

# УРОДЖЕНИЙ ГІПОТИРЕОЗ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

О.В. Большова, В.А. Музь, І.Ю. Шевченко, О.Я. Самсон

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, Київ

**Ключові слова:** уроджений гіпотиреоз, діти, лікування.

Гіпотиреоз — клінічний синдром, зумовлений стійким дефіцитом тиреоїдних гормонів в організмі. Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) мають значне поширення. Уроджений гіпотиреоз (УГ) належить до числа доволі поширених і найтяжчих захворювань ЩЗ, що спостерігаються в педіатричній ендокринології. Середня частота УГ — 1 на 3—10 тис. новонароджених. Є дані про відмінність між расами за частотою виникнення УГ. Так, у США частота випадків УГ серед американської популяції вища, ніж серед африканської. У Росії щорічно народжується близько 800 дітей з УГ. Як зазначають багато з авторів, частіше на УГ хворіють дівчатка [7, 15, 16, 19, 49].

Внаслідок незначних клінічних виявів у перші місяці життя ця хвороба нерідко своєчасно не діагностується, а спричинені нею порушення, насамперед розумового розвитку, є найчастіше необоротними. Уроджений гіпотиреоз є однією з основних причин кретинізму, тобто необоротних змін у нервовій і кістковій системі та затримки росту дитини. Своєчасно розпочате лікування відновлює стан нервової системи.

В Україні скринінг УГ проводиться епізодично і не повсюди. Ось чому ця проблема залишається актуальною і потребує подальшого вивчення, попри її доволі широке висвітлення в літературі.

## Етіологія і патогенез

Уроджений гіпотиреоз — синдром функціональної недостатності ЩЗ або зниження біологічного ефекту тиреоїдних гормонів на рівні тканин, що формується внаслідок різних причин під час внутрішньоутробного розвитку і виявляється після народження. Ці патологічні стани можуть бути зумовлені дисембріогенезом або дисгормоногенезом. УГ є гетерогенним синдромом і в його етіопатогенезі беруть участь багато різних механізмів. Гіпотиреоз може бути як постійним, так і транзиторним.

### Постійний гіпотиреоз:

- первинний гіпотиреоз (пов'язаний з тиреоїдною патологією);

- тиреоїдний дисгенез: аплазія, ектопія, гіпоплазія ЩЗ;  
- уроджені порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів, пов'язані з екстратиреоїдними аномаліями;  
- гіпоталамо-гіпофізарні порушення;  
- периферична резистентність до тиреоїдних гормонів.

### Транзиторний гіпотиреоз виникає внаслідок:

- прийому йоду вагітною матір'ю;  
- прийому антигіпотиреоїдних препаратів вагітною матір'ю;  
- проникнення крізь плаценту материнських антитіл, які блокують рецептори тиреотропного гормону у плода при автоімунному тиреоїдиті;  
- недоношеності дитини;  
- дефіциту йоду.

Найчастішими причинами розвитку постійного УГ є дисгенез (80—85%), дисгормоногенез (10—15%), гіпоталамо-гіпофізарні порушення (< 5%) ЩЗ тощо. Етіологія тиреоїдного дисгенезу залишається невідомою. Наявність генетичного дефекту підтверджують такі чинники, як переважання жіночої статі над чоловічою серед дітей з УГ, наявність інших тиреоїдних порушень у родині хворого на УГ, поширеність серед близнят і близьких родичів, зв'язок між УГ та високою частотою появи HLA типів Aw24 або Bw44 і низька поширеність УГ серед новонароджених негроїдної раси. Цей дефект не вдалося точно ідентифікувати, за винятком випадків уроджених дефектів біосинтезу тиреоїдних гормонів, які є автосомно-рецесивними порушеннями, і мутацій на рівні рецептора ТТГ. У літературі описано молекулярні дефекти, за яких розвиток УГ супроводжується іншими уродженими потворствами, такими як PAX8-гіпоплазія, ектопія ЩЗ, агнезія або гіпоплазія нирок, аномалії розвитку легенів і мозку тощо [37, 44, 48, 49].

Гормональні порушення за різних форм УГ відрізняються за ступенем тяжкості. Найглибший ступінь тиреоїдної недостатності спостерігається в разі дисембріогенезу ЩЗ, а саме — при її аплазії і дистопії, а також за таких варіантів дисгормоногенезу, як дефект синтезу тиреоїдного гормону.

Найменш тяжкі гормональні порушення фіксуються в разі дефектів тиреопероксидази і синтезу аномального тиреоїдного гормону [38, 46].

В етіології транзиторного порушення функції ЩЗ велике значення має кількість споживання йоду. Дефіцит йоду є найчастішою причиною УГ і розумової відсталості, що уражує від 800 млн до 1 блн осіб, попри заходи, вжиті ВООЗ. Розумова відсталість — це діагноз, але є ще інший, важливий показник — коефіцієнт інтелекту (IQ). За даними російських дослідників, понад 2/3 дітей, які мешкають у йододефіцитних регіонах, мають відхилення за показниками інтелектуального розвитку. Вони погано засвоюють шкільну програму. Увага, навіть у здібних дітей, знижена на 56%, сприйняття інформації — на 30%, темп розумової діяльності — на 20% порівняно з нормою. У регіонах з вираженим, помірним і навіть легким йодним дефіцитом коефіцієнт IQ на 10—15% менший, ніж у місцевостях з достатнім вмістом йоду. Встановлено, що навіть за легкого йодного дефіциту, тобто коли поширеність ендемічного зоба у школярів менша 20%, IQ знижений на 10%; на територіях, де не проводять йодної профілактики, кожне наступне покоління має показник IQ на 10—15 пунктів нижчий від попереднього [18, 42].

Відомо, що йодний дефіцит спричинює зоб у 655 млн людей. Затримку психічного розвитку різного ступеня виявлено у 43 млн осіб, з них у 11 млн наявний кретинізм. Щорічно у 100 тис. новонароджених діагностують кретинізм, причиною якого є йодний дефіцит [18, 45].

Пренатальний дефіцит йоду зумовлює високу частоту неонатальної гіпертиреотропіємії. На розвиток і функцію ЩЗ несприятливо впливає також надлишок йоду, який може надходити до організму дитини з молоком матері. Фетальна ЩЗ чутлива навіть до гострого йодного перевантаження, спричиненого використанням йодовмісних антисептиків під час пологів. Надлишок йоду інгібує синтез і секрецію тиреоїдних гормонів (ефект Вольф—Чайкофа). Цей ефект транзиторний — зріла ЩЗ відновлює свою функцію через 48 год, а у деяких новонароджених і у недоношених період відновлення значно подовжений. Особливо чутливі до надлишку йоду новонароджені у регіонах з йодним дефіцитом. Провідну роль у розвитку гіпофункції ЩЗ у дітей відіграють також чинники, не пов'язані із забезпеченням плода і новонародженого йодом, зокрема вплив малих доз іонізуючої радіації, а також інші зобогенні чинники. Помічено, що у районах з радіаційним забрудненням середня концентрація ТТГ у крові новонароджених вірогідно вища, ніж у дітей із «чистою» місцевості [9].

Тиреоїдні гормони на етапі внутрішньоутробного розвитку є важливими регуляторами формування і дозрівання головного мозку плода. У I триместрі вагітності повноцінне анатомо-морфологічне закладання ЦНС забезпечують гормони материнської щитоподібної залози, а наступний фетальний розвиток тканини мозку і мієлінізація компонентів міжнейрональних зв'язків залежить від актив-

ності щитоподібної залози плода. Важливу роль у цих процесах відіграє достатнє забезпечення організму фізіологічними дозами йоду. Терміни диференціювання головного мозку чітко обмежені, тому навіть короткий період тиреоїдної недостатності негативно впливає на розвиток центральної нервової системи (ЦНС), призводячи до змін у нервово-психічній сфері [8].

Крім впливу на закладання і розвиток нервової системи тиреоїдні гормони відіграють також важливу роль у регуляції гомеостазу в період новонародження, різнобічно впливають на процеси метаболізму, забезпечують тривалу адаптацію до конкретних умов існування. Не менш важливою дією тиреоїдних гормонів у дитячому віці є їх анаболічний ефект. Йодотироніни регулюють не так лінійний ріст, як процеси диференціювання тканин [3, 11].

Розвиток і становлення функції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи плода залежать від ендокринного статусу матері, особливо у строки до 12 тижнів гестації — до початку функціонування щитоподібної залози плода. Функціональна активність щитоподібної залози плода має хвилеподібний характер. На 18—24-му тижні гестації вона знижена, на 24—26-му — підвищена, на 15—17-му і 27—32-му тижні спостерігається максимальне напруження залози, на 33—35-му тижні вона активна, але менше, ніж на 27—32-му, а на 36—40-му тижні помітні ознаки її гіпофункції.

Основним гормоном, який синтезується на ранніх стадіях розвитку плода, є  $T_4$  і його рівень поступово підвищується. Рівень  $T_3$  упродовж усього періоду гестації перебуває у межах, характерних для гіпотиреоїдного стану. Тиреотропін починає синтезуватися з 10—12-го тижня гестації, його концентрація вже до 14-го тижня досягає рівня, властивого плоду при народженні.

До 11—12-го тижня вагітності починає працювати механізм зворотного зв'язку між ТТГ і вільним  $T_4$ . При народженні і у перші 30 хв після пологів у новонароджених унаслідок фізіологічного стресу спостерігається значне зростання вмісту ТТГ у крові — до 70 мОД/л. До кінця 1—2-ї доби рівень ТТГ падає до початкового (10 мОД/л), а в наступні 3—6 діб життя фіксують поступове зниження концентрації ТТГ у крові і тенденцію до стабілізації його секреції. Якщо високий рівень ТТГ (50—100 мОД/л) зберігається впродовж першого тижня життя, це свідчить про можливий уроджений гіпотиреоз. Вміст вільного  $T_4$  також підвищується у першу добу життя до максимуму, потім знижується на 3-тю добу, після чого впродовж перших 4 тиж поступово наростає. Остаточне співвідношення між гормонами ЩЗ встановлюється до 1,5 місячного віку [12, 30].

Тканина фетальної ЩЗ дуже чутлива до зовнішніх впливів і реагує на найменший шкідливий вплив. Такі патологічні чинники, як пізній токсикоз, соматичні захворювання, профшкідливість, несприятливі екологічні чинники можуть зумовлювати структурні і функціональні порушення у

гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній системі плода і новонародженого. Ступінь цих порушень залежить від тривалості дії пошкоджувального чинника, його інтенсивності і гестаційного віку. Тривалий і хвилеподібний перебіг пошкоджувального чинника, особливо у 12—16, 34 тиж гестації призводить до відставання у диференціюванні паренхіми на 6—12 тиж, гіпоксії фетальної ЩЗ, що спричинює функціональне виснаження органа до 35-го тижня з розростанням сполучної тканини і може зумовити гіпофункцію у постнатальному періоді. Така перинатальна патологія, як перинатальна енцефалопатія, респіраторний дистрес-синдром, кон'югаційна жовтяниця, гіпотрофія, сепсис, запальні захворювання новонароджених, стігми дисембріогенезу, вроджені вади розвитку, недоношеність, може зумовити вірогідно вищий рівень ТТГ у перші тижні життя, хоча і значно меншою мірою, ніж при уродженому гіпотиреозі [26].

### Транзиторний гіпотиреоз

Нетривале порушення адаптації гіпофізарно-тиреоїдної системи у новонароджених у постнатальний період, що виявляється клінічними і біохімічними ознаками гіпотиреоїдного стану, розглядається як неонатальний транзиторний гіпотиреоз. Транзиторне підвищення рівня ТТГ за нормальної концентрації  $T_4$  є порушенням, яке часто спостерігається у новонароджених у країнах з помірно йодною недостатністю. Наприклад, за даними бельгійських вчених, у 3 із 4 новонароджених в країні спостерігають подібні порушення [6]. Доведено, що неонатальний транзиторний скринінг є чутливим індексом наявності зобогенної субстанції у навколишньому середовищі і може бути використаним як засіб моніторингу для оцінки впливу йодної недостатності на популяційному рівні [10].

Клінічні симптоми транзиторного гіпотиреозу неспецифічні: в'ялість, мармуровість, пастозність шкірних покривів, поганий апетит, зригування, схильність до закріпів, тривала жовтяниця, м'язова гіпотонія, анемія. За гормонального дослідження виявляють зниження  $T_4$  і/або  $T_3$ . Підвищення рівня ТТГ спостерігається не завжди, і воно не таке значне, як у разі УГ. При цьому рівні  $T_4$  і ТТГ у пуповинній крові нормальні. Обстеження рекомендується проводити не раніше 5-ї доби життя у доношених і 7—14-ї доби у недоношених дітей. Поширення транзиторного гіпотиреозу у новонароджених коливається від 1 до 14%. У недоношених він виявляється у 4 рази частіше, ніж у доношених дітей [12]. У разі тяжкої йодної недостатності у 10% новонароджених розвивається тяжкий транзиторний гіпотиреоз. Якщо цей стан зберігається більш тривалий час, то це може призвести до розвитку розгорнутої клінічної картини мікседематозного ендемічного кретинізму.

Легкий ступінь йодної недостатності, що відмічається в Україні, часто супроводжується розвитком транзиторного гіпотиреозу у новонароджених, ризик розвитку якого підвищується із збільшенням ступеня недоношеності дитини.

Встановлено, що перенесений у неонатальному періоді транзиторний гіпотиреоз несприятливо впливає на наступний фізичний, нервово-психічний, мовний розвиток дітей і стан їх здоров'я на 1-му році життя і у шкільному віці. У більшості новонароджених функція ЩЗ відновлюється до кінця 1-го місяця життя. Останнім часом у літературі широко обговорюється питання доцільності лікування транзиторних порушень тиреоїдними гормонами. Враховуючи останні дані щодо підвищення ризику розвитку церебрального паралічу, зменшення показників розумового розвитку, порушення уваги, ментальних розладів більшість учених схиляється до думки про доцільність призначення короткочасної терапії тиреоїдними препаратами [13]. Підставою для призначення тиреоїдних препаратів новонародженим з транзиторною гіпофункцією ЩЗ пропонують вважати індивідуальний несприятливий прогноз щодо наступного нервово-психічного розвитку. Нині в усіх випадках транзиторного гіпотиреозу за наявності клінічних симптомів і підвищення рівня ТТГ понад 20 мОД/л, зниження рівня загального  $T_3$  менше 1 нмоль/л, загального  $T_4$  менше 84 нмоль/л пропонується проводити лікування тиреоїдними гормонами від кількох тижнів до 3 років [43].

### Клініка

Клінічні вияви гіпотиреозу і вираженість симптомів залежать від строків виникнення хвороби, рівня ураження і ступеня недостатності тиреоїдних гормонів. У період новонародженості вони неспецифічні або відсутні, що зумовлено нормальним рівнем материнських гормонів, нормальним  $T_3$  на тлі зниженого  $T_4$ . Унаслідок аплазії або гіоплазії ЩЗ явні симптоми можна визначити вже на першому тижні життя. Гіпотиреоз унаслідок помірної гіоплазії, ектопії ЩЗ або дисгормоногенезу клінічно може виявлятися після 2—6-річного віку. Вторинний і третинний гіпотиреоз характеризуються менш виразною картиною і мають не такий тяжкий перебіг, як первинний. У клінічній картині УГ переважають такі синдроми: обмінно-гіпотермічний, мікседематозний набряк, синдром ураження серцево-судинної системи, синдром ураження шлунково-кишкового тракту, анемічний синдром, синдром ектодермальних порушень [14].

Клінічні вияви гіпотиреозу мають свої особливості залежно від віку дитини. Так, у новонароджених спостерігається синдром пригнічення ЦНС, рідкісний плач, в'яле ссання, пізні відходження меконію, бліда, суха з «мармуровістю» шкіра, часто персистуюча жовтяниця, дитина погано зберігає (утримує) тепло, обличчя пастозне, напіввідкритий рот з широким язиком, гіпотонія м'язів, пуповинна грижа, відкрите заднє тім'ячко. ЕКГ і біохімічний аналіз крові — без патологічних змін, спостерігається нормохромна, нормоцитарна анемія, фізичний розвиток середній. У немовлят грудного і раннього віку в разі нелікованого гіпотиреозу до зазначених вище ознак додається затримка росту, диспропорційна будова тіла, погане збіль-

шення маси, затримка психічного розвитку, пірамідні симптоми, косоокість, закрепи, пізні прорізання зубів, ламке, тьмяне волосся, хриплий низький голос, зміни з боку серцево-судинної системи: брадикардія, розширення меж серця, зниження артеріального тиску. Після 3-місячного віку появляється затримка кісткового віку [50].

Викликає цікавість перебіг періоду пубертатного дозрівання у дітей з первинним УГ. Виділяють 3 варіанти перебігу пубертатного періоду: нормальний статевий розвиток (у 52% дітей з гіпотиреозом), затримка статевого розвитку (приблизно у 27%), передчасне статеве дозрівання, описане в літературі як синдром Van Wyk—Grumbach (приблизно у 21% випадків). Нормалізувати перебіг пубертату можна, застосувавши адекватну замісну терапію тиреоїдними препаратами [1]. За даними D.A. Fisher, у новонароджених з УГ з нормальними показниками неврологічного тестування часто виявляють легкі порушення у специфічних відділах мозку, з наступним розвитком координаційних і рухових порушень. Ступінь тяжкості цих порушень корелює з рівнем  $T_4$  у сироватці крові і затримкою дозрівання кісткової тканини до часу постановки діагнозу. Ці зміни можуть призвести до порушення соціальної і шкільної адаптації [30]. Останніми роками з'явилися дані про те, що прогноз інтелектуального розвитку дитини з УГ залежить не тільки від строків початку терапії, а й від інших причин: тяжкості пренатального дефіциту тиреоїдних гормонів, адекватності терапії, що проводиться, інших пренатальних чинників (патології вагітності і пологів, спадковості, виховання). Згідно з результатами досліджень російських учених, у дітей з УГ, лікування яких розпочато із запізненням, може спостерігатися нормальний рівень інтелектуального розвитку, що свідчить про участь у дозріванні ЦНС інших чинників і ступеня тяжкості гіпотиреозу [16, 35, 40].

### Діагностика

У більшості випадків уроджений гіпотиреоз має перехідний перебіг з тривалістю від кількох днів до кількох місяців. Діагностують його за рівнем у крові ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$  та клінічними ознаками, але клінічні ознаки і симптоми є ненадійними для діагнозу. Діагноз підтверджують низькі показники  $T_3$  і  $T_4$  та підвищений вміст ТТГ.

Для скринінгу уродженого гіпотиреозу найбільшого поширення набули дослідження рівнів ТТГ і  $T_4$ . Забір крові відбувається шляхом чрезшкірної пункції (найчастіше з п'ятки) на 4—5-ту добу після народження, але не раніше. У недоношених дітей оптимальним строком взяття зразка крові на ТТГ є 7—14-та доба життя. Результати досліджень рівня ТТГ трактуються так: рівень ТТГ < 20 мкОд/мл розцінюють як варіант норми, за рівня ТТГ вищого за це значення всі зразки крові мають бути перевірені повторно. Рівень ТТГ > 50 мкОд/мл дає підстави запідозрити гіпотиреоз, а рівень вище 100 мкОд/мл — з високим ступенем вірогідності вказує на наявність захворювання. Якщо під час

повторного обстеження пацієнтів з рівнем ТТГ 20—50 мкОд/мл рівень ТТГ перевищує 20 мкОд/мл, а рівень загального  $T_4$  менший за 120 нмоль/л, — показано призначення тироксину. За рівня ТТГ > 50 мкОд/мл лікування розпочинають відразу, не чекаючи перевірки результатів, і відмінюють його, якщо результати не підтверджують під час повторного обстеження. У поліклініці необхідно контролює дослідження обох показників через 2 тиж і 1—1,5 міс після початку терапії, що дасть змогу диференціювати дійсний уроджений гіпотиреоз від транзиторного. У дітей з установленим діагнозом «уроджений гіпотиреоз» у віці 1 рік проводять уточнення діагнозу шляхом двотижневої відміни тироксину і дослідження рівнів ТТГ та  $T_4$ . У разі отримання нормальних показників лікування не відновлюють. Усім дітям з уродженим гіпотиреозом для встановлення етіології захворювання необхідно провести УЗД при початковому зображенні ЩЗ, що є безпечнішим, точнішим, чутливішим та інформативнішим методом, ніж сцинтиграфія і/або радіоізотопне сканування (чи I, чи Tc99m) щитоподібної залози, яке дає змогу етіологічно класифікувати УГ [22, 28, 33, 34, 36]. На належну увагу заслуговує нині і кольорова доплерівська ультрасонографія на етапі початкового обстеження, коли є підозра на УГ у разі невиявлення ЩЗ при нормальному розташуванні з допомогою звичайного УЗД [41].

У діагностиці УГ дуже важливою є оцінка ступеня дозрівання кісткової тканини, оскільки, як відомо, затримка диференціювання скелета корелює з тяжкістю гіпотиреозу і є прогностично несприятливою для головного мозку. Зарубіжні вчені як ранній маркер тяжкості УГ використовують рентгенографію колінного суглоба під час народження, за результатами якої виявляють затримку дозрівання дистального епіфіза стегнової кістки на момент постановки діагнозу. Кістковий вік є важливим прогностичним чинником, оскільки неонатальний кістковий вік відображує тяжкість пренатального порушення ЩЗ. З метою діагностики різних клінічних варіантів УГ зарубіжні автори широко використовують сцинтиграфію щитоподібної залози, тоді як у вітчизняній практиці її застосовують тільки при підозрі на ектопію щитоподібної залози. На думку P. Czernichow, сцинтиграфію ЩЗ мають проводити досвідчені лікарі з використанням обладнання, адаптованого до маленьких дітей [26]. Нині в світі розроблено нові неізотопні способи діагностики УГ: молекулярно-біологічний аналіз генів-регуляторів закладки і функції ЩЗ, ультразвукова візуалізація, лабораторні дослідження вмісту тиреоглобуліну — білкового індикатора наявності тиреоїдної тканини та її активності.

Для оцінки тиреоїдного статусу хворих на УГ як під час діагностики, так і під час лабораторного моніторингу хвороби рекомендують використовувати інтегральний тиреоїдний індекс (ІТІ).  $ІТІ = (T_3 \text{ вільний} + T_4 \text{ вільний}) / ТТГ$ . Критичною межею для обов'язкового повторного обстеження має бути рівень ІТІ 20—30 мОд/мл у крові і 40—60 мОд/мл

у сироватці. З метою діагностики рівня ураження в системі гіпоталамус—гіпофіз—щитоподібна залоза, виявлення прихованих форм гіпотиреозу і диференціювання вторинного і третинного гіпотиреозу використовують навантажувальні проби, а саме пробу з тиреоліберином. Показаннями для її проведення є: лабораторний гіпотиреоз, клінічні вияви гіпотиреозу без гормональних порушень, наявність змін у структурі щитоподібної залози за даними УЗД за наявності клініки гіпотиреозу без лабораторного підтвердження діагнозу [4, 20].

### Лікування

Оскільки з багатьох причин щитоподібна залоза дитини, яка має уроджений гіпотиреоз, не виробляє взагалі або виробляє у недостатній кількості тиреоїдні гормони, то лікування може бути тільки замісним, тобто гормонами ЩЗ. У разі, якщо наявність уродженого гіпотиреозу у дитини встановлено, замісну (довічну) терапію гормонами щитоподібної залози слід розпочинати якомога раніше, тобто відразу після підтвердження діагнозу. Від того, як рано розпочато лікування, залежить дуже багато і насамперед розумовий розвиток дитини.

Відповідно до міжнародних рекомендацій (ESPE 2000 р.) оптимальні строки початку замісної терапії у разі УГ — це перші два тижні життя дитини [35]. Крім того є дані, що тироксинзалежна мієлінізація нервових волокон може хвилеподібно продовжуватися після народження дитини до завершення статевого дозрівання. Тому часті періоди декомпенсації можуть несприятливо впливати на розумовий розвиток, навіть при ранньому початку терапії [21].

Згідно з Міжнародним посібником з лабораторної діагностики, під час проведення замісної терапії гіпотиреозу перевагу мають препарати левотироксину (L-T<sub>4</sub>). Оптимальна стартова доза залишається дискусійною [2, 24, 32, 35]. Спочатку рекомендовані дози тироксину становили 5—7 мкг/кг на добу, потім їх змінювали. Для досягнення верхнього нормального показника T<sub>4</sub> у плазмі, а також для нормалізації рівня T<sub>3</sub> у плазмі одні автори вважають достатньою дозу 8—10 мкг/кг на добу, інші — 10—15 мкг/кг на добу, до речі, нині ця доза є рекомендованою дозою в європейських країнах [10, 23, 25, 27].

За даними В.В. Фадєєва і співавторів, замісну терапію тироксином у разі УГ проводять у початковій дозі 25—50 мкг/добу або 8—12 мкг/кг на добу. При перерахунку на площу поверхні тіла доза препарату у новонароджених становить 150—200 мкг/м<sup>2</sup>, у дітей старшого віку 100—150 мкг/м<sup>2</sup> [15].

Таблетки тироксину можна роздавати і приймати з соком чи молоком, але слід пам'ятати, що всі ліки необхідно ковтати. Тироксин слід призначати один раз на день перед сніданком і не назначати з препаратами і сполуками, які перешкоджають або знижують його абсорбцію, такими як заліза сульфат, соєві білки, холестирамін, антациди, які містять у своєму складі гідроокис алюмінію, що може спричинити збільшення його дози [23].

Концентрація T<sub>4</sub> нормалізується у більшості новонароджених протягом одного тижня, а ТТГ — двох тижнів. Ось чому діти, які лікуються, повинні проходити обстеження кожні 2 тижні до нормалізації стану ЩЗ. Наступні дози слід призначати залежно від результатів тестів на функціонування ЩЗ і клінічної картини. На першому році спостереження складають 1—2 міс, на 2—3 році — 2—3 міс. Під час кожного візиту до лікаря слід визначити сироватковий T<sub>4</sub> або вільний T<sub>4</sub> і ТТГ. Такі часті візити дадуть змогу оптимізувати лікування хвороби і полішити її перебіг [17, 31].

Сучасний точно дозований синтетичний препарат «Еутирокс» компанії «Нікомед» (Німеччина) зареєстровано в Україні в 6 дозуваннях: 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг. За структурою «Еутирокс» ідентичний людському тироксину і дає можливість ефективно підтримувати еутиреоїдний стан при прийомі один раз на добу відповідної дози [5, 14]. Слід підкреслити, що «Еутирокс» використовують у 70 країнах світу, він є препаратом тироксину, який найчастіше призначають лікарі в Європі. Ймовірно, це зумовлено найбільшим серед інших аналогічних лікарських засобів діапазоном доз препарату і високою його якістю.

Є.А. Трошкіна та співавтори наводять таблицю доз «Еутироксу» для лікування гіпотиреозу у дітей:

<i>Група дітей</i>	<i>Доза «Еутироксу»</i>
<i>Доношені новонароджені</i>	<i>50 мкг на добу</i>
<i>Недоношені новонароджені</i>	<i>25 мкг на добу</i>
<i>Перші 6 місяців життя</i>	<i>8—10 мкг/кг на добу</i>
<i>Другі 6 місяців життя</i>	<i>6—8 мкг/кг на добу</i>
<i>Починаючи з 2-го року життя</i>	<i>100 мкг / м<sup>2</sup> поверхні тіла на добу</i>

Контроль за лікуванням здійснюють за оцінкою клінічної картини, маси тіла, загального і психічного розвитку, рівня ТТГ і T<sub>4</sub> (на першому році життя — кожні 3 міс). У віці 1 рік доцільно провести уточнення діагнозу на тлі відміни лікування. «Еутирокс» відмінюють на 2—3 тиж і досліджують ТТГ і T<sub>4</sub>. У разі отримання нормальних показників лікування не відновлюють, а аналізи повторюють через 2 тиж, 1 і 6 міс. Ці та інші автори вважають єдиним ефективним методом лікування УГ замісну терапію «Еутироксом» у дозі 10—15 мкг/кг на добу. В подальшому дозу препарату визначають за рівнем ТТГ у крові [14, 18].

Особливою формою транзиторного гіпотиреозу є транзиторний гіпотиреоз новонароджених. На етапі первинного скринінгу на уроджений гіпотиреоз, який проводять усім новонародженим, практично неможливо віддиференціювати діагноз уродженого від транзиторного гіпотиреозу. Тому всім новонародженим за підозри на гіпотиреоз (ТТГ = 50—100 мкОД/мл) необхідно повторити аналіз крові на ТТГ, однак при цьому слід негайно розпочати замісну терапію L-T<sub>4</sub>, не чекаючи на результати повторного аналізу. Якщо під час повторного аналізу ТТГ виявиться нормальним, лікування слід припинити. При підозрі на транзиторний

характер гіпотиреозу (нормальний чи підвищений рівень ТТГ, дані УЗД ЩЗ без відхилень від норми протягом усього періоду спостереження) у віці 1,5—2 років рекомендують тимчасово відмінити тироксин на 1 міс і провести контроль рівня ТТГ і вільного Т<sub>4</sub>. У разі діагностики УГ у дітей старшого віку рекомендують розпочинати терапію з дози 25 мкг/добу з поступовим підвищенням протягом кількох тижнів до повної терапевтичної дози [11, 29].

Пропонують такі дози: 0—6 міс — 8—10 мкг/кг, 6—12 міс — 6—8, 1—5 років — 5—6, 6—12 років — 4—5, старше 12 років — 2—3 мкг/кг [17, 23], або інші замінні дози L-тироксину для дітей: 0—3 міс — 10—14 мкг/кг на добу, 3—6 міс — 8—12, 6—12 міс — 6—8, 1—5 років — 4—5, 6—10 років — 3—4, 11 років і старші — 2—3 мкг/кг на добу [6, 13, 14, 23, 26, 30].

У разі вторинного гіпотиреозу доза тироксину становить 2—2,5 мкг/кг на добу. Дозу левотироксину поступово зменшують з віком, але залишають однаковою на одиницю поверхні тіла — 100 мкг/м<sup>2</sup> на добу. Критерієм адекватності лікування є досягнення рівня Т<sub>4</sub> на верхній межі вікової

норми (130—160 нмоль/л) і ТТГ не більше 5 мкОд/л. Зниження клінічної симптоматики гіпотиреозу починається через тиждень після прийому препарату і наростає на 5—6-ту добу. Збереження затримки росту і кісткового віку за нормального рівня Т<sub>4</sub> відображає недостатній ступінь дотримання батьками рекомендацій лікаря, коли дитина нерегулярно отримує тироксин, за винятком кількох днів до проведення аналізу [50]. Є результати лікування фетального гіпотиреозу. У разі його підтвердження проводиться терапія левотироксином дозою 250—300 мкг у вигляді інтраамніотичної ін'єкції 1 раз на 7—10 днів [23].

Єдиним методом профілактики затримки розумового розвитку у разі УГ є проведення масового скринінгу всіх новонароджених на гіпотиреоз, який вперше було здійснено в Канаді в 1974 р. і вже протягом 30 років проводять у всіх країнах світу. На жаль, в Україні масові обстеження на виявлення УГ нині проводять епізодично.

Таким чином, рання діагностика і терапія УГ, своєчасний лабораторний контроль та вчасно розпочате лікування сприяють збереженню інтелектуального багатства нації.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безлеркина О.Б., Семичева Т.В., Яровая И.С. Синдром Van Wyk-Grumbach у дітей (Обзор литературы с описанием случаев) // Пробл. эндокринологии.— 1994.— Т. 40, № 4.— С. 35—38.
2. Белецкая О.М. Расчет дозировки L-тироксина в начале лечения гипотиреоза по данным фармакокинетического исследования // Эндокринология.— 1996.— Т. 1, № 2.— С. 66—71.
3. Берумкулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы и беременность // Пробл. эндокринологии.— 1998.— Т. 44, № 2.— С. 27—32.
4. Боярська О.Я., Копилова О.В., Афанасьев Д.Є. Методология ранньої доклінічної діагностики гіпотиреозу у дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС: Метод. рекомендації.— К., 2001.— 18 с.
5. Власенко М.В., Паламарчук А.В., Пругиус П.Г. та ін. Протокол діагностики та лікування хворих із вузловою формою зоба: Метод. рекомендації.— Вінниця, 2003.— 71 с.
6. Деланж Ф. Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза: результаты и перспективы // Пробл. эндокринологии.— 2000.— Т. 46, № 1.— С. 37—46.
7. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Османова Э.И. и др. Оценка эффективности и оптимизации службы скрининг-диагностики врожденного гипотиреоза в Москве // Пробл. эндокринологии.— 2000.— Т. 46, № 5.— С. 10—15.
8. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Петрова Л.М. и др. Роль йодного обеспечения в неонатальной адаптации тиреоидной системы // Пробл. эндокринологии.— 2001.— Т. 47, № 3.— С. 10—15.
9. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Федотов В.П., Белослудцева Т.М. Уровень тиреотропного гормона у новорожденных в условиях зубной эндемии и радиационного загрязнения // Пробл. эндокринологии.— 1997.— Т. 43, № 5.— С. 8—12.
10. Коваленко Т.В. Неонатальный транзитный гипотиреоз: прогноз для здоровья и развития детей // Пробл. эндокринологии.— 2001.— Т. 47, № 6.— С. 23—28.
11. Курец Н.И., Черевко А.Н., Логинова И.А. Неонатальный транзитный гипотиреоз // Мед. новости.— 2002.— № 12.— С. 20—26.
12. Набухотний Т.К., Павлюк В.П., Ваколюк Л.М. та ін. Транзитний неонатальний гіпотиреоз у передчасно народжених немовлят // Врачебное дело.— 2000.— № 7—8.— С. 72—74.
13. Скрининг-программа ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей: Метод. рекомендації / Дедов И.И., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. и др.— М., 1996.— 16 с.
14. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдуллахирова Ф.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Метод. рекомендації.— М., 2003.— 25 с.
15. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Метод. рекомендації.— М., 2002.— 16 с.
16. Филимонова Н.А., Шилин Д.Е., Печора О.Л. и др. Интеллектуальное развитие детей с врожденным гипотиреозом // Пробл. эндокринологии.— 2003.— Т. 49, № 4.— С. 26—32.
17. Черевко А.Н. Транзитный гипотиреоз новорожденных: Метод. рекомендації.— Минск, 2001.— 27 с.
18. Шидловський В.О., Дейкало І.М., Шидловський О.В. Йодний дефіцит і йододефіцитні захворювання: Посібник для лікарів.— К., 2004.— 68 с.
19. Шилин Д.Е., Швора Н.М., Пыков М.И. и др. Роль гормонального анализа в нозологической диагностике и в контроле терапии врожденного первичного гипотиреоза // Клини. лаб. диагностика.— 2003.— № 8.— С. 11—16.
20. Adachi M., Asakura Y., Tachibana K. Final height and pubertal growth in Japanese patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening // Acta Paediatr.— 2003.— Vol. 92, N 6.— P. 698—703.

21. Alvarez Gonzalez M.A., Carvajal Martinez F., Perez Geisen C. et al. Prognosis of cognition in congenital hypothyroidism following early treatment. Double effect hypothesis // *Rev. Neurol.*— 2004.— Vol. 38, N 6.— P. 513—517.
22. Bubuteishvili L., Garel C., Czernichow P., Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism // *J. Pediatr.*— 2003.— Vol. 143, N 6.— P. 759—764.
23. Buyukgebiz A. Congenital hypothyroidism: clinical aspects and late consequences // *Pediatr. Endocrinol. Rev.*— 2003.— Vol. 1, Suppl. 2.— P. 185—190.
24. Cassio A., Cacciari E., Cicognani A. et al. Treatment of congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine // *Pediatrics.*— 2003.— Vol. 111, N 5 (Pt. 1).— P. 1055—1060.
25. Chelimsky G., Davis I.D., Kliegman R.M. Neonatal hyponatremia associated with congenital hypothyroidism // *Clin. Pediatrics.*— 1997.— Vol. 36, N 3.— P. 177—179.
26. Czernichow P. Congenital hypothyroidism // *Ann. Nestle.*— 1998.— Vol. 56, N 3.— P. 94—100.
27. Ehrlich R.M. Thyroxine dose for congenital hypothyroidism // *Clin. Pediatrics.*— 1995.— Vol. 34, N 10.— P. 521—522.
28. Eugster E.A., LeMay D., Zerlin J.M., Pescovitz O.H. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism // *J. Pediatr.*— 2004.— Vol. 144, N 5.— P. 643—647.
29. Evans C., Jordan N.J., Owens G. et al. Potent thyrotropin receptor-blocking antibodies: a cause of transient congenital hypothyroidism and delayed thyroid development // *Eur. J. Endocrinol.*— 2004.— Vol. 150, N 3.— P. 265—268.
30. Fisher D. Growth and development of hypothyroid infants. In: Stabler B., Bercu B., eds. *Therapeutic outcome of endocrine disorders.*— Massachusetts: Springer.— 2000.— P. 221—221.
31. Gauchard G.C., Deviterne D., Leheup B., Perrin P.P. Effect of age at thyroid stimulating hormone normalization on postural control in children with congenital hypothyroidism // *Dev. Med. Child Neurol.*— 2004.— Vol. 46, N 2.— P. 107—113.
32. Heyerdahl S., Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: development outcome in relation to levothyroxine treatment variables // *Thyroid.*— 2003.— Vol. 13, N 11.— P. 1029—1038.
33. Kreisner E., Camargo-Neto E., Maia C.R., Gross J.L. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*— 2003.— Vol. 59, N 3.— P. 361—365.
34. Kreisner E., Schermann L., Camargo-Neto E., Gross J.L. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*— 2004.— Vol. 60, N 2.— P. 250—255.
35. Lobo G., Ladron de Guevara D., Arnello F. et al. Tc99m-pertechnetate thyroid scintigraphy in newborns with congenital hypothyroidism // *Rev. Med. Chil.*— 2003.— Vol. 131, N 3.— P. 283—283.
36. Marinovic D., Garel C., Czernichow P., Leger J. Ultrasonographic assessment of the ectopic thyroid tissue in children with congenital hypothyroidism // *Pediatr. Radiol.*— 2004.— Vol. 34, N 2.— P. 109—113.
37. Meeus L., Gilbert B., Rydlewski C. et al. Characterization of a novel loss of function mutation of PAX8 in a familial case of congenital hypothyroidism with in-place, normal-sized thyroid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89, N 9.— P. 4285—4291.
38. Nascimento A.C., Guedes D.R., Santos C.S. et al. Thyroperoxidase gene mutation in congenital goitrous hypothyroidism with total and partial iodide organification deficiency // *Thyroid.*— 2003.— Vol. 13, N 12.— P. 1145—1151.
39. Ng S.M., Wong S.C., Didi M. Head circumference and linear growth during the first 3 years in treated congenital hypothyroidism in relation to aetiology and initial biochemical severity // *Clin. Endocrinol.*— 2004.— Vol. 61, N 1.— P. 155—159.
40. Oerbeck B., Sundet K., Kase B.F., Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults // *Pediatrics.*— 2003.— Vol. 112, N 4.— P. 923—930.
41. Ohnishi H., Sato H., Noda H. et al. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2003.— Vol. 88, N 11.— P. 5145—5149.
42. Ordookhani A., Mirmiran P., Najafi R. et al. Congenital hypothyroidism in Iran // *Indian J. Pediatr.*— 2003.— Vol. 70, N 8.— P. 625—628.
43. Singer P.A., Cooper D.S., Levy E.G. et al. Treatment guidelines of hyperthyroidism and hypothyroidism // *JAMA.*— 1995.— Vol. 273, N 10.— P. 800—812.
44. Taha D., Barbar M., Kanaan H., Williamson Balfe J. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? // *Am. J. Med. Genet.*— 2003.— Vol. 122A, N 3.— P. 269—273.
45. Tylek-Lemanska D., Rybakova M., Kumorowicz-Kopiec M. et al. Iodine deficiency disorders incidence in neonates based on the experience with mass screening for congenital hypothyroidism in southeast Poland in the years 1985—2000 // *J. Endocrinol. Invest.*— 2003.— Vol. 26, N 2 (Suppl.).— P. 32—38.
46. Umeki K., Yamamoto I., Yukizamne S., Kotani T. Congenital hypothyroidism caused by a unique thyroid peroxidase allele containing two mutations, C1708T and C2737T // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 17, N 2.— P. 231—234.
47. Unachak K., Dejkharnon P. Primary congenital hypothyroidism: clinical characteristics and etiological study // *J. Med. Assoc. Thai.*— 2004.— Vol. 87, N 6.— P. 612—617.
48. Van Vliet G., Larroque B., Bubuteishvili L. et al. Sex-specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2003.— Vol. 88, N 5.— P. 2009—2013.
49. Vela-Amieva M., Gamboa-Cardiel S., Perez-Andrade M.E. et al. Epidemiology of congenital hypothyroidism in Mexico // *Salud Publica Mex.*— 2004.— Vol. 46, N 2.— P. 141—148.
50. Wasniewska M., De Luca F., Cassio A. et al. In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first year of life irrespective of other variables related to treatment // *Eur. J. Endocrinol.*— 2003.— Vol. 149, N 1.— P. 1—6.

**ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ:  
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**Е.В. Большова, В.А. Музь, И.Ю. Шевченко, О.Я. Самсон**

В обзоре литературы обобщены данные этиопатогенеза, клиники, диагностики и подходы к лечению врожденного гипотиреоза у детей. Обсуждаются схемы лечения и препараты, используемые в лечении врожденного гипотиреоза.

**CONGENITAL HYPOTHYROIDISM:  
MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS, CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT**

**E.V. Bolshova, V.A. Muz, I.Yu. Shevchenko, O.Ya. Samson**

The literature review summarizes data on etiopathogenesis, clinic, diagnosis and therapeutic approaches to the treatment of congenital hypothyroidism in children. Various schemes and medicinal preparations for congenital hypothyroidism treatment in children are discussed.