

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА НЕ ВЛИЯЕТ НА ФИЗИЧЕСКОЕ И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ



© А.В. Кияев^{1,2*}, М.А. Словак^{1,2}, А.А. Удачина¹, Н.А. Макрецкая³, Л.И. Савельев¹

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

³Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Врожденный субклинический гипотиреоз — состояние, характеризующееся повышением уровня ТТГ на фоне нормальных показателей тиреоидных гормонов, выявленным в результате неонатального скрининга и сохраняющегося в процессе наблюдения. На сегодняшний день остается открытым вопрос влияния данного состояния на физическое и нервно-психическое развитие детей; кроме того, отсутствуют четкие показания для выбора терапевтической тактики и старта заместительной терапии.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние различных терапевтических подходов на нервно-психическое и физическое развитие детей с врожденным субклиническим гипотиреозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен сравнительный анализ показателей тиреоидного профиля, физического и нервно-психического развития среди двух групп детей с врожденным субклиническим гипотиреозом в зависимости от различных терапевтических подходов: динамическое наблюдение на фоне йодной профилактики и заместительная терапия левотиroxином натрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе пациентов, получавших заместительную гормональную терапию, после проведения ретестирования и отмены терапии отмечается статистически значимое снижение показателей ТТГ по сравнению с изначальным, а также сохранение исходно нормального уровня свободного тироксина. Ни у одного из пациентов, включенных в исследование, не диагностировано развитие манифестного гипотиреоза в процессе динамического наблюдения. Между группами детей, находившихся на динамическом наблюдении и получавших заместительную гормональную терапию, не выявлено статистически значимых различий в показателях фактического роста, конечного прогнозируемого роста, индекса массы тела, а также нервно-психического развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Получены первые доказательства отсутствия влияния «повышенного» уровня ТТГ на нервно-психическое и физическое развитие детей с врожденным субклиническим гипотиреозом в процессе динамического наблюдения в течение как минимум первых четырех лет жизни, что, в свою очередь, дает врачу дополнительные аргументы при обсуждении выбора терапевтической тактики при врожденном субклиническом гипотиреозе у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный субклинический гипотиреоз; физическое развитие; нервно-психическое развитие; динамическое наблюдение; дети.

NATURAL COURSE OF THE CONGENITAL SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM DOES NOT AFFECT PHYSICAL AND NEUROPSYCHIATRIC DEVELOPMENT OF CHILDREN

© Alexey V. Kiiayev^{1,2*}, Mariya A. Slovak^{1,2}, Anastasiya A. Udachina¹, Nina A. Makretskaya³, Leonid I. Savelyev¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Regional Child Hospital, Yekaterinburg, Russia

³Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

BACKGROUND: Congenital subclinical hypothyroidism is a condition made when a serum TSH is elevated with circulating thyroid hormone levels within their reference ranges, revealed as a result of neonatal screening. To date, the question of the effect of this condition on the physical and neuropsychic development of children remains open, in addition, there are no clear indications for the choice of therapeutic tactics and the start of substitution therapy.

AIM: To evaluate the impact of therapeutic approaches on the neuropsychiatric and physical development of children with congenital subclinical hypothyroidism.

MATERIALS AND METHODS: A statistical analysis of thyroid profile, physical and neuropsychiatric development indicators was carried out between two groups of patients with congenital subclinical hypothyroidism, depending on the therapy received.

RESULTS: There was a statistically significant decrease in TSH compared with the baseline, as well as maintaining the initially normal level of free thyroxine in the group of patients receiving hormone replacement therapy, after re-testing and discontinuation of therapy. None of the patients included in the study were diagnosed with the development of manifest hypothyroidism during dynamic follow-up. There were no statistically significant differences in height, target height, BMI, neuropsychiatric development between two groups.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



CONCLUSION: The first evidence was obtained of the absence of the effect of «elevated» TSH levels on the neuropsychological and physical development of children with congenital subclinical hypothyroidism during dynamic observation (at least the first 4 years of life), which gives the clinician additional arguments when discussing the choice of therapeutic tactics for congenital subclinical hypothyroidism.

KEYWORDS: congenital subclinical hypothyroidism; physical and neuropsychiatric development; children; dynamic monitoring.

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из наиболее часто встречающихся врожденных, генетически детерминированных заболеваний щитовидной железы (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. Вплоть до 70-х гг., то есть до введения скрининговых программ, считалось, что частота ВГ составляет 1 случай на 5000–10 000 новорожденных, в среднем — 6500 [1]. Диагноз «ВГ» устанавливался всем детям, но в разные сроки жизни (от 1 месяца до первых лет) и исключительно на основании клинической картины, самым драматическим и необратимым проявлением которой являлась задержка физического и нервно-психического развития вплоть до умственной отсталости. С целью максимально раннего выявления ВГ и назначения ЗГТ для сохранения когнитивных функций и предотвращения развития умственной отсталости с 1974 г. по всему миру стал внедряться неонатальный скрининг, основанный на определении уровня ТТГ при помощи РИА в высохших пятнах крови на фильтровальной бумаге [2]. Широкое внедрение скрининга уже в ближайшие годы продемонстрировало поразительные результаты по раннему выявлению детей с ВГ, назначению ЗГТ и предотвращению умственной отсталости. Однако параллельно с феноменальной эффективностью по своевременному выявлению ВГ исследователи всего мира стали отмечать 2–3-кратный рост частоты ВГ, которая увеличилась до 1 случая на 2000–4000 новорожденных в разных странах, в том числе и России [3, 4], что, учитывая генетический характер заболевания, безусловно, требовало объяснения. И в последние годы появился ряд исследований, которые продемонстрировали, что при проведении ретестирования (отмены ЗГТ через 2–3 года терапии) в 45–65,9% случаев ВГ исключался и классифицировался как транзиторный, то есть не требовавший гормональной терапии изначально [5–7]. В качестве предикторов т.н. транзиторного ВГ выделяют: исходно нормальный уровень св.Т₄; неонатальный уровень ТТГ < 30–40 мМЕ/л; более низкие дозы левотироксина натрия на протяжении 2–3 лет терапии до ревизии диагноза [5–7]. Под транзиторным ВГ следует понимать спонтанную нормализацию ТТГ после отмены терапии либо в ее отсутствие. Понятие «врожденный субклинический гипотиреоз» (ВСГ) включает в себя стойкое сохранение повышенного (выше возрастных референтных интервалов) уровня ТТГ при нормальном уровне св.Т₄, синонимом его можно считать термин «врожденная изолированная гипертиреотропинемия». Молекулярно-генетические причины ВСГ выявляются примерно в половине случаев при типично расположенной ЩЖ (дефекты генов *TSHR*, *NIS*, *TPO*, *TG*, *SCL26A4*, *SLC5A5*, *PDS*, *DUOX2/DUOXA2*), но их клиническое значение до конца не определено [4, 7–9].

Влияние повышенного уровня ТТГ на физическое и нервно-психическое развитие среди новорожденных остается неизученным. В доступной литературе нам не удалось найти исследований, в которых бы исходно не назначалась ЗГТ при ВСГ. Таким образом, необходимость назначения левотироксина в группе новорожденных, в частности имеющих исходно нормальный уровень св.Т₄, не ясна и требует детального изучения.

В настоящей работе впервые в Российской Федерации проведена проспективная сравнительная оценка тиреоидного профиля, физического и нервно-психического развития детей с врожденным субклиническим гипотиреозом в зависимости от различных терапевтических подходов, в том числе — без назначения ЗГТ.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние различных терапевтических подходов на нервно-психическое и физическое развитие детей с врожденным субклиническим гипотиреозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГАУЗ СО «Областная детская клиника», г. Екатеринбург.

Время исследования. Период наблюдения: 02.2007 — 12.2022 гг.

Исследуемые популяции:

Группа 1 «динамическое наблюдение, далее — «ДН»: пациенты, которые находились без заместительной терапии левотироксином натрия с момента установления диагноза и получали профилактическую или лечебную дозу калия йодида весь период наблюдения. При первичном обращении к врачу — детскому эндокринологу в день получения результатов утоняющей диагностики (ТТГ и св.Т₄ в сыворотке крови) законные представители детей из этой группы информировались о возможности выбора терапии (левотироксин натрия либо калия йодид) при нормальном уровне свободного тироксина в анализах их ребенка, а также необходимости регулярного динамического наблюдения с частотой не реже 1 раза в 2 месяца в течение первого года жизни, и далее — индивидуально (1 раз в 3–6 месяцев) с целью уточнения причин повышенного уровня ТТГ, выявленного в результате неонатального скрининга. При каждом осмотре ребенка в том числе проводилась оценка нервно-психического развития.

Группа 2 «заместительная гормональная терапия, далее — «ЗГТ»: пациенты, которые получали заместительную терапию левотироксином натрия с момента установления диагноза не менее 1 года.

Критерии включения:

- 1) уровень свободного тироксина (св.Т₄) в сыворотке на этапе уточняющей диагностики выше нижнего предела референсных значений (ПИ лаборатории неонатального скрининга: до 2012 г. «Wallac DELFIA»: 9,8–16,8 пмоль/л; с 2012 г. «bioMerieux; VIDAS»: 10,6–19,4 пмоль/л);
- 2) уровень ТТГ неонатального ре-теста выше 10 мМЕ/л;
- 3) наличие тиреоидной ткани в типичном месте по данным УЗИ шеи;
- 4) период наблюдения не менее 1 года с момента установления диагноза;
- 5) наличие информации об осмотрах детского эндокринолога в медицинской документации с отражением динамики антропометрических показателей и клинико-лабораторных данных с частотой не менее 1 раза в 6 месяцев;
- 6) подписанное законными представителями добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство при первичном приеме врача — детского эндокринолога ГАУЗ СО «ОДКБ».

Критерии исключения:

- 1) отсутствие данных об осмотре детского эндокринолога в медицинской документации более 6 месяцев на дату конечной точки — 4 пациента;
- 2) нормализация уровня ТТГ без заместительной терапии левотироксином натрия на дату конечной точки (исключение диагноза «врожденный гипотиреоз») — 2 пациента.

Критерии прекращения участия в исследовании: развитие манифестного гипотиреоза в группе «ДН» — 0 пациентов.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции: произвольный.

Дизайн исследования: одноцентровое, проспективное, двухвыборочное, сравнительное.

- срок наблюдения пациентов: от 1 до 15 лет;
- график визитов и обследований: первый год жизни — не реже 1 раза в 2 месяца, далее — индивидуально (1 раз в 3–6 месяцев); на каждом визите проводился клинический осмотр с оценкой антропометрических данных, нервно-психического развития, а также определения уровня ТТГ и св.Т₄.

Фрагмент продолжения исследования: в группе 2 «ЗГТ» пациентам, которые получали заместительную терапию левотироксином натрия с момента установления диагноза не менее 1 года, проведена пробная отмена левотироксина натрия и дальнейшее динамическое наблюдение не менее 1 года с целью ревизии диагноза, а также динамики физического и нервно-психического развития и лабораторных параметров (ТТГ и св.Т₄). Группа далее будет определена «ЗГТ отмена».

Описание медицинского вмешательства

Динамическое наблюдение пациентов с субклиническим гипотиреозом без назначения ЗГТ до момента установления причины, вызвавшей повышение уровня ТТГ, может быть рассмотрено в качестве рутинной врачебной практики.

Методы

Для оценки нервно-психического развития использовались два метода, в зависимости от возраста пациентов.

1 метод: нервной системы у детей в возрасте до 5,5 года определялась группа по нервно-психическому развитию (НПР) [10]. НПР — показатель зрелости и нормального развития. Определяется путем сравнения приобретенных навыков ребенка с должностными умениями в соответствии с определенным возрастным периодом (эпикризным сроком). Если ребенок справлялся с заданиями для своего возраста, то ему предлагали выполнить задания для более старшего возраста, если не справлялся — задания для более младшего возраста. После оценки показателей определяют группу нервно-психического развития. Выделяют 5 групп НПР. I группа является вариантом нормального развития, как и II группа с негармоничным развитием (часть показателей — выше, часть — ниже текущего эпикризного срока) или с отставанием на 1 эпикризный срок; III группа НПР — это дети с отставанием на 2 эпикризных срока, является группой риска. IV и V группы — это отставание на 3 и более эпикризных срока, характеризуют пограничное состояние нормы с патологией или патологией; дети относятся к группе высокого риска или к диспансерной группе.

2 метод: в возрастной категории старше 5,5 года проводился тест Векслера с установлением значения IQ. Тест Векслера диагностирует общий интеллект и его составляющие — вербальный и невербальный интеллект. Тест состоит из 12 отдельных субтестов, разделенных на 2 группы, 6 вербальных и 6 невербальных. Каждый тест включает от 10 до 30 постепенно усложняющихся вопросов и заданий. Выполнение каждого субтеста оценивают в баллах с их последующим переводом в унифицированные шкальные оценки, позволяющие анализировать разброс. Учитывают общий интеллектуальный коэффициент (IQ), соотношение «вербального и невербального» интеллекта, анализируют выполнение каждого задания. Классификация IQ-показателей по Векслеру: 130 баллов и выше — очень высокий IQ; 120–129 баллов — высокий IQ; 110–119 баллов — хорошая норма; 90–109 баллов — средний IQ; 80–89 баллов — плохая норма; 70–79 баллов — пограничная зона; 69 баллов и ниже — умственный дефект (фиксируется олигофрения; умственная отсталость легкой степени — IQ 50–69; УО умеренная — IQ 35–49; УО тяжелая — IQ 20–34; УО глубокая — IQ менее 20) [11].

Оценка физического развития и состояния питания детей проводилась на основании коэффициентов стандартного отклонения (SDS) роста и индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от пола и возраста на момент осмотра [12].

Расчет SDS роста, Δ SDS роста и SDS ИМТ проводился с помощью общепринятого ПП «Auxology Version 1,0 b17, 2003».

Нормальным считается рост ребенка при SDS роста от +2,0 до -2,0. SDS роста меньше -2,0 — диагностический критерий низкорослости, SDS роста более +2,0 — высокорослости.

Оценка состояния питания детей: SDS ИМТ <-2,0 — недостаток массы тела; SDS ИМТ >1,0, но <2,0 — избыточная масса тела; SDS ИМТ >2,0 — ожирение.

Оценка конечного генетически прогнозируемого роста проводилась на основании общепринятого

показателя Δ SDS роста: разница между SDS конечного прогнозируемого роста в 18 лет и фактическим SDS роста на момент последнего осмотра. При отклонении в ту или иную сторону на 1,5 пункта фиксируется отставание или опережение траектории генетически прогнозируемого роста в день проведения антропометрии.

Гормональные исследования по определению уровня ТТГ и св.Т₄ в процессе динамического наблюдения за детьми проводились на различных автоматических хемилюминесцентных анализаторах.

Основные конечные точки:

1. Динамика уровня св.Т₄ и ТТГ в конечной точке наблюдения.
2. Оценка физического развития детей в конечной точке наблюдения.
3. Оценка нервно-психического развития детей в конечной точке наблюдения.

Основной исход, по которому оценивался эффект невмешательства, — нормальное нервно-психическое и физическое развитие детей.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Analyse-it v5.51.1 (Analyse-it Software, Ltd., United Kingdom) и Microsoft Excel. Проверку на нормальность распределения количественных показателей в группе проводили по критерию Колмогорова-Смирнова. Описание количественных данных выполнено с использованием значений медианы (Me), квартильного интервала [25; 75 квартили], а также диапазона значений (Min–Max). Для сравнения двух количественных признаков в независимых выборках применяли критерии Манна-Уитни (U). Для сравнения двух или более

связанных количественных признаков в выборке применяли критерии Уилкоксона (W) и дисперсионный анализ Фридмана (F). Для анализа различия двух качественных признаков в выборке использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, руководствами по надлежащей клинической практике, результаты одобрены локальным этическим комитетом (Протокол №75 от 20 сентября 2022 г.). Перед проведением исследования пациенты и их законные представители получали полную информацию о медицинском вмешательстве/невмешательстве и подписывали форму информированного согласия, утвержденную в ГАУЗ СО «ОДКБ».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 24 ребенка, соответствующие критериям включения/исключения на 01.12.2022 г., соответствующей «конечной» точке наблюдения.

В группу «ДН» включено 15 детей, которые наблюдались от 1 до 15 лет без заместительной терапии левотироксином натрия. В группу «ЗГТ» включено 9 детей, которые получали терапию от 1 до 10 лет, до момента ее полной отмены с целью проведения ревизии диагноза «Врожденный гипотиреоз».

Основные характеристики групп, а также результаты сравнительного анализа качественных и количественных признаков представлены в таблице 1.

Группы были сопоставимы по полу, исходным показателям ТТГ и св.Т₄ при проведении уточняющей диагностики в рамках программы неонатального скрининга, в том числе по периоду наблюдения.

В группе 1 на фоне динамического наблюдения, продолжавшегося в среднем около 3,5 года, ни у одного

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа основных признаков между группами

Показатели	«ДН» (n=15)	«ЗГТ» (n=9)	Критерий, p
пол (м/ж)	5/10	5/4	$\chi^2=1,142$ p=0,285
ТТГ, мМЕ/л, ре-тест	18,2 [15,8; 36,6] (10,1–165,0)	50,1 [35,6; 75,1] (15,0–121,0)	U=142,0 p=0,084
св.Т ₄ , пмоль/л, ре-тест	14,13 [11,2; 18,5] (10,0–22,4)	12,30 [10,3; 16,9] (10,0–22,0)	U=97,0 p=0,379
Возраст (период наблюдения до отмены в группе «ЗГТ»), лет	3,5 [3,0; 6,8] (1,1–15,6)	4,0 [3,8; 7,7] (1,2–10,3)	U=129,0 p=0,347

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей в группе динамического наблюдения (n=15)

Показатели	Исходно	Конечная точка	Критерий, p
ТТГ, мМЕ/л	18,2 [15,8; 36,6] (10,1–165,0)	11,76 [8,7; 21,5] (7,2–32,6)	W=15,00 p=0,008
св.Т ₄ , пмоль/л	14,13 [11,2; 18,5] (10,0–22,4)	14,03 [13,6; 16,0] (10,1–17,8)	W=49,00 p=0,839

ребенка не развился явный гипотиреоз. Уровень ТТГ статистически значимо снизился к «конечной» точке наблюдения, в то время как уровень св.Т₄ не изменился и оставался в пределах референсного диапазона (табл. 2).

В таблице 3 представлена динамика уровней ТТГ и св.Т₄ в группе детей, получавших ЗГТ исходно, через 2–3 месяца после полной отмены левотироксина натрия, а также через 1,5 года наблюдения (1,5 [1,4; 1,8] (1,0–2,7) лет) на фоне приема препаратов калия йодида. Из представленных данных видно, что ни у одного ребенка после отмены ЗГТ не развился явный гипотиреоз, и все они продолжали наблюдаться с субклиническим гипотиреозом.

В результате сравнительного анализа физического развития детей с ВСГ, получавших ЗГТ и находящихся-

ся без терапии (табл. 4), не установлено статистически значимых различий ни в фактическом ($p=0,318$), ни в генетически прогнозируемом росте детей ($p=0,558$). Вместе с тем дети из группы ДН имели существенно более низкий ИМТ по сравнению с детьми, получавшими ЗГТ ($p=0,018$). При этом ни у одного пациента из обеих групп не было диагностировано низкорослости или ожирения. Один пациент из группы «ДН» имел конституциональные особенности ФР: высокорослость (SDS роста +3,02) и недостаточность питания (SDS ИМТ -2,80).

Показатели физического развития детей в группе «ЗГТ» до отмены терапии и через полтора года после статистически значимо не изменились (табл. 5).

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей в группе «ЗГТ» после проведения ревизии диагноза и пробной отмены левотироксина ($n=9$)

Показатели	Исходно	Через 2–3 мес. после отмены	Конечная точка	Критерий, p
ТТГ, мМЕ/л	*50,1 [35,6; 75,1] (15,0–121,0)	16,10 [6,3; 21,0] (1,3–75,0)	*11,13 [9,1; 17,6] (4,4–53,0)	$F=7,20$ $p=0,027$ $*W=2,0$ $p=0,012$
св.Т ₄ , пмоль/л	12,3 [10,3; 16,9] (10,0–22,0)	15,01 [12,8; 17,6] (11,4–19,1)	14,10 [12,9; 15,6] (10,8–17,8)	$F=0,89$ $p=0,641$

* — статистически значимые различия между исходным уровнем ТТГ и его значением в конечной точке наблюдения.

Таблица 4. Показатели физического развития детей с врожденным субклиническим гипотиреозом в зависимости от терапевтических подходов

Показатели	«ЗГТ» на момент отмены ($n=9$)	«ДН» в конечной точке ($n=15$)	Критерий, p
период наблюдения, лет	4,0 [3,8; 7,7] (1,2–10,3)	3,4 [3,0; 6,8] (1,1–15,6)	$U=129,0$ $p=0,347$
SDS роста	0,22 [-0,06; 0,96] (-1,46; 1,34)	-0,01 [-0,50; 0,26] (-1,38; 3,02)	$U=130,5$ $p=0,318$
Δ SDS роста	0,28 [-0,26; 0,51] (-1,56; 1,54)	0,09 [-1,23; 0,41] (-1,76–1,98)	$U=123,5$ $p=0,558$
SDS ИМТ	0,71 [0,45; 1,71] (-2,24; 1,91)	-0,59 [-0,84; 0,23] (-2,80; 1,17)	$U=152,0$ $p=0,018$

Таблица 5. Динамическая оценка физического развития детей с ВСГ после ревизии диагноза и отмены ЗГТ

Показатели	На момент отмены	Конечная точка	Критерий, p
период наблюдения, лет	4,0 [3,8; 7,7] (1,2–10,3)	1,5 [1,4; 1,8] (1,0–2,7)	
SDS роста	0,22 [-0,06; 0,96] (-1,46–1,34)	-0,40 [-0,89; 0,74] (-1,3–1,71)	$W=17,0$ $p=0,570$
Δ SDS роста	0,28 [-0,26; 0,51] (-1,56–1,54)	0,22 [-0,58; 0,79] (-1,69–1,01)	$W=15,0$ $p=0,742$
SDS ИМТ	0,71 [0,45; 1,71] (-2,24–1,91)	0,07 [-0,27; 0,84] (-1,06–1,68)	$W=12,0$ $p=0,250$

Таблица 6. Уровни ТТГ, св.Т₄ и показатели физического развития у детей с врожденным субклиническим гипотиреозом

Показатели	ЗГТ в конечной точке (n=9)	ДН в конечной точке (n=15)	Критерий, p
возраст, лет	6,7 [5,1; 8,9] (2,2–11,3)	3,5 [3,0; 6,8] (1,1–15,6)	U=135,0 p=0,194
ТТГ, мМЕ/л	11,13 [9,1; 17,6] (4,4–53,0)	11,76 [8,7; 21,5] (7,2–32,6)	U=109,0 p=0,861
св.Т ₄ , пмоль/л	14,10 [12,9; 15,6] (10,8–17,8)	14,03 [13,6; 16,0] (10,1–17,8)	U=102,0 p=0,612
SDS роста	-0,40 [-0,89; 0,74] (-1,37–1,71)	-0,01 [-0,50; 0,26] (-1,38–3,02)	U=108,0 p=0,815
Δ SDS роста	0,22 [-0,58; 0,79] (-1,69–1,01)	0,09 [-1,23; 0,41] (-1,76–1,98)	U=105,0 p=0,591
SDS ИМТ	0,07 [-0,27; 0,84] (-1,06–1,68)	-0,59 [-0,84; 0,23] (-2,80–1,17)	U=137,0 p=0,155

Таблица 7. Показатели коэффициента интеллекта (IQ) у детей старше 5,5 года с врожденным субклиническим гипотиреозом в зависимости от терапевтических подходов

IQ (старше 5,5 лет)	Минимум	1 квартиль	Медиана	3 квартиль	Максимум
ДН (n=6 из 6)	101	105,6	110,0	115,7	134
ЗГТ (n=6 из 8)	103	106,7	107,0	113,0	124
тест Манна-Уитни					
U критерий	36,50				
p критерий	0,818				

Показатели тиреоидной функции и физического развития детей в конце периода наблюдения существенно не различались в двух группах (табл. 6).

Оценка НПП проведена у 21 из 24 детей с ВСГ (трое родителей отказались от тестирования их детей). Среди пациентов в возрастной группе до 5,5 лет на фоне ЗГТ нервно-психическое развитие соответствовало I группе (n=1), у обследуемых из группы «ДН» — I (n=5) и II (n=3) группам. Статистически значимых различий в коэффициенте интеллекта (IQ) у детей старше 5,5 лет с ВСГ не установлено (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку в доступной нам литературе не удалось найти исследований с подобным дизайном — а именно отсутствие исходного назначения заместительной гормональной терапии новорожденным с нормальным уровнем св.Т₄ и повышенным ТТГ при визуализации щитовидной железы в типичном месте, хотелось бы обсудить полученные результаты в свете существующих клинических рекомендаций. Современные международные [13, 14] и российские клинические рекомендации по ведению пациентов с диагнозом «Врожденный гипотиреоз» [4] в принципе не обсуж-

дают тактику при врожденном субклиническом гипотиреозе, а вся терапевтическая тактика базируется, как правило, на эмпирических значениях ТТГ и св.Т₄. Так, ЗГТ незамедлительно назначается в следующих случаях: 1) при повышении уровня ТТГ в венозной крови выше 20 мМЕ/л даже при нормальном уровне св.Т₄ (то есть как раз в случае ВСГ); 2) при снижении уровня ТТГ в венозной крови ниже 20 мМЕ/л и при уровне св.Т₄ ниже нормальных значений (10 пмоль/л). Единственная ситуация, при которой допускается обсуждение тактики с родителями в отношении возможности отложить ЗГТ с последующим контролем гормонального профиля через 2 недели, — уровень ТТГ от 6 до 20 мМЕ/л при нормальном св.Т₄, либо опять же рекомендуется незамедлительное назначение терапии с последующей отменой и повторным исследованием гормонального профиля в более старшем возрасте. В большинстве случаев врачи — детские эндокринологи придерживаются второго варианта ведения таких пациентов из-за опасения возникновения осложнений гипотиреоза, в частности развития умственной отсталости и задержки роста.

Результаты настоящего исследования демонстрируют отсутствие нарастания уровня ТТГ в течение времени у пациентов с субклиническим гипотиреозом,

выявленным в результате неонатального скрининга, и находившихся под динамическим наблюдением. Кроме того, у пациентов с исходно более высоким уровнем ТТГ выявлено статистически значимое снижение данного показателя в динамике. И наиболее важные результаты получены в процессе естественного течения ВСГ, то есть в группе детей, не получавших ЗГТ с рождения: их физическое и нервно-психическое развитие, не отличалось от развития детей, которые ее получали с рождения.

Основным фактором, влияющим на процессы дифференцировки всех органов и систем человека, является нормальный уровень тиреоидных гормонов, но не ТТГ. Повышение ТТГ в подобных случаях, вероятно, является тем самым необходимым компенсаторным условием (триггером) для преодоления резистентности, развившейся в результате функциональной несостоятельности рецептора к ТТГ либо умеренного снижения активности ферментов, участвующих в процессах синтеза тиреоидных гормонов.

Клиническая значимость результатов

Получены первые доказательства отсутствия влияния «повышенного» уровня ТТГ на нервно-психическое и физическое развитие детей с врожденным субклиническим гипотиреозом с нормально расположенной щитовидной железой в процессе динамического наблюдения в течение как минимум первых четырех лет жизни, что, в свою очередь, дает клиницисту дополнительные аргументы при обсуждении выбора терапевтической тактики в подобных клинических случаях.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования может быть недостаточный объем выборки, что могло привести к смещению результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе проведена сравнительная характеристика показателей физического и нервно-психического развития у пациентов с врожденным субклиническим гипотиреозом в зависимости от тактики ведения. Полученные данные указывают на отсутствие прогрессии данного состояния до манифестного гипотиреоза за весь период наблюдения. Не диагностировано характерных для гипотиреоза осложнений (задержка роста, умственная отсталость) у пациентов без лечения. Полученные данные позволяют пересмотреть тактику ведения пациентов с ВСГ и нормально расположенной ЩЖ. В частности, при должном контроле за показателями гормонального профиля в динамике возможно воздержаться от назначения заместительной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией): Кияев А.В. — идеология, разработка дизайна, сбор материала, анализ полученных данных, редактирование текста и подготовка финальной версии статьи; Словак М.А. — сбор материала, анализ полученных данных; Удачина А.А. — сбор материала, анализ полученных данных; Макрецькая Н.А. — редактирование текста, внесение ценных замечаний и подготовка финальной версии статьи; Савельев Л.И. — редактирование текста, статистический анализ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child*. 2011;96(4):374-379. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2010.190280>
- Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1975;86(5):670-674. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(75\)80349-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(75)80349-0)
- Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вагина Т.А., и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 14-20. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8752>
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз» // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. №2. — С. 90-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12880>
- Zdravka N, Zdravkova M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Kocova M. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. *Endocr Connect*. 2018;7(2):278-285. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0332>
- Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, et al. Early Determinants of Thyroid Function Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and a Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. *Thyroid*. 2018;28(8):959-967. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0154>
- Chen SH, Yang BC, Li JY, Xu P, Wang F. Diagnostic re-evaluation and predictors of congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland in Jiangxi, China. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0733>
- Макрецькая Н.А., Безлепкина О.Б., Колодкина А.А., и др. Молекулярно-генетические основы дисгенезии щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 64-71. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9556>
- Шрёдер Е.В., Вагина Т.А., Солодовникова Е.Н., и др. Патогенные варианты гена TSHR у детей с дисгенезией щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №1. — С. 76-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13210>
- Пантюхина Г.В., Печора К.Л., Фрухт Э.Л. Методы диагностики нервно-психического развития детей раннего возраста. / Под ред. В.А. Доскина. — М.: 2004
- Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children (5th ed.). Bloomington, MN: Pearson. 2014
12. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации // *Информационный бюллетень ассоциации История и компьютер*. — 2017. — С. 98
- Le'ger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group 2014 European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 99:363-384.
- Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update - An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кияев Алексей Васильевич**, д.м.н., доцент [**Aleksei V. Kiiaev**, MD, PhD]; адрес: Россия, 620014, Екатеринбург, ул. Репина, 3 [address: 3 Repina street, 620014, Ekaterinburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5578-5242>; eLibrary SPIN: 7092-7894; e-mail: thyroend@mail.ru

Словак Мария Александровна [**Mariya A. Slovak**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3652-9531>; eLibrary SPIN: 3277-6940; e-mail: slovakmaria@yandex.ru

Удачина Анастасия Алексеевна [**Anastasiya A. Udachina**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6373-3402>; eLibrary SPIN: 6927-5227; e-mail: anastasiya_udachina@mail.ru

Макрецкая Нина Алексеевна, к.м.н. [**Nina A. Makretskaya**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-7140>; eLibrary SPIN: 4467-7880; e-mail: makretskayan@gmail.com

Савельев Леонид Иосифович, к.м.н., доцент [**Leonid I. Savelyev**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5180-6560>; e-mail: sav7000@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 23.01.2024. Рукопись одобрена: 24.04.2024. Received: 23.01.2024. Accepted: 24.04.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Кияев А.В., Словак М.А., Удачина А.А., Макрецкая Н.А., Савельев Л.И. Естественное течение врожденного субклинического гипотиреоза не влияет на физическое и нервно-психическое развитие детей // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2023. — Т. 19. — №3 — С. 14-21. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12772>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kiyaev AV, Slovak MA, Udachina AA, Makretskaya NA, Savelyev LI. Natural course of the congenital subclinical hypothyroidism does not affect physical and neuropsychiatric development of children. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(3):14-21. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12772>