on filter paper: A confirmatory screening test for congenital hypothyroidism. // J Pediatr - 1976 - Vol. 89. - P. 550-552.

Larsen P.R., Mecker A., Parlow A.F. Immunoassay of human TSH using dried blood samples. // J Clin Endocrinol Metab - 1976 - Vol. 42 - P. 987 - 990.

Fisher D.A., Dussault J.H., Foley T.P., Klein A.H., La Franchi S., Larsen P.R., Mitchell M.L., Murphey W.H., Walfish P.G. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. // J Pediatr - 1979 - Vol. 94. - P. 700 - 705.

Delange F., Beckers C., Hofer R., Konig M.P., Monaco F., Varrone S. Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. In Neonatal Thyroid Screening, Burrow G.N., Dussault J.H., Eds. - Raven Press, New York, 1980. - P. 107-131.

Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: Results and perspective. // Horm Res - 1997 - Vol. 48. - P. 51 - 61.

La Franchi S. Congenital hypothyroidism: Etiologies, diagnosis and management. // Thyroid - 1999 - Vol. 7. - P. 735-740.

Fisher D.A. Disorders of the thyroid in the newborn and infant, in Sperling M.A., Ed. Pediatric Endocrinology. - WB Saunders, 2002 (in press).

Derksen-Lubson G., Verkerk P.H. Neuropsychological development in early treated congenital hypothyroidism: Analysis of literature data. // Pediatric Res - 1996 - Vol. 39. - P. 561 - 566.

Salerno M., Militerni R., Bravaccio C., Micillo M., Capalbo D., DiMaio S., Tenore A. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. // Thyroid - 2002 - Vol. 12. - P. 45-52.

Bongers-Schokking J.J., Koot H.M., Wiersma D., Verkerk P.H., De Muinck-Schrama S. Influence of timing and dose of thyroid replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. // J Pediatr - 2000 - Vol. 136 - P. 292 - 297.

Connelly J.F., Rickards A.L., Coakley J.C., Price G.J., Francis I., Mathur K.S., Wolfe R. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997, Part 2 Treatment progress and outcome. // J Pediatr Endocrinol Metab - 2001 - Vol. 14. - P. 1611-1634.

Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. // Thyroid - 1999 - Vol. 9. - P. 79 - 84.

Castanet M., Polak M. Bonaiti-Pellie, Lyonnet S., Chernichow P., Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. // *J Clin Endocrinol Metab* – 2001 – Vol. 86. – P. 2009 – 2014.

Macchia P.E., De Felice M., Di Lauro R. Molecular genetics of congenital hypothyroidism. // *Curr Opin Gen Devel* – 1999 – Vol. 9. – P. 289 – 294.

Oakley G.A., Muir T., Ray M., Girdwood R., Kennedy R., Donaldson M. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. // *J Pediatr* – 1998 – Vol. 132. – P. 726 – 730.

Harada S., Ichihara N., Fujieda K., Okuna A. Down syndrome with thyroid dysfunction detected by neonatal screening for congenital hypothyroidism. // *Clin Pediatr Endocrinol* – 1995 – Vol. 4. – P. 115–122.

Weber G., Vigone M.C., Rapa A., Bona G., Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. // *Arch Dis Child – Fetal Neonatal Ed.* – 1998 - Vol. 79. – F. 70–72.

Brown R., Bellisario R., Botero D., Fournier L., Abrams C.A., Cowger M.L., David R., Fort P., Richman R.A. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor blocking antibodies in over one million babies. // *J Clin Endocrinol Metab* – 1996 – Vol. 81. – P. 1147 – 1151.

Tyfield L.A., Abusrewil S., Jones S.R., Savage D. Persistent hyperthyrotropinemia since the neonatal period in clinically euthyroid children. // *Eur J Pediatr* – 1991 – Vol. 150. – P. 308 – 309.

Nose O., Miyai K., Yabuuchi H., Harada T. Transient infantile hyperthyrotropinemia. // *Arch Dis Childh* – 1989 – Vol. 64. – P. 177–182.

Fisher D.A. Thyroid disorders, in Rimoin D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E., Korf B.R., Eds., *Principles and Practice of Medical Genetics*. - Churchill Livingstone, London, 4th Ed, 2002. – P. 2183–2202.

Bakker B., Bikker H., Vulsma T., De Randamic J., Wiedijk B.M., De Vijlder J. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update) // *J Clin Endocrinol Metab* – 2000 – Vol. 85. – P. 3708 – 3712.

Bidart J.M., Mian C., Lazar V., Russo D., Filetti S., Caillou B., Schlumberger M. Expression of Pendrin and the Pendred syndrome (PDS) gene in human thyroid tissues. // *J Clin Endocrinol Metab* – 2000 – Vol. 85. – P. 2028–2033.

Corvilain B., Van Sande J., Dumont J.E., Vassart G. Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. // *Clin Endocrinology* – 2001 – Vol. 55. – P. 143–158.

Roessler E., Belloni E., Gandenz K., Jay P., Berta P. Mutations in the human sonic hedgehog gene cause holoprosencephaly. // *Nature Genetics* – 1996 – Vol. 14. – P. 357–360.

Wallis D.E., Roessler E., Hehr U., Nanni L., Wiltshire T., Richieri-Costa A., Gillessen-Kaesbach G., Zackai E.H., Rommens J., Muenke M. Mutations in the homeodomain of the human SIX-3 gene cause holoprosencephaly. // *Nature Genetics* – 1999 – Vol. 22. – P. 196 – 198.

Brown S.A., Warburton D., Brown L.Y., Chih-yu Y., Roeder E.R., Stengel-Rutkowski S., Hennekam R., Muenke M. Holoprosencephaly due to mutation in ZIC-2, a homologue of drosophila odd paired. // *Nature Genetics* – 1998 – Vol. 20. – P. 180–183.

Dattani M.T., Martinez-Barbera J.P., Thomas P.Q., Brickman J.M., Gupta R., Krauss S., Wales J., Hindmarsh P.C., Beddington R., Robinson I. HESX-1: a novel homeobox gene implicated in septo-optic dysplasia. // *Horm Res* – 1998 – Vol. 50 (suppl 3), Abstr 06.

Lanctot C., Gauthier Y., Drouin J. Pituitary homeobox (Ptx-1) is differentially expressed during pituitary development. // *Endocrinology* – 1999 – Vol. 140 – P. 1416–1422.

Fisher D.A., Brown R.S. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood In Braverman L.E., Utiger R.D. Eds., *The thyroid: A fundamental and clinical text.* - Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 8th Ed., 2000. – P. 959 – 972.

Pohlenz J., Dumitrescu A., Aumann U., Koch G., Malchior R., Prawitt D., Refetoff S. Congenital secondary hypothyroidism caused by exon skipping due to a homozygous donor splice site mutation in the TSH subunit gene. // *J Clin Endocrinol Metab* – 2002 – Vol. 87. – P. 336–339.

Fisher D.A. Management of congenital hypothyroidism. // *J Clin Endocrinol Metab* – 1991 – Vol. 72. – P. 523 – 529.

Calvo R., Obregon M.J., Ruiz de Ono C., Escobar Del Rey F., Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism as studied in rats: crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3' triiodothyronine in the protection of the fetal brain. // *J Clin Invest* – 1990 – Vol. 86. – P. 889 – 899.

Fisher D. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism (Letter). // *J Pediatrics* – 2000 – Vol. 126 – P. 273–274.