

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА У ДЕТЕЙ

М.Г. Сумина<sup>1</sup>, А.В. Кияев<sup>2</sup>, Г.В. Павлов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Свердловский областной центр планирования семьи и репродукции

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница № 1

<sup>3</sup> Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из наиболее частых заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у детей, является этиологически гетерогенной патологией. В данном исследовании на основании комплексного диагностического подхода с оценкой результатов УЗИ области шеи, радиоизотопной скintiграфии с <sup>99m</sup>Tc и уровня тиреоглобулина крови установлены различные формы ВГ у 28 детей: эктопия, агенезия, гипоплазия, дисгормоногенез, а также выявлены их клинико-генеалогические особенности. Показано, что наиболее тяжелые клинико-лабораторные проявления гипотиреоза, наряду с низким уровнем тиреоглобулина, в большинстве случаев ассоциированы с тиреоидной агенезией, что может способствовать оптимизации диагностического алгоритма. У пациентов с дистопией и агенезией ЩЖ обнаружена высокая частота врожденных пороков развития (ВПР) других локализаций, а также увеличение частоты их случаев в родословной, что свидетельствует о роли генетических факторов в формировании тиреоидной дисгенезии.

### Differential diagnosis and genealogical features of congenital hypothyroidism in children

M. Sumina<sup>1</sup>, A. Kiyeva<sup>2</sup>, G. Pavlov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Family Planning Center of Sverdlovsk Region

<sup>2</sup> Childrens Hospital N 1 of Sverdlovsk Region

<sup>3</sup> Ural Medical Academy, Ekaterinburg

Congenital hypothyroidism (CH) being one of the most frequent thyroid disorder among children is etiologically heterogeneous. In this study various etiological forms of primary CH (ectopic thyroid gland, athyreosis, hypoplasia, dys-hormonogenesis) were established by diagnostic algorithm. Complex approach with estimation of thyroid ultrasonography and scintiography (Tc-99m) data and the level of serum thyroglobulin allowed to differentiate ectopic thyroid gland and athyreosis. In the cases of eutopic gland additional examination was necessary. The most severe clinical symptoms and laboratory changes together with the lowest level of thyroglobulin were associated with agenesis. That could optimize the diagnostic approach. High occurrence of extrathyroidal congenital malformations was revealed in patients with ectopic gland and athyreosis and in their relatives. That could indicate that genetic factors influence on the forming of thyroidal dysgenesis.

### Введение

Врожденный гипотиреоз — одно из наиболее частых заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у детей [1]. В его основе лежит полная или частичная недостаточность гормонов ЩЖ, приводящая к задержке развития и дифференцировки всех органов и систем. Средняя распространенность вновь выявленных случаев ВГ на территории Российской Федерации составляет 1 : 2600–1 : 4400 новорожденных [1], а в Свердловской области является одной из наиболее высоких в РФ и составляет в среднем 1 : 3000 (от 1 : 2500 до 1 : 3500 по данным разных лет) [3].

ВГ является этиологически гетерогенным заболеванием. В основе большинства случаев (70–85%) ВГ лежат врожденные аномалии развития ЩЖ или тиреоидные дисгенезии (ТД). Значительно реже

встречаются случаи дисгормоногенеза — 5–20% [1, 7, 11]. ТД являются следствием нарушения морфогенеза ЩЖ на различных его этапах и проявляются в виде:

- 1) отсутствия функционирующей ткани ЩЖ в организме (атиреоз, агенезия);
- 2) атипично расположенной ЩЖ (эктопия, дистопия);
- 3) недоразвития и уменьшения размеров ЩЖ (гипоплазия).

Считается, что наиболее частой формой ТД является эктопия ЩЖ, реже наблюдаются агенезия и гипоплазия ЩЖ [1, 9]. Соотношение различных форм дисгенезии ЩЖ может варьировать в зависимости от метода диагностики [9]. Так, при использовании чувствительного, но при этом зависимого от

уровня ТТГ в момент тестирования метода радиоизотопной скintiграфии наиболее частой формой является эктопия (48–61%), агенезия диагностируется в 15–33% случаев, а частота гипоплазии составляет около 5%. Вероятно, что низкая частота гипоплазии может быть обусловлена недостаточным накоплением изотопа в дисгенетичной уменьшенной ЩЖ. При использовании менее чувствительного, но “ТТГ-независимого” метода ультразвукового исследования атиреоз и гипоплазия диагностируются чаще – в 48 и 17% случаев соответственно, а эктопия только у 18% больных [9]. Основным недостатком этого метода является низкая чувствительность в отношении диагностики эктопии ЩЖ.

Биохимическим маркером наличия тиреоидной ткани в организме является тиреоглобулин (Тг) [17]. Его концентрация в сыворотке крови больных с первичным ВГ указывает на наличие ткани ЩЖ и степень ее активности. Включение этого метода в алгоритм дифференциальной диагностики ВГ позволяет минимизировать объем инструментального обследования больного, а также в ряде случаев разрешить противоречивые данные УЗИ и радиоизотопного исследований [2, 16]. В целом лишь на основе комплексного подхода с оценкой результатов УЗИ, скintiграфии и уровня Тг крови возможно наиболее точно дифференцировать основные причины ВГ.

Типирование этиологических вариантов ВГ дает важную информацию для понимания сложных процессов морфогенеза ЩЖ, роли различных генетических и внешнесредовых факторов на его этапах. С практической точки зрения это позволяет оптимизировать диспансерное наблюдение пациентов с ВГ и разработать адекватные подходы к медико-генетическому консультированию в их семьях.

Учитывая вышесказанное, была сформулирована цель исследования: на основании комплексного диагностического алгоритма установить причины ВГ у детей и выявить клинико-генеалогические особенности различных форм.

## Материал и методы

Обследовано 28 больных ВГ (17 девочек, 11 мальчиков) в возрасте от 1 до 16 лет. Критерием отбора пациентов для исследования был установленный ранее диагноз первичного врожденного гипотиреоза по программе неонатального или селективного скрининга. На момент исследования уточнялся перманентный характер гипотиреоза на основании потребности пациента в проведении заместительной гормональной терапии в возрасте старше 1 года жизни и наличия эпизодов лабораторной декомпенсации гипотиреоза в процессе предшествующего дис-

пансерного наблюдения, требующих повышения дозы препарата.

УЗИ области шеи проводилось в режиме реального времени на стационарном сканере Siemens Sonoline 450, укомплектованного линейным датчиком частотой 7,5 МГц с определением локализации, размеров, структуры и экзогенности тиреоидной ткани. Радиоизотопная скintiграфия ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$  (активность 30–60 мБк) выполнялась на гамма-камере SMV Vision DST XL (Франция). Определение ТТГ (референтный интервал: 0,4–4,5 МЕ/л), св. Т4 (референтный интервал: 9,14–23,8 пмоль/л), АТ-ТГ (референтный интервал: 0–34 мМЕ/л) в сыворотке крови проводилось на иммунохимическом анализаторе AxSYM® (Abbott Diagnostic Division, США). Уровень Тг определялся методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Orgentic Тг (Германия) (референтный интервал: 0,0–40,0 нг/мл). При повышенном уровне АТ-ТГ тест на Тг считался неинформативным. В случаях подозрения на дистопию в корень языка ( $n = 4$ ) пациент осматривался оториноларингологом с проведением непрямой ларингоскопии.

УЗИ шеи и определение уровня Тг проведено у всех пациентов, а полный комплекс обследования, в том числе и скintiграфию ЩЖ, удалось осуществить в 21 случае. (Остальным детям радиоизотопное исследование не проводилось в связи с возрастом младше 3 лет, что обуславливало необходимость небезопасного анестезиологического пособия.)

Формы ВГ диагностировали согласно следующим критериям:

- 1) дистопия ЩЖ – визуализация ЩЖ в нетипичном месте методами УЗИ и/или скintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ , Тг крови  $> 0$  нг/мл;
- 2) атиреоз/агенезия ЩЖ – отсутствие визуализации ЩЖ методами УЗИ или скintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ , Тг крови  $= 0$  нг/мл;
- 3) гипоплазия ЩЖ – визуализация ЩЖ уменьшенных размеров в типичном месте методами УЗИ и/или скintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ , Тг крови  $> 0$  нг/мл.
- 4) дисгормоногенез – визуализация ЩЖ нормальных или увеличенных размеров в типичном месте методами УЗИ и/или скintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ , Тг крови  $> 0$  нг/мл.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы STATISTICA 6.0. Для описания выборок рассчитывали медиану, верхний и нижний квартили. Сравнение значений показателей в двух выборках производили с помощью критерия Манна–Уитни. Для анализа зависимости между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена и оценивали его статистическую значимость. Результаты статистического анализа принимали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В большинстве случаев (у 19 из 28; 68%) была диагностирована дистопия ЩЖ: в подъязычную область (8), корень языка (4), подчелюстную область (1), яремную ямку (1), неуточненная (5) (то есть по данным УЗИ тиреоидная ткань в типичном месте и проекции шеи не визуализировалась, но ее наличие у пациента подтверждалось повышенным уровнем Тg. Сцинтиграфия не проводилась в связи с необходимостью анестезиологического пособия).

В 5 случаях (18%) состояние определено как атиреоз – отсутствие функционирующей тиреоидной ткани. У одного пациента из этой группы отмечалось накопление РФП в миокарде в сочетании с практически нулевым уровнем Тg (0,31). В литературе описаны эксклюзивные случаи эктопии тиреоидной ткани в места, отдаленные от пути миграции ЩЖ, в частности интракардиально, субдиафрагмально, в стенку двенадцатиперстной кишки, ворота печени, желчный пузырь [13]. В этих случаях можно предположить аномальную миграцию или гетеротипическую дифференцировку незрелых эндодермальных клеток. В нашем случае нельзя полностью исключить такую уникальную находку, хотя и тогда, вероятнее всего, следует говорить об атиреозе, так как функциональная активность собственной тиреоидной ткани практически не определялась.

У 4 детей (14%) ЩЖ была визуализирована в типичном месте. При нормальной локализации ЩЖ основными причинами ВГ являются: гипоплазия ЩЖ, нечувствительность рецепторов ЩЖ к ТТГ (что в конечном итоге проявляется гипоплазией, развивающейся либо к моменту рождения ребенка, либо в любом возрасте на протяжении постнатального периода) и различные варианты дисгормоногенеза. В нашем исследовании диагноз “дисгормоногенез” наиболее вероятен лишь у одного ребенка. Основаниями для его постановки явился увеличенный объем типично расположенной ЩЖ в сочетании с повышенным уровнем Тg крови. У одного пациента уменьшенные размеры типично расположенной ЩЖ дают основания предполагать наличие гипоплазии ЩЖ. Следует отметить, что всем пациентам с типичной локализацией ЩЖ требуется дополнительное обследование, в частности сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ , выполнение которого на сегодняшний день невозможно по техническим причинам как в Свердловской области, так и в большинстве регионов РФ.

В результате проведенного анализа информативности различных методов диагностики ВГ установлено, что результаты УЗИ являлись достоверными в 7 случаях (33%): 2 случая атиреоза, 3 – типично расположенной ЩЖ и 2 – подъязычно-эктопированной ЩЖ. В 14 случаях (66%) данные УЗИ оказа-

лись недостоверными. Чаще всего УЗИ не позволяло диагностировать эктопию ЩЖ (10). При этом у 8 пациентов ЩЖ вообще не визуализировалась по УЗИ, а у 2 – ошибочно определена в типичном месте. Кроме того, в 1 случае была пропущена типично расположенная ЩЖ, а в 3 случаях по УЗИ определялась ткань в проекции нормального расположения ЩЖ, но она (по данным сцинтиграфии и Тg) оказалась функционально неактивной. Таким образом, при изолированном использовании УЗИ достоверные результаты получены только в одной трети случаев, а применение комплексного поэтапного подхода, включающего УЗИ области шеи, сцинтиграфию ЩЖ и определение уровня Тg крови повышает точность диагностики различных форм ВГ.

В исследуемой группе детей степень тяжести лабораторных проявлений ВГ была различной. Уровень исходного ТТГ (на момент постановки диагноза ВГ) составлял от 6,2 до 722 мМЕ/л, в среднем 169 мМЕ/л. Уровень св. Т4 – от 0,47 до 16,9 пмоль/л, в среднем – 2,4 пмоль/л. В группе больных, где причиной ВГ являлся атиреоз, уровень ТТГ оказался достоверно больше, а уровень Т4 – меньше, чем в группе больных с дистопией и типично-расположенной ЩЖ ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,05$ ). Достоверных отличий в уровнях ТТГ и Т4 между группами дистопии и типично расположенной ЩЖ не выявлено.

Клинические симптомы на момент постановки диагноза ВГ варьировали от их отсутствия до наличия одновременно 7 симптомов. Количество клинических симптомов не зависело от возраста ребенка на момент постановки диагноза, но имело прямую корреляцию с уровнем ТТГ ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,02$ ). Достоверной зависимости между этиологией ВГ и количеством клинических симптомов не выявлено. Но замечено, что при ВГ, вызванном атиреозом чаще наблюдалось более 2 клинических симптомов, что в среднем больше, чем в других группах. В целом для случаев агенезии ЩЖ характерны более тяжелые клинико-лабораторные проявления гипотиреоза по сравнению с другими формами ТД.

Ранняя диагностика ВГ по неонатальному скринингу и своевременное начало заместительной терапии, несомненно, позволяют предупредить формирование умственной отсталости у подавляющего большинства больных. Однако исследователями отмечено, что пациенты с ВГ имеют определенные нарушения памяти, внимания, поведения, моторики, выявляемые только при проведении углубленных нейропсихологических тестов. Предполагается, что на степень выраженности этих изменений влияет ряд факторов: этиология ВГ (определяющая тяжесть исходных клинико-лабораторных проявлений), начальная доза левотироксина, тиреоидный статус ма-

тери (влияющий на степень компенсации гипотиреоза во внутриутробном периоде). Показано, что атиреоз и первоначальная доза левотироксина менее 10 мкг/кг/сут являются факторами риска нарушений психического развития [8, 14]. Кроме того, у ряда пациентов отмечена персистенция неврологических нарушений и выраженная задержка психического развития при отсутствии указанных выше факторов риска. В этих случаях предполагается и в некоторых исследованиях доказана роль гена транскрипционного фактора TTF1, который экспрессируется и участвует в эмбриогенезе не только ЩЖ, но и головного мозга. Мутации в этом гене могут приводить к формированию любой формы ТД (от атиреоза до гипоплазии), проявляющейся ВГ различной степени тяжести. Однако даже легкие формы ВГ сопровождаются симптомами поражения нервной системы и имеют неблагоприятный прогноз в отношении психического развития при наличии мутации в данном гене [12].

В нашем исследовании при анализе уровня психического развития у детей, находящихся на постоянной заместительной терапии левотироксином, выявлено, что 20% из них имеют ту или иную степень задержки психического развития. Наличие задержки психического развития коррелировало только с поздней диагностикой ВГ ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,006$ ). Достоверной корреляцией с причиной ВГ и тяжестью первоначальных клинико-лабораторных изменений в настоящем исследовании не отмечено, что, вероятно, связано с небольшой выборкой пациентов.

На момент исследования у 42% больных выявлена сопутствующая соматическая патология, в том числе мочевыделительной, пищеварительной, нервной, иммунной, дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем. Преобладающего поражения каких-либо органов и систем, а также зависимости характера сопутствующей патологии от этиологии ВГ не отмечено.

У 3 детей (10%) были выявлены ВПР других органов (гидронефроз, удвоение почек, двухсторонние паховые грыжи). Наличие ВПР наблюдалось только у больных ВГ, обусловленным дистопией и атиреозом. Это согласуется с результатами других исследований, в которых показано, что среди пациентов с дисгенезией ЩЖ частота ВПР других органов составляет от 5 до 16%, что превышает популяционную частоту ВПР в 2–7 раз [13]. Эти наблюдения косвенно свидетельствуют о роли генетических факторов в формировании ТД, поскольку одним из механизмов множественных пороков развития является одновременное вовлечение дефектного гена в морфогенез разных органов [13, 9]. В настоящее время

в экспериментальных исследованиях на животных и при проведении генетического скрининга у больных ВГ показана роль генов транскрипционных факторов TTF1, PAX8, FOXE1 в формировании ТД в сочетании с ВПР других локализаций [6, 9]. В частности, PAX8 экспрессируется у человека в почках и мочевом пузыре. В литературе описаны крайне редкие случаи сочетания ТД с ВПР мочевыделительной системы. Однако такое сочетание позволяет с большой степенью вероятности предположить мутацию в гене PAX8 как причину ВГ и ВПР почек, что и подтверждалось молекулярными исследованиями [6]. В нашей работе молекулярно-генетические исследования не проводились, однако генетический скрининг мутаций в гене PAX8 показан, по крайней мере, одному пробанду, имеющему атиреоз в сочетании с врожденным гидронефрозом.

В 3 случаях (10%) выявлены брахиогенные кисты шеи, причем только у больных с дистопией ЩЖ. Высокая частота (до 68%) встречаемости кист на пути нормальной миграции ЩЖ у больных с ТД отмечена и в литературе. Предполагается связь их происхождения с персистенцией щитоподъязычного протока, кистозной дегенерацией кластеров фолликулярных клеток, отделившихся от дисгенетичной ЩЖ и завершивших миграцию к месту обычного положения ЩЖ [4].

При анализе антенатального анамнеза выявлено, что в 46% случаев имелись указания на воздействие различных неблагоприятных факторов, в том числе вероятных тератогенов, во время беременностей пробандами с ВГ. В 2 случаях у беременной отмечался некомпенсированный гипотиреоз на протяжении 1–2-го триместров беременности. Адекватная профилактика дефицита йода во время беременности проводилась только в 17% случаев.

Роль генетических факторов в этиологии ВГ значительно варьирует. Известно, что дисгормоногенез относится к группе моногенных заболеваний и закономерности их наследования подчиняются менделеевскому **принципу**. Большая часть болезней из этой группы наследуется по аутосомно-рецессивному типу, что обуславливает высокий риск повторения заболевания у сибсов [7].

ТД имеют мультифакториальный тип наследования. Однако частота семейных случаев в этой группе составляет около 2%. (Это превышает расчетную ожидаемую частоту при условии влияния только внешнесредовых факторов в 15 раз.) [9]. Частота малых аномалий развития ЩЖ (гемиагенезия, пирамидальная доля, кисты щитоподъязычного протока) среди родственников больных с ТД еще выше и составляет 21%, что больше популяционной в 8 раз [14]. В изученных семьях проведенный сегрегационный

анализ позволил предположить аутосомно-доминантный тип наследования с низкой пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью: у носителя патологического гена риск малых аномалий развития ЩЖ составляет 21%, а риск тяжелой ТД, приводящей к ВГ, – 7%. [14]. В настоящее время определен ряд генов, контролирующих процесс эмбрионального развития ЩЖ (PAX8, TITF1, FOXE2, NKX2-5) [7]. Мутации в них проявляются выраженным фенотипическим полиморфизмом – от отсутствия морфологических и клинико-лабораторных проявлений ТД до тяжелых форм, дебютирующих в неонатальном периоде. Кроме того, у носителей возможна манифестация тиреоидной патологии в любом возрасте.

При анализе генеалогического анамнеза в данном исследовании выявлено, что у 43% пробандов родственники страдали заболеваниями ЩЖ, из них 87,5% женщины. В 81% случаев отягощенный анамнез наблюдался по материнской линии. В 43% наблюдений патологию ЩЖ имела сама мать пробанда. При этом обращает внимание тот факт, что другие родственники 1-й степени родства (отец, сибсы) заболевания ЩЖ не имели. Среди более отдаленных родственников (2-й, 3-й, 4-й степеней родства) заболеваниями ЩЖ также чаще страдали женщины (80%). Зависимости между наличием отягощенного генеалогического анамнеза по патологии ЩЖ и этиологическим вариантом ВГ у пробанда не выявлено. Однако в настоящем исследовании учитывались только анамнестические данные. Для более точной оценки семейной отягощенности по заболеваниям ЩЖ, микроаномалиям развития ЩЖ требуется дополнительное скрининговое обследование (тиреоидные гормоны, УЗИ ЩЖ), по крайней мере, родственников 1-й степени родства.

У 4 пробандов (14,8%) в родословной были указания на ВПР (в частности, ВПС, агенезия почки, расщелина верхней губы) и хромосомную патологию среди родственников 1–3-й степеней родства. Отягощенный генеалогический анамнез по ВПР отмечался только у пациентов с дисгенезиями ЩЖ (дистопией и атиреозом). Отягощенность семейного анамнеза по ВПР у пациентов с ТД является дополнительным поводом для проведения генетического скрининга на мутации в генах транскрипционных факторов (в частности, FOXE1, PAX8, NKX2-5). Ранее проведенные исследования показали, что мутации в этих генах часто ассоциированы с ВПР различных органов. При этом их пенетрантность и экспрессивность значительно варьирует, что позволяет предположить возможность формирования различных ВПР среди родственников – носителей мутации [9].

## Выводы

1. Применение комплексного диагностического подхода, включающего УЗИ области шеи, определение уровня Тг крови и скинтиграфию ЩЖ, позволяет надежно дифференцировать основные формы ТД – дистопию и агенезию ЩЖ.

2. Наиболее тяжелые клинико-лабораторные проявления гипотиреоза, наряду с низким уровнем тиреоглобулина, в большинстве случаев ассоциированы с тиреоидной агенезией, что может способствовать оптимизации диагностического алгоритма.

3. Высокая частота ВПР различных органов, а также увеличение количества их случаев в родословной у детей с дистопией и агенезией ЩЖ может свидетельствовать о роли генетических факторов в формировании ТД.

## Список литературы

1. Врожденный гипотиреоз у детей. Неонатальный скрининг, диагностика, лечение: Пособие для врачей // Под ред. И.И. Дедова. М., 2006.
2. Шилин Д.Е., Швора Н.М., Пыков М.И. и др. Нозологическая верификация вариантов первичного врожденного гипотиреоза. Скрининг врожденного гипотиреоза в Российской Федерации // Опыт, проблемы, пути оптимизации. М., 2005. С. 116–125
3. Сумина М.Г., Никитина Н.В., Ворошин В.В. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в Свердловской области. Медицинская генетика // Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков. Ч. III. 2005. № 6.
4. Marinovic D., Garel C., Czernichow P., Leger J. Additional phenotypic abnormalities with presence of cysts within the empty thyroid area in patients with congenital hypothyroidism with thyroid dysgenesis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V. 88. N 3. P. 1212–1216.
5. Devos H., Rodd C., Gagne N. et al. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 84. N 7. P. 2502–2506
6. 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. V. 89. N 9. P. 4285–4291.
7. Kopp P. Perspective: Genetic Defects in the etiology of congenital hypothyroidism // Endocrinol. 2002. N 143(6). P. 2019–2024.
8. Lazarus J.H. Congenital hypothyroidism // Arch. Dis. Child. 2005. N 90. P. 112–113.
9. De Felice M., Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms // Endocrine Reviews. 2004. V. 25. N 5. P. 722–746.
10. Castanet M., Polak M., Bonaiti-Pellie C. et al. Nineteen Years of National Screening for Congenital Hypothyroidism: Familial Cases with Thyroid Dysgenesis Suggest the Involvement of Genetic Factors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86. N 5. P. 2009–2014.

11. *Park S.M., Chatterjee V.K.K.* Genetics of congenital hypothyroidism // *J. Med. Genet.* 2005. N 42. P. 379–389.
12. *Pohlenz J., Dumitrescu A., Zundel D. et al.* Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice // *J. Clin. Invest.* 2002. N 109(4). P. 451–455.
13. *Roberts H.E., Moore C.A., Fernhoff P.M. et al.* Population Study of Congenital Hypothyroidism and associated Birth Defects, Atlanta, 1979–1992 // *Am. J. Med. Genet.* 1997. V.71(1). P.29–32.
14. *Hanukoglu A., Perlman K., Shamis I. et al.* Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86. N 1. P. 186–191.
15. *Leger J., Marinovic D., Garel C. et al.* Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. N 87(2). P. 575–580.
16. *Djemli A., Fillion M., Belgoudi J. et al.* Twenty years later: a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism // *Clin. Biochem.* 2004. N 37(9). P. 818–822.
17. *de Vijlder J.J.M., Ris-Stalpers C., Vulsma T.* On the origin of circulating thyroglobulin // *Eur. J. Endocrinol.* 1999. N 140. P. 7–8.