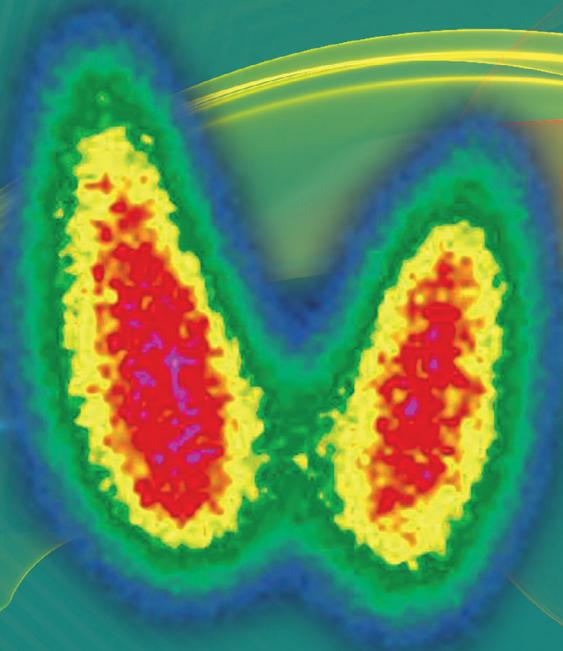


Научно-практический медицинский журнал

ISSN 1995-5472 (Print)  
ISSN 2310-3787 (Online)

# КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and  
experimental  
thyroidology

TOM 19  
2023  
№3



Эндокринологический  
научный центр



Российская  
ассоциация эндокринологов



**УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:**

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России  
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

**«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:**

Ежеквартальный научно-практический журнал

**ИНДЕКСАЦИЯ:**

Russian Science Citation Index (РИНЦ)  
Google Scholar  
Socionet  
Ulrich's Periodicals Directory  
WorldCat  
Cyberleninka  
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 1995-5472 (Print)  
ISSN 2310-3787 (Online)

# Клиническая и экспериментальная тиреология

Том 19, №3

Июль-Сентябрь

2023

## ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2021

0,898

**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

**Адрес:** Россия, 117292, Москва,  
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11  
**E-mail:** ket@endojournals.ru  
**WEB:** https://www.cet-endojournals.ru/

Отпечатано в типографии:  
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»  
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина  
Оформление А.И. Тюрина  
Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 27.05.2024 г.  
Подписано в печать 01.07.2024 г.  
Печать офсетная  
Тираж 3400 экз.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору за соблюдением законодательства  
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного  
наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848  
от 18.05.2015

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих  
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых  
должны быть опубликованы основные научные результаты  
диссертации на соискание ученой степени доктора  
и кандидата наук

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН

**ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ**

ТРУХИНА Д.А.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва)  
БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва)  
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва)  
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)  
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., профессор (С.-Петербург)  
ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)  
КИМ И.В., к.м.н. (Москва)  
МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)  
МОРГУНОВА Т.Б., к.м.н. (Москва)  
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)  
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва)  
ПОЛЯКОВ В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)  
СВИРИДЕНКО Н.Ю., д.м.н., профессор (Москва)  
ТАРАНУШЕНКО Т.Е., д.м.н., профессор (Красноярск)  
ТРОШИНА Е.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)  
ЦОЙ У.А., к.м.н. (С.-Петербург)

**FOUNDERS & PUBLISHER**

Endocrinology Research Centre,  
Russian Association of Endocrinologists

**«CLINICAL AND EXPERIMENTAL  
THYROIDOLOGY»:**

Quarterly peer-review medical journal

**INDEXATION**

Russian Science Citation Index  
Google Scholar  
Socionet  
Ulrich's Periodicals Directory  
WorldCat  
Cyberleninka  
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2021

**0.898**

**EDITORIAL CONTACT**

**Address:** 11, Dmitriya Ulianova str., 117292,  
Moscow, Russia

**E-mail:** ket@endojournals.ru

**WEB:** <https://www.cet-endojournals.ru/>

**PRINTING HOUSE**

LLC "Typography "Printing master"  
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,  
Moscow, Russia, 109518

ISSN 1995-5472 (Print)  
ISSN 2310-3787 (Online)

# Clinical and Experimental Thyroidology

**Vol. 19 Issue 3 July-September 2023**

## QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

**EDITOR-IN-CHIEF**

MEL'NICHENKO G.A.,

MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

FADEYEV V.V.,

MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences  
(Moscow, Russia)

**MANAGING EDITOR**

TRUKHINA D.A., MD (Moscow, Russia)

**EDITORIAL BOARD**

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD (Moscow, Russia)

BELTSEVICH D.G., MD, PhD (Moscow, Russia)

VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERASIMOV G.A., MD, PhD (New-York, USA)

GRINEVA E.N., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

DEDOV I.I., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

KIM I.V., MD, PhD (Moscow, Russia)

MALIYEVSKIY O.A., MD, PhD (Ufa, Russia)

MORGUNOVA T.B., MD, PhD (Moscow, Russia)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

PETUNINA N.A., MD, PhD (Moscow, Russia)

POLYAKOV V.G., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

SVIRIDENKO N.YU., MD, PhD (Moscow, Russia)

TARANUSHENKO T.E., MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

TROSHINA E.A., MD, PhD, Corresponding member of Russian Academy of Sciences  
(Moscow, Russia)

TSOY U.A., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

---

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ORIGINAL STUDIES

---

И.А. Бондарь, Л.И. Чесноченко, И.П. Краснопевцева  
**ГИДРОПЕРИКАРД ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ.  
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

4

Bondar I.A., Chesnochenko L.I., Krasnopevtseva I.P.  
**HYDROPERICARDIUM IN HYPOTHYROIDISM. FEATURES OF  
THE CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT**

---

А.В. Кияев, М.А. Словак, А.А. Удачина, Н.А. Макрецкая,  
Л.И. Савельев  
**ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО  
СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА НЕ ВЛИЯЕТ  
НА ФИЗИЧЕСКОЕ И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ  
ДЕТЕЙ**

14

Kiiiev A.V., Slovak M.A., Udachina A.A., Makretskaya N.A.,  
Savelyev L.I.  
**NATURAL COURSE OF THE CONGENITAL SUBCLINICAL  
HYPOTHYROIDISM DOES NOT AFFECT PHYSICAL AND  
NEUROPSYCHIATRIC DEVELOPMENT OF CHILDREN**

---

Л.И. Савельев, А.В. Кияев, А.А. Удачина, М.А. Словак,  
Т.И. Беляева  
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИЖНЕГО ПРЕДЕЛА РЕФЕРЕНТНОГО  
ИНТЕРВАЛА СВОБОДНОГО ТИРОКСИНА  
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦЕЛЬЮ ВЫБОРА  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ  
ГИПОТИРЕОЗЕ**

22

Savelyev L.I., Kiiiev A.V., Udachina A.A., Slovak M.A.,  
Belyaeva T.I.  
**LOWER LIMIT OF FREE THYROXINE REFERENCE INTERVAL  
IN NEONATES TO CHOOSE THERAPEUTIC TACTICS FOR  
CONGENITAL HYPOTHYROIDISM**

---

Е.Д. Пешева, Ю.И. Хрулева, С.М. Деунежева,  
К.Р. Еникеева, Д. Мухамбет, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев  
**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

29

Pesheva E.D., Khruleva Y.I., Deunezhewa S.M.,  
Enikeeva K.R., Mukhambet D., Morgunova T.B.,  
Fadeev V.V.  
**THE MAIN PRINCIPLES OF MANAGING PATIENTS WITH  
GRAVES' DISEASE IN CLINICAL PRACTICE**

---

## ГИДРОПЕРИКАРД ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ



© И.А. Бондарь, Л.И. Чесноченко, И.П. Краснопевцева

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Дефицит тиреоидных гормонов отрицательно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы, вызывая формирование «микседематозного сердца».

**ЦЕЛЬ.** Изучить особенности клиники, диагностики и лечения гидроперикарда при гипотиреозе.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно проанализирована частота и особенности клиники первичного гипотиреоза у 84 пациентов, выписанных из эндокринологического отделения ГБУЗ НСО ГНОКБ в 2017-2022 гг.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Перикардиальный выпот зарегистрирован у 9 человек (10,7%). Массивный выпот с сепарацией листков перикарда от 30 до 50 мм и угрозой тампонады был у 4 из 9 пациентов. Даже при большом объеме перикардиального выпота классические симптомы, такие как одышка, ортопноэ, боль в груди, чувство наполнения отсутствовали или были слабо выражены. Потребовалась дифференциальная диагностика с заболеваниями, сопровождающимися накоплением жидкости в полости перикарда. Показатели тиреоидного статуса позволили связать гидроперикард с декомпенсацией или впервые возникшим гипотиреозом. Заместительная терапия тиреоидными гормонами привела к исчезновению симптомов гипотиреоза и уменьшению гидроперикарда. При высоком риске тампонады у 3 пациентов терапия была дополнена перикардиоцентезом. Представлено клиническое наблюдение успешного лечения тиреоидными гормонами в сочетании с проведением перикардиоцентеза тяжелого впервые выявленного гипотиреоза с массивным перикардиальным выпотом.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Перикардиальный выпот при гипотиреозе встречался у 10,7% обследованных, что определяет необходимость проведения УЗИ сердца всем больным с гипотиреозом. Даже массивный выпот при гипотиреозе редко сопровождается симптомами сдавления окружающих тканей. Адекватная заместительная терапия нормализует уровень тиреоидных гормонов и способствует исчезновению гидроперикарда. При необходимости дифференциальной диагностики гидроперикарда или при опасности тампонады для разрешения выпота возможно выполнение перикардиоцентеза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипотиреоз; гидроперикард; перикардиоцентез; левотироксин.

## HYDROPERICARDIUM IN HYPOTHYROIDISM. FEATURES OF THE CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT

© Irina A. Bondar, Liudmila I. Chesnochenko, Irina P. Krasnopevtseva

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Thyroid hormone deficiency negatively affects the state of the cardiovascular system, causing the formation of a «myxedematous heart». The frequency and clinical features of primary hypothyroidism in 84 patients discharged from the endocrinology department of the RCH in 2017-2022 were retrospectively analyzed. Pericardial effusion was registered in 9 people (10.7%). Massive effusion with separation of pericardial leaflets from 30 to 50 mm and the threat of tamponade was in 4 out of 9 patients. Even with a large volume of pericardial effusion, classic symptoms such as shortness of breath, orthopnea, chest pain, and a feeling of fullness were absent or poorly expressed. Differential diagnosis with diseases accompanied by accumulation of fluid in the pericardial cavity was required. Indicators of thyroid status made it possible to associate the hydropericardium with decompensation or hypothyroidism for the first time. Thyroid hormone replacement therapy led to the disappearance of hypothyroidism symptoms and a decrease in the hydropericardium. With a high risk of tamponade in 3 patients, therapy was supplemented with pericardiocentesis. A clinical observation of successful treatment with thyroid hormones in combination with pericardiocentesis of severe newly diagnosed hypothyroidism against the background of autoimmune thyroiditis with massive pericardial effusion is presented.

**KEYWORDS:** hypothyroidism; hydropericardium; pericardiocentesis; levothyroxine.

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипотиреоз — клинический синдром, при котором в крови наблюдается дефицит тиреоидных гормонов и снижается их эффект в тканях-мишенях. При гипотиреозе поражаются многие органы, в первую очередь страдает сердечно-сосудистая система. Наблюдается снижение сократительной способности миокарда и сердечного выброса, отмечается брадикардия, нарушение проводимости, повышение риска атеросклероза, ишемической болезни сердца [1]. Иногда гипотиреоз осложняется накоплением жидкости в плевральной, перикардиальной и брюшной полостях, образуя гипотиреоидный полисерозит или изолированный гидроперикард [1, 2]. Данные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы впервые описаны как «микседематозное сердце» H. Zondek в 1918 г. [3]. Он также дал характеристику изменений на ЭКГ (низкий вольтаж, уплощение или инверсия зубца Т), аномалии на УЗИ, характеризующие массивный перикардиальный выпот и кардиомегалию. По данным литературы, перикардиальный выпот наблюдается у 3–37% пациентов с гипотиреозом [4, 5]. У больных клинические проявления гипотиреоза сочетаются с симптомами гидроперикарда, последние зависят от скорости и характера накопления выпота [6]. Гидроперикард при гипотиреозе обычно плохо диагностируется из-за медленного накопления жидкости и редко появляющихся признаков компрессии рядом расположенных органов [5], при биохимическом исследовании перикардиального выпота наблюдается повышение уровня белка и ЛДГ. На фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами в течение нескольких недель количество жидкости в перикарде значительно уменьшается [7].

**ЦЕЛЬ** — изучить особенности клиники, диагностики и лечения гидроперикарда при гипотиреозе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование.

### Условия проведения

Исследование выполнено в эндокринологическом отделении ГБУЗ НСО ГНОКБ в 2017–2022 гг.

### Критерии включения

- Возраст старше 18 лет
- Мужской и женский пол
- Лабораторно подтвержденный диагноз гипотиреоза
- Госпитализация в эндокринологическое отделение НСО ГНОКБ в 2017–2022 гг.

В исследовании проанализированы ретроспективно 84 истории болезни пациентов с первичным гипотиреозом, выписанных из эндокринологического отделения ГБУЗ НСО ГНОКБ в 2017–2022 гг. Гидроперикард зарегистрирован у 9 из 84 больных. Всем больным с гидроперикардом при гипотиреозе выполнялись исследования общего анализа крови, мочи, холестерина, триглицеридов, скорости клубочковой фильтрации, гормонов щитовидной железы (св.Т<sub>4</sub>, ТТГ, АТТПО), ЭКГ, ФЛГ или рентгенография грудной клетки сделаны 6 пациентам, у трех выполнено МСКТ или КТ органов грудной клетки, УЗИ сердца в динамике прове-

дено 9 больным, 3 пациентам выполнен перикардиоцентез с исследованием перикардиальной жидкости.

### Статистический анализ

Статистический анализ данных выполняли с помощью пакета STATISTICA 6. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Характер распределения количественных признаков проверяли методом Shapiro-Wilk, представляя их в виде средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении ( $M \pm SD$ ), в виде медианы и 25–75% квартилей Me [Q1; Q3] — при распределении, отличном от нормального.

### Этическая экспертиза

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию результатов исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота гидроперикарда при микседеме в проведенном нами исследовании составила 10,7% (у 9 пациентов из 84) в возрасте от 28 до 64 лет, медиана среднего возраста составила 42 года [36; 53]. Преобладали женщины (7 пациенток). Длительность гипотиреоза была от впервые выявленного до 30 лет, 0 [0; 2] (табл. 1).

Все больные страдали первичным манифестным гипотиреозом. На момент диагностики гидроперикарда компенсация гипотиреоза у всех пациентов отсутствовала, о чем свидетельствовали жалобы, характерные для гипотиреоза, и показатели тиреоидных гормонов (табл. 1). Значения ТТГ составили 75 мЕД/л [52,7; 113,0], св.Т<sub>4</sub> 4,5 пмоль/л [3,9; 7,7]. У 6 из 9 пациентов причиной гипотиреоза был аутоиммунный тиреоидит, подтвержденный высоким уровнем Ат к ТПО — 295,65 [100,3; 570,0] мЕД/л и гипозоженной структурой щитовидной железы по УЗИ. У одной больной был послеоперационный гипотиреоз, у остальных двух причина гипотиреоза неизвестна.

У 6 больных из 9 с гидроперикардом был впервые выявленный первичный гипотиреоз, из них 5 не обращались за медицинской помощью и не лечились, хотя в течение последних 2–3 лет были жалобы на слабость, быструю утомляемость, сухость и отечность кожи. Только у 3 больных с впервые выявленным первичным гипотиреозом в течение полугода до госпитализации было ухудшение состояния в виде появления небольшой одышки при нагрузках. По неотложным показаниям после выполнения УЗИ сердца и обнаружения значительного выпота они были транспортированы с первичного приема в стационар. У трех больных с длительным анамнезом гипотиреоза причиной гидроперикарда стала низкая комплаентность пациентов — снижение дозы или самостоятельная отмена левотироксина. В 4 из 9 случаев возможной причиной декомпенсации гипотиреоза с развитием гидроперикарда было присоединение инфекции: мочевиная инфекция, рожистое воспаление, бурзит, сочетание герпетической инфекции и пневмонии.

У всех 9 больных скорость накопления выпота была медленная, в течение нескольких месяцев, что отразилось на клинической картине. Так, при врачебном осмотре не наблюдалось признаков нарушения

Таблица 1. Характеристика больных с гидроперикардом при первичном гипотиреозе

N	Пол, м/ж	Возраст, лет	Длительность гипотиреоза, лет	Доза Левоти- роксина, мкг	ТТГ	св.Т <sub>4</sub>	Нв	Хс	СКФ
					N 0,4–4,0 МЕД/л	N 11,5–22,7 пмоль/л	N 115,0–150,0 г/л	N 2,9–5,2 ммоль/л	N 80,0–145,0 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
1	ж	32	30 лет	100	65	7,7	105	5,5	75,8
2	ж	53	2 года	125	5,6	14,4	126	4,4	87,4
3	м	58	Впервые выявленный	-	107	3,9	117	6,3	59,4
4	ж	64	Впервые выявленный	-	113	3,9	108	4,4	41,2
5	ж	42	Впервые выявленный	-	252,5	6,7	131	5,1	85,2
6	ж	36	Длительность 5 лет	50	42	4,1	131	5,1	89,8
7	ж	41	Впервые выявленный	-	75	3,9	113	7,3	63,7
8	ж	45	Впервые выявленный	-	52,7	8,8	86	6,4	45,0
9	м	28	Впервые выявленный	-	339,9	4,5	117	6,9	62,5
Me		42 [36; 53]	0 [0; 2]		75 [52,7; 113]	4,5 [3,9; 7,7]	117 [108; 126]	5,5 [5,1; 5,4]	63,7 [59,4; 85,2]

гемодинамики. Из симптомов локальной компрессии (тошнота, дисфагия, осиплость голоса, икота) в нашем случае наблюдалась только осиплость голоса у 3 пациентов (возможно, это был признак декомпенсации гипотиреоза). Неспецифические симптомы, связанные с компрессией расположенных рядом органов, — кашель, слабость, снижение аппетита — не отмечались. Лишь у 1 пациента наблюдались сердцебиение и снижение АД. При угрозе тампонады, которая была у 4 больных, отсутствовали растяжение шейных вен, повышение яремного давления, парадоксальный пульс, при аускультации ослабление сердечных тонов было выявлено только у 1 больного.

У всех больных гидроперикард подтвержден данными УЗИ сердца или МСКТ. Согласно клиническим рекомендациям [8], у трех пациентов наблюдался малый перикардиальный выпот, сепарация листков перикарда составляла от 4 до 8 мм, у двух — умеренный, сепарация — 12 и 13 мм, у четырех — выраженный гидроперикард, сепарация — от 30 до 50 мм. У двух человек гидроперикард сочетался с гидротораксом. Сократительная способность сердца у всех больных была в пределах нормы, среднее значение фракции выброса —  $64,05 \pm 6,6\%$ . Отсутствовали морфологические изменения в сердечной мышце и клапанах, что исключало сердечно-сосудистые заболевания как причину гидроперикарда. Перикардиоцентез выполнен 3 пациентам из 4, имеющих угрозу тампонады.

На ЭКГ у всех 9 пациентов зафиксирован синусовый ритм, средняя ЧСС —  $62 \pm 6,6$  уд/мин, только у одного больного была тахикардия до 100 уд/мин, у трех отмечен низкий вольтаж комплексов, у 6 — диффузные изменения миокарда. У 1 пациента наблюдались изменения передне-перегородочной области по типу трансмуральных, с формированием комплекса QS с V1 по V3 отведения без характерной для инфаркта динамики. У двух — систоли-

ческое перенапряжение левого желудочка, в 1 случае зарегистрирована нормальная ЭКГ.

Анемия была у 6 из 9 больных, медиана гемоглобина составила 117 г/л [108; 126]. Показатели липидограммы свидетельствовали о наличии дислипидемии: холестерин — 5,5 ммоль/л [5,1; 6,4]. Только у 4 пациентов отмечено снижение СКФ ниже 60 мл/мин, среднее значение СКФ —  $63,7$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [59,4; 85,2] (табл. 1).

У всех больных проводился дифференциальный диагноз с острым перикардитом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, неопластическим процессом, идиопатическим гидроперикардом. Отсутствие клинических проявлений воспалительного процесса (повышение температуры, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево в анализах крови), специфических изменений на ЭКГ и по УЗИ сердца (утолщение и кальцинирование листков перикарда) позволило исключить острый перикардит. Сердечно-сосудистые заболевания отвергнуты на основании отсутствия морфологических изменений сердечной мышцы, клапанов по данным УЗИ и рентгенологических исследований. Неопластический процесс также исключен после анализа методов визуализации (ЭКГ, УЗИ, МСКТ). Идиопатический гидроперикард, который характеризуется массивным выпотом и отсутствием тампонады и воспаления, также был отвергнут.

При анализе перикардиального выпота (общая биохимия) отмечалось повышение уровня белка  $>30$  г/л и ЛДГ  $>200$  МЕ/л, отношение белка выпота/сыворотка  $>0,5$ , отношение выпота сыворотка  $>0,6$ , клетки крови. Высокий уровень белка и ЛДГ интерпретируются как экссудат при плевральном выпоте, но не при перикардиальном [9]. Трех больным проводились цитологическое исследование и бактериоскопия перикардиального выпота, бактериальный рост отсутствовал, атипические клетки не найдены.

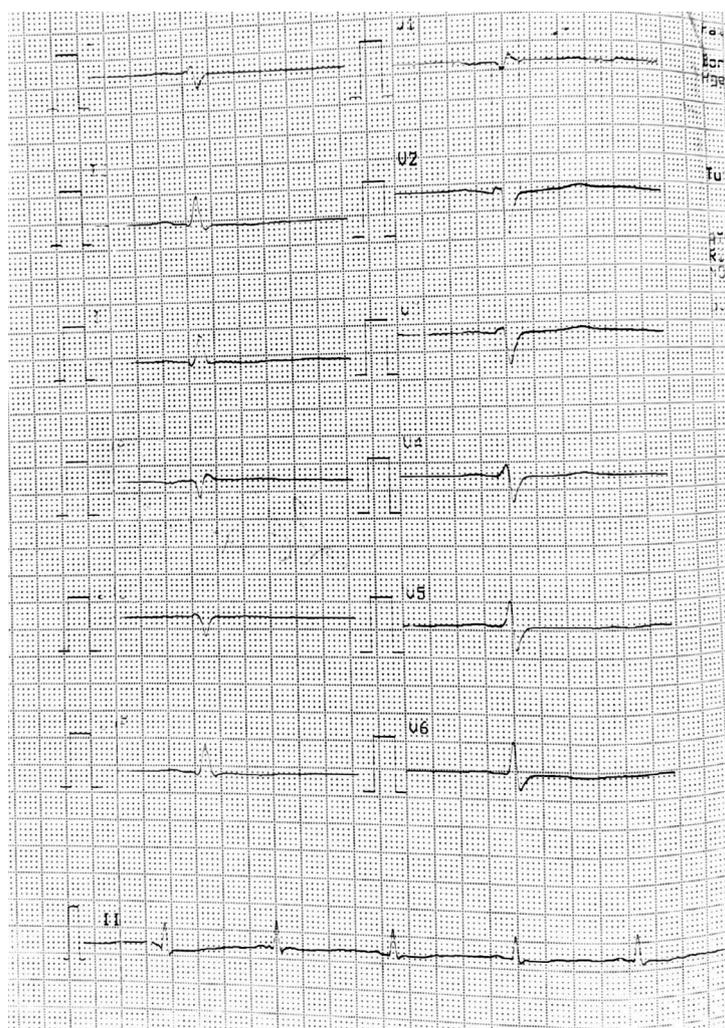


Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента.

С учетом гидроперикарда заместительная терапия при впервые выявленном гипотиреозе начата с малых доз 12,5–25–50 мкг левотироксина в сутки, с постепенным увеличением дозы до расчетной дозы 1,6 мкг/кг в сутки, при длительном течении гипотиреоза доза левотироксина составила 1,6–2,0 мкг/кг в сутки. У всех больных после назначения заместительной тиреоидной терапии в среднесуточной дозе  $1,6 \pm 0,17$  мкг/кг реальной массы тела наблюдалось значительное клиническое улучшение течения гипотиреоза и уменьшение перикардального выпота. Трех больным при угрозе тампонады выполнен перикардиоцентез с целью удаления выпота.

#### Описание клинического случая гипотиреоза с массивным перикардальным выпотом

Приводим клиническое наблюдение тяжелого впервые выявленного гипотиреоза на фоне аутоиммунного тиреоидита с массивным перикардальным выпотом.

Пациент С. 28 лет в течение двух лет отмечал слабость, одышку при физической нагрузке, колющие боли в области сердца, отеки на лице, ногах, сухость кожи, изменение голоса, замедленную речь, сонливость, зябкость. Однако к врачу не обращался, не лечился. Из анамнеза известно, что он принимал участие в ликвидации аварии на заводе по переработке радиоактивных отходов. Был контакт с братом, больным туберкулезом. Гидроперикард диагностирован при прохождении медицинской комиссии. По рентгенограмме органов грудной клетки

выявлено расширение срединной тени, а по УЗИ сердца определена жидкость в перикарде объемом до 900 мл. С угрозой тампонады больной был доставлен в стационар. Объективно наблюдались бледность и сухость кожи, ломкость и сухость волос, отеки ног, лица, надключичных областей, ослабление дыхания с обеих сторон в нижних отделах, расширение границ сердца влево до передней аксиллярной линии, ослабление тонов, снижение АД до 90/60 мм рт.ст. В анализах выявлена анемия (Hb 117 г/л), ускорение СОЭ до 22 мм/ч, повышение АЛТ — 126 ед/л, АСТ — 136 ед/л, холестерина — до 6,9 ммоль/л, СКФ — 62,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Зарегистрирован повышенный уровень ТТГ — 339,9 мЕД/л (референсные значения: 0,34–5,6 мЕД/л), АТ к ТПО — 200,3 мЕД/л (референсные значения: 0,00–9,0 мЕД/л), низкий уровень св.Т<sub>4</sub>: 0,35 пмоль/л (референсные значения: 0,58–1,64 пмоль/л).

ЭКГ: синусовая аритмия ЧСС 67–46 в мин. Выраженные диффузные изменения миокарда с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса, нагрузка на правый желудочек и снижение вольтажа ЭКГ (рис. 1).

УЗИ сердца, фракция выброса 79%, полости не расширены, стенки не утолщены, митральная и трикуспидальная регургитация 1 степени. В полости перикарда большое количество жидкости. По задней стенке левого желудочка — 3 см, над верхушкой — 0,6–1,2 см, над правым желудочком — 0,5 см, за правым предсердием — 0,5–0,6 см. Стенки правого предсердия незначительно коллабируют (рис. 2, 3, 4).

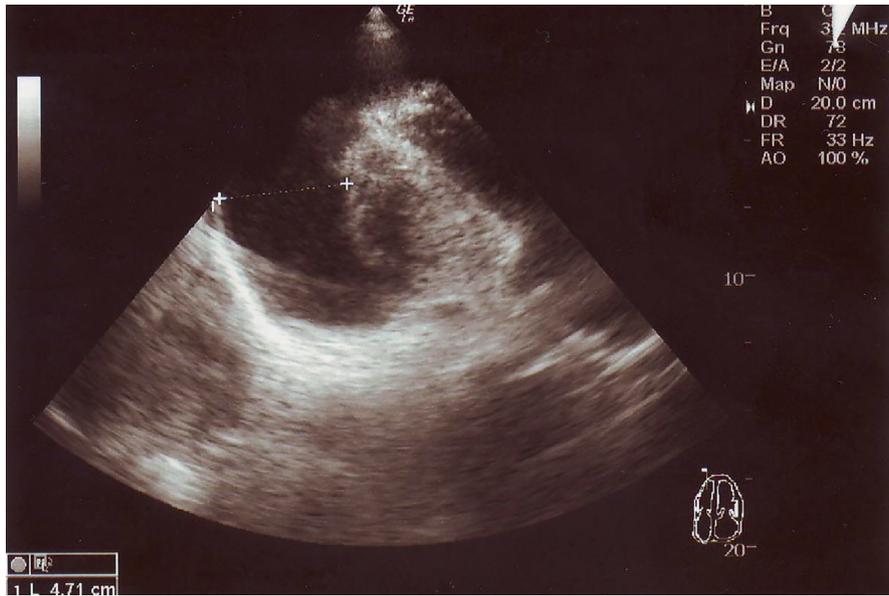


Рисунок 2. УЗИ сердца. Гидроперикард в области верхушки.

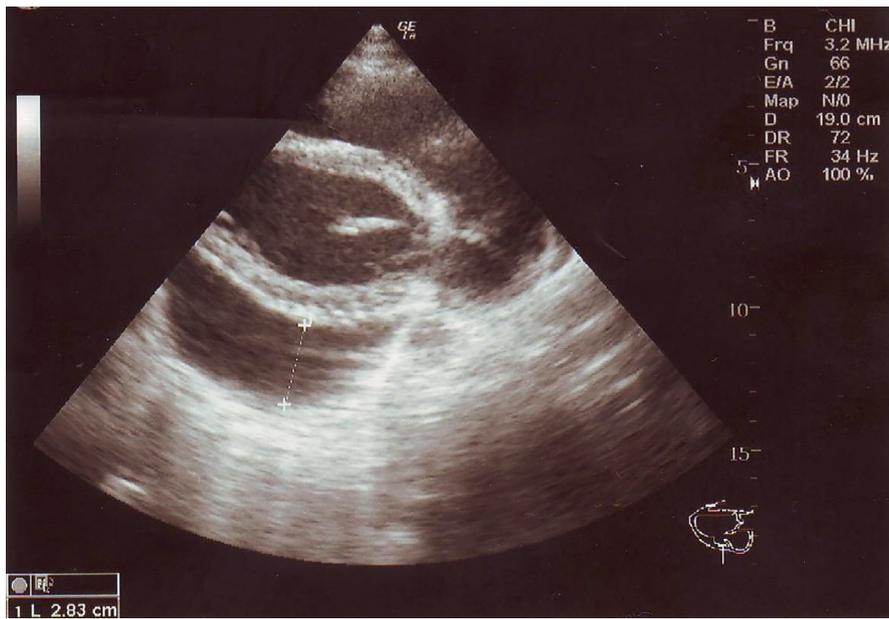


Рисунок 3. УЗИ сердца. Гидроперикард по задним отделам сердца.



Рисунок 4. УЗИ сердца. Гидроперикард за правыми отделами сердца.

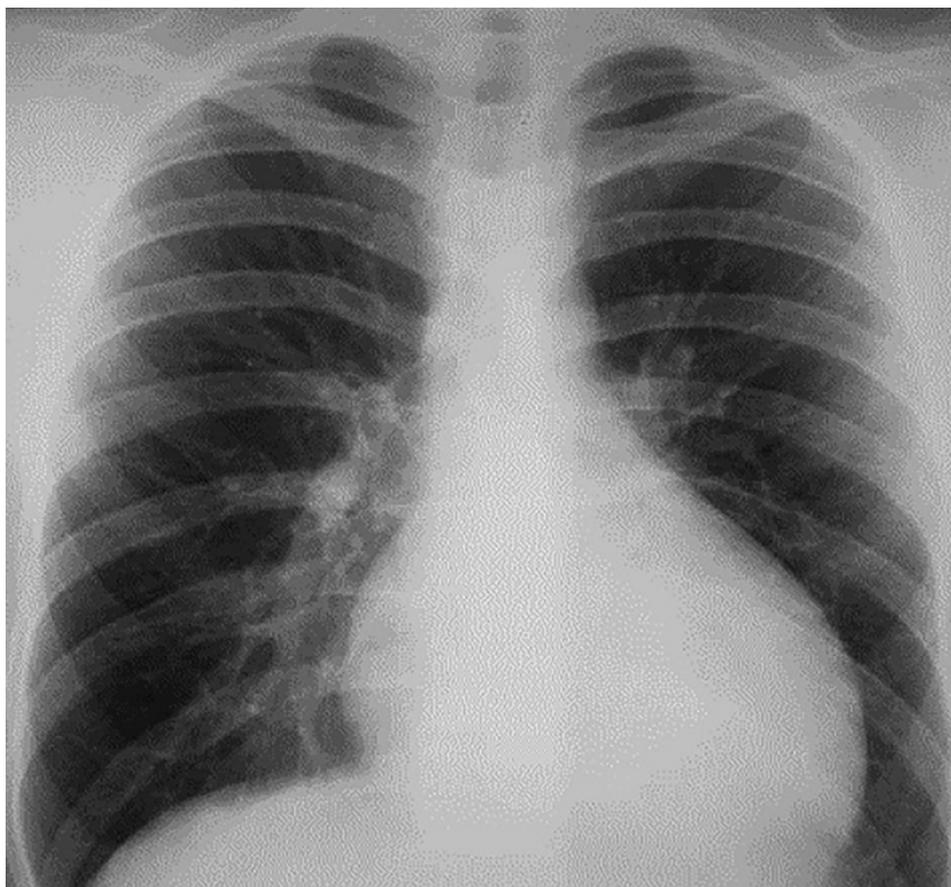


Рисунок 5. РКТ грудной клетки.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки: легочные поля симметричные, инфильтративных и очаговых изменений не выявлено, наблюдается утолщение листков междолевой плевры, незначительное количество жидкости в плевральной полости слева по боковой поверхности в области синуса. Средостение не расширено, л/узлы не увеличены. В полости перикарда имеется жидкость плотностью 8–15 HU: по передней поверхности — до 1,5 см, задней — 2,5 см, нижней — 4–4,5 см. Заключение: признаки гидроперикарда, незначительного гидроторакса слева (рис. 5).

Установлен диагноз: «Аутоиммунный тиреозит, атрофическая форма. Первичный манифестный гипотиреоз, миокардиодистрофия, гидроперикард. ХСН с сохраненной фракцией выброса, II ФК, гидроторакс слева, анемический синдром, дислипидемия». В ГБУЗ НСО ГНОКБ проведена пункция и дренирование перикарда, удалено 1000 мл жидкости. При исследовании пунктата ВК не найдены, атипических клеток нет. После удаления жидкости присоединен Левотироксин 100 мкг, Преднизолон 30 мг 10 дней, с последующим снижением дозы и переходом на НПВС, Фуросемид 40 мг.

На рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной через 7 дней после перикардиоцентеза, — средостение не расширено, не смещено, расположение сердца обычное, конфигурация не изменена. Инфильтративных теней не обнаружено. В синусах выпот, слева — плевральные наслоения. Поперечник сердца в пределах нормы, пульсация по контурам прослеживается. Заключение: 2-сторонний гидроторакс (рис. 6).

Через 3 недели состояние значительно улучшилось. На УЗИ сердца регистрировалось небольшое количество жидкости в полости перикарда, преимущественно по задней межжелудочковой борозде 11–12 мм, правым желудочком — от 2 до 8–9 мм, за правым предсердием 0,5 мм.

Выписан с рекомендациями продолжить прием Левотироксина в дозе 100 мкг с последующим увеличением до 125–150 мкг в сутки. Повторный осмотр проведен через 5 месяцев: у больного купированы симптомы гипотиреоза на дозе Левотироксина 100 мкг в сутки, в анализах повысился уровень гемоглобина до 133 г/л, СКФ — до 82,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, нормализовались АЛТ до 19 ед/л, АСТ до 29 ед/л, снизился общий холестерин до 5,6 ммоль/л, улучшился тиреоидный статус: св.Т<sub>4</sub> — 0,53 пмоль/л (0,58–1,64 пмоль/л), ТТГ — 17,2 мЕД/л (0,34–5,6). По УЗИ сохранялось небольшое количество жидкости в полости перикарда: сепарация листков по задней стенке левого желудочка 1–3 мм, по задней межжелудочковой борозде 3–5 мм. Доза Левотироксина была увеличена до 125 мкг в сутки (1,7 мкг/кг).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что перикардит встречается при различных метаболических нарушениях, наиболее часто при почечной недостаточности, микседеме (табл. 2).

Тиреоидные гормоны важны для нормальной работы сердца. К механизмам тиреоидных гормонов, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему, относятся: связывание с ядерными рецепторами и регуляция

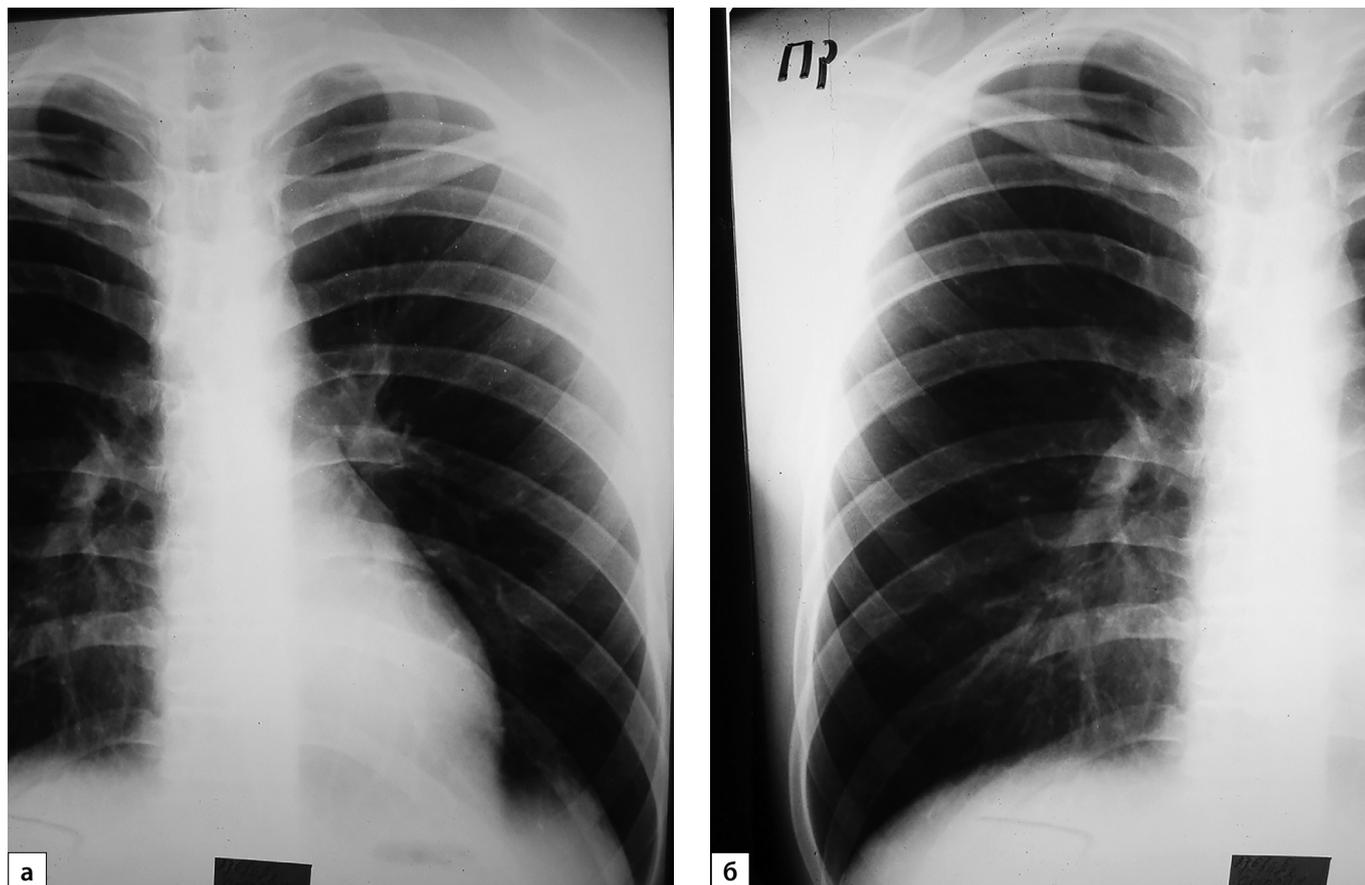


Рисунок 6 (а, б). Обзорные рентгенограммы органов грудной клетки в динамике.

экспрессии генов кардиомиоцитов (прямое геномное воздействие); внеядерное, негеномное действие на ионные каналы мембран кардиомиоцитов, эффекты тиреоидных гормонов на периферическую циркуляцию. Геномные эффекты реализуются в усилении сократимости миокарда, замедлении фиброза, биогенезе митохондрий, негеномные эффекты — в увеличении числа ионных каналов в мембране, снижении окислительного стресса и воспалительного ответа. Дефицит тиреоидных гормонов вызывает снижение сердечного выброса, сократимости миокарда, повышение системного сосудистого сопротивления и диастолического артериального давления, фиброз миокарда, гиперхолестеринемия [11].

Формирование «микседематозного сердца» связано с дефицитом макроэргов, замедлением синтеза белка, жировой инфильтрацией мышечных волокон, накоплением мукополисахаридов и гликопротеидов в миокарде, креатинфосфата, псевдогипертрофией миокарда, оксидативным стрессом, повреждением клеточных мембран, электрической нестабильностью миокарда, повышением натрия и снижением содержания калия в кардиомиоцитах, снижением тонуса миокарда, миогенной дилатацией, нарушением микроциркуляции, атеросклерозом коронарных сосудов, анемией, отеком мышечных волокон, интерстициальной ткани сердца, перикарда, выпотом в полость перикарда [7]. Скопление жидкости

Таблица 2. Перикардит, возникающий при метаболических нарушениях [10]

Этиология	Частота, %	Патогенез, комментарии
Почечная недостаточность, уремия	Высокая	Перикардит имеет вирусную/токсическую/аутоиммунную природу
Микседема	30	В полости перикарда появляется серозный выпот с высоким содержанием холестерина
Болезнь Аддисона	Низкая	Возможное появление выпота обусловлено повышением проницаемости мембран
Диабетический кетоацидоз	Низкая	
Холестериновый перикардит	Очень низкая	Появление стерильного серозно-фибринозного выпота обусловлено транссудацией холестерина
Беременность	Низкая	

в перикардиальном пространстве происходит за счет повышения проницаемости капилляров перикарда для альбумина и снижения дренажа альбумина в лимфатические сосуды, что способствует увеличению внутриперикардиального коллоидного давления. Повышение проницаемости связано с высвобождением гистаминов мастоцитами, индуцированными низким уровнем тиреоидных гормонов и прямым влиянием гипотиреоза на эндотелиальные слои перикардиальных капилляров [12].

В перикардиальной сумке в норме содержится около 10–50 мл жидкости. Это ультрафильтрат плазмы, который необходим для смазки листков перикарда [9]. По скорости нарастания объема выпота в полость перикарда гидроперикард можно разделить на острый и хронический (длительностью более 3 месяцев), по распределению — на локализованный или окружающий, по воздействию на гемодинамику — нет влияния, тампонада сердца, констрикция. По составу — экссудат, трансудат, кровь, крайне редко — воздух или газ на фоне бактериальных инфекций. Размер выпота определяется на основании простой полуколичественной ЭхоКГ-оценки: малый — менее 10 мм, умеренный — 10–20 мм, выраженный — более 20 мм. [8]. Эта оценка необходима для определения риска специфической этиологии и осложнений. Минимальный перикардиальный выпот виден только в систолу, без гемодинамических нарушений, расхождение листков перикарда менее 1 см соответствует около 300 мл выпота, на 1–2 см — 500 мл выпота, на 2 см — более 700 мл выпота [8]. Выпот в перикарде при гипотиреозе накапливается медленно, в течение нескольких дней и даже недель, объем его — от 10–30 до 100–150 мл, редко превышает 500 мл и может протекать бессимптомно [13]. Гемодинамической нестабильности препятствует растяжимость перикарда. Многие авторы публикаций [12, 13] утверждают, что перикардиальный выпот при гипотиреозе является распространенным явлением, гидроперикард обычно невелик и часто встречается при хроническом гипотиреозе, но массивный гидроперикард с тампонадой или гемодинамическими нарушениями является крайне редким осложнением тяжелого декомпенсированного гипотиреоза. Однако в нашем исследовании у большинства больных (66%) наблюдался умеренный или массивный гидроперикард, а значительный объем жидкости с расхождением листков перикарда более 30 мм и угрозой тампонады зарегистрирована у четырех из девяти пациентов.

Гидроперикард при гипотиреозе характеризуется отсутствием выраженного набухания шейных вен, выраженного акроцианоза и увеличения печени, нормальным центральным венозным давлением (ЦВД), невоспалительным характером жидкости. Редко встречается шум трения перикарда. Типичная для гидроперикарда и тампонады тахикардия при гипотиреозе может отсутствовать вследствие низкого уровня Т3 и отсутствия его хронотропного эффекта. В норме Т3 повышает адренергическую чувствительность миокарда и оказывает положительный инотропный и хронотропный эффект [14]. Описанные в литературе особенности течения гидроперикарда при микседеме подтверждены нашим исследованием [8, 12, 13, 14]. Только в одном случае при угрозе тампонады зафиксирована тахикардия. Невоспалительный характер перикардиальной жидкости также под-

твержден. В связи с низкой специфичностью симптомов и медленно формирующейся клиникой гипотиреоза и гидроперикарда симптомы могут рассматриваться как возрастные изменения или другие соматические заболевания, что ведет к поздней диагностике заболевания. Некоторые авторы указывают на возникновение тяжелых, угрожающих жизни осложнений, вплоть до комы, в сочетании с гидроперикардом при длительно декомпенсированном гипотиреозе у пожилых больных, однако в нашем исследовании больные были молодого возраста [15, 16].

Формирование тампонады подтверждает ЭхоКГ визуализация: стабильное расширение нижней полой вены, которая не спадается на вдохе, уменьшение объема прямого трансмитрального кровотока в ЛЖ, компрессия во время диастолы правого желудочка или его коллабирование, коллабирование правого предсердия в систолу [8]. У четырех больных угроза развития тампонады при массивном выпоте подтверждалась только данными УЗИ и рентгенологическим исследованием с минимальными клиническими проявлениями.

Для гипотиреоза на ЭКГ характерны синусовая брадикардия, низкоамплитудные зубцы Р, Т, комплексы QRS, сглаженные или отрицательные Т и небольшая депрессия ST, не связанная с ишемией миокарда, внутрижелудочковые и АВ-блокады. В нашем исследовании присущие гипотиреозу изменения на ЭКГ соответствовали данным литературы. Особенности ЭКГ при перикардите/гидроперикарде: острая стадия: незначительный подъем сегмента ST, отходящего от восходящего колена зубца S, положительный зубец Т; хроническая стадия: острокопечный зубец Т с депрессией сегмента ST [17].

Кроме гидроперикарда тяжесть гипотиреоза подтверждается присутствием других осложнений заболевания. Иногда с гидроперикардом сочетается выпот в плевральную полость. Согласно исследованиям, у 25–50% больных гипотиреозом наблюдается анемия [18]. В последние годы этот процент снижается в связи сокращением числа случаев тяжелого гипотиреоза. В нашем исследовании анемия зарегистрирована у шести из девяти больных с гидроперикардом. Анемия связана с дефицитом эритропоэтина в сыворотке; как правило, она нормохромная, так как достаточны запасы железа, витамина В12 и фолиевой кислоты; может быть нормоцитарная или незначительно макроцитарная и компенсируется анемия через несколько недель или месяцев после начала заместительной терапии гипотиреоза [19].

Функция почек на фоне гипотиреоза ухудшается вторично вследствие гемодинамических нарушений, отрицательного инотропного эффекта на сердце, уменьшения объема циркулирующей крови, повышения общего периферического сопротивления сосудов, почечной вазоконстрикции. Сниженная клубочковая фильтрация носит обратимый характер и на фоне тиреоидной терапии восстанавливается через 6–24 недели [20]. Обсуждается также развитие рабдомиолиза, накопление азотистых шлаков как причины формирования ОПН [15]. У больных с нарушением функции почек манифестный гипотиреоз наблюдается в 18–20% случаев [20]. Только у трех наших пациентов было снижение СКФ ниже 60 мл/мин.

Для гипотиреоза характерна дислипидемия. Выявлена также ассоциация между дозами заместительной гормональной терапии и показателями липидограммы.

При гипотиреозе снижается скорость синтеза и распада липидов в результате уменьшения активности липопротеидлипазы, нарушается транспорт и выведение атерогенных липидов из организма с желчью. Вместе с тем преувеличено мнение об атерогенном влиянии гипотиреоза — более выраженные явления атеросклероза возможны только при сопутствующей АГ, особенно у пожилых [20]. В нашем исследовании о декомпенсации гипотиреоза свидетельствовало повышение холестерина.

Гидроперикард может быть полностью купирован тиреоидными гормонами без инвазивного вмешательства в течение 4–26 недель [21]. Купирование микседематозного перикардального выпота предшествует клинической и биохимической компенсации гипотиреоза. Тиреоидная терапия останавливает также прогрессирование накопления жидкости и предотвращает коллапс сердца. При лечении гипотиреоза общепринятым считается назначение сразу полной заместительной дозы, рассчитанной на массу тела, пациентам молодого и среднего возраста. Пожилым больным или при наличии сопутствующей кардиальной патологии рекомендуется начинать терапию левотироксином с небольших доз, с последующим повышением под контролем ТТТ [22]. В литературе описаны также случаи лечения левотироксином в сочетании с лиотиронином [21]. Так, Po Shan Wong представил два наблюдения, в которых продемонстрирована быстрая нормализация функции щитовидной железы при наличии гидроперикарда с использованием агрессивной заместительной терапии лиотиронином в сочетании с левотироксином, что привело к разрешению перикардального выпота и предотвращению его повторного накопления. Дискутируется вопрос о необходимости проведения перикардиоцентеза при микседематозном гидроперикарде. Показанием для перикардиоцентеза является риск тампонады, а также необходимость дифференциальной диагностики гидроперикарда, возможности другой патологии, помимо гипотиреоза, которая способствует сохранению выпота.

В нашем наблюдении трем пациентам проводился перикардиоцентез в связи с риском тампонады.

Таким образом, перикардальный выпот при гипотиреозе является нередким осложнением первичного гипотиреоза и может встречаться более чем в 10% случаев. Это определяет необходимость проведения УЗИ сердца всем больным с гипотиреозом. Гидроперикард при гипотиреозе даже при значительном накоплении жидкости и угрозе тампонады редко проявляется симптомами, связанными со сдавлением окружающих тканей. Адекватная заместительная терапия нормализует уровень тиреоидных гормонов и способствует медленному (в течение нескольких месяцев) исчезновению гидроперикарда. При необходимости дифференциальной диагностики гидроперикарда или при опасности тампонады для разрешения выпота может быть рассмотрено выполнение перикардиоцентеза.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Информация о финансировании.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Участие авторов.** Бондарь И.А. — существенный вклад в концепцию исследования; внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Чесноченко Л.И. — существенный вклад в получение, анализ, интерпретацию результатов; существенный вклад в написание статьи; Краснопецева И.П. — существенный вклад в обработку материалов, анализ и интерпретацию полученных данных; существенный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 2-е изд., перераб и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 1112 с. — ISBN 978-5-9704-6751-0 [Dedov II. Endocrinology: national guidelines / edited by II Dedov, GA Melnichenko. — 2nd ed., reworked supplement. — Moscow: GEOTAR-Media, 2022. — 1112 p. — ISBN 978-5-9704-6751-0.] //URL:https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970467510.html
2. Бондарь И.А., Чесноченко Л.И., Зенкова Е.В., Краснопецева И.П. Асцит при микседеме: клинический случай регресса асцита на фоне тиреоидной терапии // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15. — №25. — С. 12–18. [Bondar IA, Chesnochenko LI, Zenkova EV, Krasnopevtseva IP. Ascites with myxedema: a clinical case of ascites regression against the background of thyroid therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(25):12-18.] doi: https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-25-12-18
3. Zondek H. Das Myxoedemherz [The myxoedema heart] *Minchen med.Wochenschr*. 1918;43:1180-1182
4. Chahine J, Ala CK, Gentry JL, et al. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart*. 2019;0:1–7. doi: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314528
5. Kaur H, Chakwop Ngassa H, Elmenawi KA, Anil V, Gosal H, Mohammed L. Hypothyroidism-Related Cardiac Tamponade. *Cureus*. October 2021. doi: https://doi.org/10.7759/cureus.18611
6. Huang Y, Zhang J, Sun Y. Chronic massive pericardial effusion: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2020;48(11):030006052097309. doi: https://doi.org/10.1177/0300060520973091
7. Крючкова О.Н., Турна Э.Ю. Отечный синдром у больных гипотиреозом. Особенности диагностики и лечения // Крымский терапевтический журнал. — 2010. — №1(14). — С. 1–4. [Kryuchkova ON, Turna EY. Edematous syndrome in patients with hypothyroidism. Features of diagnosis and treatment. *Crimean Therapeutic Journal*. 2010;1(14):1-4.]
8. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Тарловская Е.И., и др. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. // Российский кардиологический журнал. 2023. — Т. 28. — №3. — С. 5398. [Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, et al. Pericarditis. Clinical guidelines 2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5398.] doi: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5398
9. Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur Heart J* 2015;36:2921–64 doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318

10. Бойцов С.А., Карпов Ю.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний сердца и сосудов: Compendium / Под общей ред. С.А. Бойцова, Ю.А. Карпова. — М.: Литтерра, 2024. — 720 с. (Серия «Рациональная фармакотерапия»). [Boitsov SA, Karpov YuA. Rational pharmacotherapy of heart and vascular diseases: Compendium / under the general editorship of SA Boitsov, YuA Karpov. — Moscow: Litterra, 2024. — 720 p. (Series «Rational pharmacotherapy».)] doi: <https://doi.org/10.33029/4235-0397-0-SSZ-2024-1-720>
11. Борисов Д.В., Губаева Д.Н., Праскурничий Е.А. Использование гормонов щитовидной железы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 6-14. [Borisov DV, Gubaeva DN, Praskurnichy EA. The use of thyroid hormones in the treatment of cardiovascular diseases: literature review. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):6-14.] <https://doi.org/10.14341/probl12471>
12. Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314528>
13. Mujuni D, Swantek C, Requena Amas C, Chatterjee T. Pericardial Effusion with Tamponade in Untreated Hypothyroidism. *Am J Case Rep*. 2022;24. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.938520>
14. Wang J-L, Hsieh M-J, Lee C-H, et al. Hypothyroid Cardiac Tamponade: Clinical Features, Electrocardiography, Pericardial Fluid and Management. *Am J Med Sci*. 2010;340(4):276-281. doi: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181e664c6>
15. Максимова О.В., Чобитко В.Г. Гипотиреодная кома. Клиническое наблюдение // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1217–1220. [Maksimova OV, Chobitko VG. Hypothyroid coma. Clinical observation. *Therapeutic Archive*. 2021;93(10):1217-1220.] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201080>
16. Вернигородский В.С., Власенко М.В., Паламарчук А.В., и др. Терапевтические маски гипотиреоза // *Практикующему эндокринологу*. — 2018. — Т. 14. — №5. — С. 503-507. [Vernigorodsky VS, Vlasenko MV, Palamarchuk AV, et al. Therapeutic masks of hypothyroidism. *A practicing endocrinologist*. 2018;14(5):503-507.] doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688>
17. Omar S, Hadj Taeib S, Kanoun F, et al. Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction. *Tunis Med*. 2010;88 (11):783–788.
18. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2011. — Т. 7. — №4. — С. 27. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20117427-31>
19. Connor A, Taylor JE. Renal impairment resulting from hypothyroidism. *Clin Kidney J*. 2008;1(6):440-441. doi: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn158>
20. Мунир А.Р., Говиндан Р., Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Состояние коронарного русла и оценка роли заместительной гормональной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне первичного манифестного гипотиреоза // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — №9. [Munir AR, Govindan R, Ankudinov AS, Kalyagin AN. The state of the coronary artery and assessment of the role of hormone replacement therapy in patients with coronary heart disease against the background of primary manifest hypothyroidism // *Cardiology*. 2020;60(9).] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1029>
21. Wong PS, Lim SW, Tong CV, MOhamad M, Hussein Z. Use of Combination of Oral Levothyroxine and Liothyronine in Severe Hypothyroidism With Massive Pericardial Effusion. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2022;37(2):106-112. doi: <https://doi.org/10.15605/jafes.037.02.17>
22. Гипотериоз: клинические рекомендации/Минздрав РФ. — М., 2021-2022-2023. [Hypothyroidism. Clinical recommendations. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021-2022-2023 (In Russ.)]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Бондарь Ирина Аркадьевна**, д.м.н., профессор [Irina A. Bondar, MD, PhD, Professor]; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52 [address: 52 Krasniy prospect, Novosibirsk, 630091, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4641-3874>; AuthorID: 155448; eLibrary SPIN: 6633-8947; e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

**Чесноченко Людмила Ивановна**, к.м.н. [Ludmila I. Chesnochenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2228-6492>; AuthorID: 473644; e-mail: z1117779@yandex.ru  
**Краснопевцева Ирина Петровна**, к.м.н. [Irina P. Krasnopevtseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7626-7122>; SPIN-код: 9553-7139; AuthorID: 1047129; e-mail: irinakrasnopevtseva@gmail.com

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 20.03.2024. Рукопись одобрена: 16.04.2024. Received: 20.03.2024. Accepted: 16.04.2024.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарь И.А., Чесноченко Л.И., Краснопевцева И.П. Гидроперикард при гипотиреозе. Особенности клиники, диагностики и лечения // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2023. — Т. 19. — №3 — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12778>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Bondar IA, Chesnochenko LI, Krasnopevtseva IP. Hydropericardium in hypothyroidism. Features of the clinic, diagnosis and treatment. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(3):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12778>

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



© А.В. Кияев<sup>1,2\*</sup>, М.А. Словак<sup>1,2</sup>, А.А. Удачина<sup>1</sup>, Н.А. Макрецкая<sup>3</sup>, Л.И. Савельев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup>Медико-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 левотироксином 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<sup>1,2\*</sup>, Mariya A. Slovak<sup>1,2</sup>, Anastasiya A. Udachina<sup>1</sup>, Nina A. Makretskaya<sup>3</sup>, Leonid I. Savelyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Regional Child Hospital, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup>Research 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.Т<sub>4</sub>; 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.Т<sub>4</sub>, 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.Т<sub>4</sub>, 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.Т<sub>4</sub> 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.Т<sub>4</sub>) 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.Т<sub>4</sub>.

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.Т<sub>4</sub>). 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,  $\Delta$  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  $\Delta$  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.Т<sub>4</sub> в процессе динамического наблюдения за детьми проводились на различных автоматических хемилюминесцентных анализаторах.

#### Основные конечные точки:

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

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

Показатели	Исходно	Конечная точка	Критерий, p
ТТГ, мМЕ/л	<b>18,2</b> [15,8; 36,6] (10,1–165,0)	<b>11,76</b> [8,7; 21,5] (7,2–32,6)	W=15,00 p=0,008
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	<b>14,13</b> [11,2; 18,5] (10,0–22,4)	<b>14,03</b> [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.Т<sub>4</sub> не изменился и оставался в пределах референсного диапазона (табл. 2).

В таблице 3 представлена динамика уровней ТТГ и св.Т<sub>4</sub> 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	<b>*50,1</b> [35,6; 75,1] (15,0–121,0)	<b>16,10</b> [6,3; 21,0] (1,3–75,0)	<b>*11,13</b> [9,1; 17,6] (4,4–53,0)	$F=7,20$ $p=0,027$ $*W=2,0$ $p=0,012$
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	<b>12,3</b> [10,3; 16,9] (10,0–22,0)	<b>15,01</b> [12,8; 17,6] (11,4–19,1)	<b>14,10</b> [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	<b>4,0</b> [3,8; 7,7] (1,2–10,3)	<b>3,4</b> [3,0; 6,8] (1,1–15,6)	$U=129,0$ <b><math>p=0,347</math></b>
SDS роста	<b>0,22</b> [-0,06; 0,96] (-1,46; 1,34)	<b>-0,01</b> [-0,50; 0,26] (-1,38; 3,02)	$U=130,5$ <b><math>p=0,318</math></b>
$\Delta$ SDS роста	<b>0,28</b> [-0,26; 0,51] (-1,56; 1,54)	<b>0,09</b> [-1,23; 0,41] (-1,76–1,98)	$U=123,5$ <b><math>p=0,558</math></b>
SDS ИМТ	<b>0,71</b> [0,45; 1,71] (-2,24; 1,91)	<b>-0,59</b> [-0,84; 0,23] (-2,80; 1,17)	$U=152,0$ <b><math>p=0,018</math></b>

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	<b>4,0</b> [3,8; 7,7] (1,2–10,3)	<b>1,5</b> [1,4; 1,8] (1,0–2,7)	
SDS роста	<b>0,22</b> [-0,06; 0,96] (-1,46–1,34)	<b>-0,40</b> [-0,89; 0,74] (-1,3–1,71)	$W=17,0$ <b><math>p=0,570</math></b>
$\Delta$ SDS роста	<b>0,28</b> [-0,26; 0,51] (-1,56–1,54)	<b>0,22</b> [-0,58; 0,79] (-1,69–1,01)	$W=15,0$ <b><math>p=0,742</math></b>
SDS ИМТ	<b>0,71</b> [0,45; 1,71] (-2,24–1,91)	<b>0,07</b> [-0,27; 0,84] (-1,06–1,68)	$W=12,0$ <b><math>p=0,250</math></b>

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

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	<b>110,0</b>	115,7	<b>134</b>
ЗГТ (n=6 из 8)	103	106,7	<b>107,0</b>	113,0	<b>124</b>
тест Манна-Уитни					
U критерий	36,50				
p критерий	<b>0,818</b>				

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.Т<sub>4</sub> 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.Т<sub>4</sub>. Так, ЗГТ незамедлительно назначается в следующих случаях: 1) при повышении уровня ТТГ в венозной крови выше 20 мМЕ/л даже при нормальном уровне св.Т<sub>4</sub> (то есть как раз в случае ВСГ); 2) при снижении уровня ТТГ в венозной крови ниже 20 мМЕ/л и при уровне св.Т<sub>4</sub> 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.Т<sub>4</sub>, 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; Макрецкая 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>
- Макрецкая Н.А., Безлепкина О.Б., Колодкина А.А., и др. Молекулярно-генетические основы дисгенезии щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 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 тиреология*. — 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>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИЖНЕГО ПРЕДЕЛА РЕФЕРЕНТНОГО ИНТЕРВАЛА СВОБОДНОГО ТИРОКСИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦЕЛЬЮ ВЫБОРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ



© Л.И. Савельев<sup>1\*</sup>, А.В. Кияев<sup>1,2</sup>, А.А. Удачина<sup>1</sup>, М.А. Словак<sup>1,2</sup>, Т.И. Беляева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup>Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из распространенных тиреоидных заболеваний у детей, при котором раннее выявление и быстрое начало ЗГТ имеют важное значение для дальнейшего нормального развития. В клинической практике одной из ключевых проблем является дифференциация уровня свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) для выявления случаев явного гипотиреоза, требующего незамедлительного назначения левотироксина, и субклинического гипотиреоза, позволяющего клиницисту разобраться в причинах повышения ТТГ в ходе динамического наблюдения и принять кардинальное решение о необходимости пожизненной заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

**ЦЕЛЬ.** Установить значения нижнего предела референтного интервала (НПРИ) для св.Т<sub>4</sub> у новорожденных для принятия решения в отношении терапевтической тактики ВГ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** лабораторные исследования выполнены до 2013 г. на анализаторе «Wallac DELFIA» (нормативы для св.Т<sub>4</sub> 9,8–16,8 пмоль/л), затем — на анализаторе «bioMerieux VIDAS» (нормативы для св.Т<sub>4</sub> 10,6–19,4 пмоль/л). РИ определяли непрямой методом на основе результатов измерений св.Т<sub>4</sub> у новорожденных, обследованных в рамках неонатального скрининга на этапе уточняющей диагностики.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** При анализе измерений св.Т<sub>4</sub> всех 1596 новорожденных, включенных в исследование, получены следующие пределы РИ: НПРИ — 10,9 пмоль/л (90% ДИ 10,5; 11,1), верхний — 25,5 пмоль/л (90% ДИ 25,1; 26,4). НПРИ в группах в зависимости от сроков гестации: у доношенных — 11,10 пмоль/л, (90% ДИ 10,70–11,60 пмоль/л); у недоношенных — 9,63 пмоль/л (90% ДИ 9,20 — 11,30 пмоль/л).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В клинической практике целесообразно использовать точку разделения для св.Т<sub>4</sub> ниже 11,0 пмоль/л для принятия решения о необходимости ЗГТ, независимо от дня проведения уточняющей диагностики и срока гестации. При уровне св.Т<sub>4</sub> выше 11,0 пмоль/л, независимо от уровня повышения ТТГ, можно интерпретировать данное состояние как субклинический гипотиреоз и выбрать тактику динамического наблюдения с ежемесячным контролем тиреоидных тестов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденный гипотиреоз; св.Т<sub>4</sub>; референтный интервал; точка разделения для св.Т<sub>4</sub>; заместительная гормональная терапия.

## LOWER LIMIT OF FREE THYROXINE REFERENCE INTERVAL IN NEONATES TO CHOOSE THERAPEUTIC TACTICS FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

© Leonid I. Saveliev<sup>1\*</sup>, Aleksei V. Kiaev<sup>1,2</sup>, Anastasiya A. Udachina<sup>1</sup>, Mariya A. Slovak<sup>1,2</sup>, Tatiyana I. Belyaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Regional Child Hospital, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup>Clinic and Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russia

**OBJECTIVES:** Congenital hypothyroidism (CH) is one of the common thyroid disorders in children. Early detection and prompt initiation of hormone replacement therapy (HRT) are important for further normal neonatal development. In clinical practice, one of the key problems is the differentiation of fT<sub>4</sub> level to identify cases of obvious hypothyroidism requiring immediate prescription of levothyroxine, and subclinical hypothyroidism, allowing the clinician to understand the causes of elevated TSH during dynamic monitoring and make a cardinal decision on the need for lifelong HRT.

**AIM:** To establish the values of the lower limit of the reference interval (LLRI) for fT<sub>4</sub> in newborns to decide on therapeutic tactics.

**MATERIALS AND METHODS:** Until 2013 laboratory tests were performed on a «Wallac DELFIA» analyser (normative values for fT<sub>4</sub> 9.8–16.8 pmol/l), then on a «bioMerieux VIDAS» analyser (normative values for fT<sub>4</sub> 10.6–19.4 pmol/l). RI was determined based on the results of cT<sub>4</sub> measurements in newborns examined in the neonatal screening framework at the clarifying diagnosis stage.

**RESULTS:** LLRI for fT<sub>4</sub> of all 1596 neonates was 10.9 pmol/l (90% CI 10.5; 11.1), in full term neonates — 11.10 pmol/l, (90% CI 10.70–11.60 pmol/l); in premature neonates — 9.63 pmol/l (90% CI 9.20–11.30 pmol/l)

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



**CONCLUSIONS:** in clinical practice, it is reasonable to use the cut-off point for fT4 below 11.0 pmol/l to decide on the need for HRT, irrespective of the day of clarifying diagnosis and gestational age. If the level of fT4 is higher than 11.0 pmol/l, regardless of the level of TSH increase, it is possible to interpret this condition as subclinical hypothyroidism and to choose the tactics of dynamic follow-up with monthly control of thyroid tests.

**KEYWORDS:** congenital hypothyroidism; free T4; reference interval; cut-off point for fT4; hormone replacement therapy.

## ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из распространенных заболеваний щитовидной железы у детей [1]. Раннее выявление и быстрое начало заместительной гормональной терапии (ЗГТ) имеют важное значение для дальнейшего нормального развития детей с данной патологией [2]. Однако в современной практике детского эндокринолога одной из ключевых проблем является дифференциация уровня свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) на этапе уточняющей диагностики для выявления случаев явного ВГ, требующего незамедлительного назначения ЗГТ, и субклинического (ВСГ) или транзитного ВГ, позволяющего клиницисту разобратся в причинах повышения тиреотропного гормона (ТТГ) в ходе динамического наблюдения, уточнить этиологическую форму заболевания и принять кардинальное решение о необходимости пожизненной заместительной гормональной терапии.

В международных клинических рекомендациях по ВГ [3, 4] описаны критерии оценки степени тяжести по уровню св.Т<sub>4</sub>, принимая за точку разделения уровень 15 пмоль/л, которая определена на выборке всего из 82 новорожденных 10-дневного возраста [5]. В целом же, исследований, изучавших референтные интервалы (РИ) св.Т<sub>4</sub> у новорожденных в зависимости от пола, возраста, веса и срока гестации недостаточно, а их дизайн и полученные результаты крайне противоречивы [6–11].

Вместе с тем в тест-системах, применяющихся в центрах неонатального скрининга РФ, предлагают использовать в качестве нижнего предела референтных интервалов (НПРИ) для св.Т<sub>4</sub> — уровень 10–11 пмоль/л (в соответствии с РИ, предлагаемыми производителями тест-систем). И в целом, вопрос о назначении терапии при нормальном значении св.Т<sub>4</sub> или ВСГ остается малоизученным и дискуссионным во всех странах [12–16].

## ЦЕЛЬ

Установить значения НПРИ для св.Т<sub>4</sub> у новорожденных детей до 30 дня жизни с целью определения точки разделения для принятия дальнейшей тактики в отношении терапии врожденного гипотиреоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одномоментное ретроспективное исследование, включающее анализ медицинской документации, 1806 детей с 2006 по 2015 гг.

Лабораторные исследования выполнены с 2006 по 2013 гг. на анализаторе «Wallac DELFIA» (нормативы для св.Т<sub>4</sub> 9,8–16,8 пмоль/л), затем, начиная с 2013 г., на анализаторе «bioMerieux VIDAS» (нормативы для св.Т<sub>4</sub> 10,6–19,4 пмоль/л). Организация исследований РИ прямым методом (проспективное формирование выборки

из здоровых добровольцев в соответствии с классическими критериями) у новорожденных детей сложная логистическая и этическая задача. В настоящем исследовании РИ определяли непрямой методом на основе базы данных результатов измерений св.Т<sub>4</sub> у новорожденных, обследованных в рамках неонатального скрининга на этапе уточняющей диагностики [17, 18] в период с 2006 по 2015 гг.

### Место и время проведения исследования

Обследование проводилось на базе лаборатории неонатального скрининга ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр охраны здоровья матери и ребенка» г. Екатеринбурга (главный врач: Е.Б. Николаева), в период с 2006 по 2015 гг. Обработка результатов исследования, статистический анализ и написание статьи проводились в период 2022–2023 гг. соавторами работы на базе ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург (главный врач: О.Ю. Аверьянов).

#### Критерии включения:

- 1) дети, имевшие по результатам первичного неонатального скрининга: (доношенные — на 3–5-е сутки — уровень ТТГ капиллярной крови более 8,5 мМЕ/л, недоношенные — на 7–14-е сутки — уровень ТТГ капиллярной крови более 6,8 мМЕ/л, и направленные на уточняющую диагностику (определение ТТГ и св.Т<sub>4</sub> в сыворотке крови);
- 2) повторное тестирование не позднее 30-го дня жизни и полученный уровень ТТГ в сыворотке крови менее 20 мМЕ/л;
- 3) наличие медицинской документации и полные данные медицинского обследования (результаты скрининга и уточняющей диагностики).

#### Критерии исключения:

- 1) уровень ТТГ в сыворотке крови при уточняющей диагностике менее 0,1 мМЕ/л (n=5) и более 20 мМЕ/л (n=10);
- 2) уровень св.Т<sub>4</sub> в сыворотке крови при уточняющей диагностике менее 8,0 пмоль/л (n=6);
- 3) неполные медицинские данные (n=41);
- 4) повторное измерение св.Т<sub>4</sub> в динамике после уточняющей диагностики при подозрении на ВГ (n=148).

В соответствии с критериями включения и исключения была сформирована выборка из 1596 детей для определения РИ св.Т<sub>4</sub>, в том числе 1142 доношенных ребенка и 150 недоношенных (табл. 1).

### Статистическая обработка

Для описания выборок новорожденных по возрасту, массе тела, концентраций ТТГ и св.Т<sub>4</sub> рассчитывали медиану, межквартильный диапазон, минимальное и максимальное значения. Зависимости между концентрацией св.Т<sub>4</sub> и массой тела новорожденных, гестационным возрастом и возрастом в момент измерения св.Т<sub>4</sub> представлены в виде графиков линейной регрессии.

Таблица 1. Характеристика выборки для определения св.Т<sub>4</sub>

	<b>n</b>	<b>Мин.</b>	<b>1-й квартиль</b>	<b>Медиана</b>	<b>3-й квартиль</b>	<b>Макс.</b>
возраст, дни	1596	4	15,0	<b>19,0</b>	24,0	30
масса тела, г	1596	660	2940,0	<b>3300,0</b>	3660,0	6230
ТТГ, мМЕ/л	1596	0,1	3,20	<b>4,65</b>	7,20	19,9
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	1596	8,2	14,50	<b>16,60</b>	18,90	42,4

Зависимость считалась статистически значимой, если коэффициент  $b$  (коэффициент наклона линии регрессии) уравнения линейной регрессии  $y = a + bx$  отличался от нуля при  $p < 0,05$ .

Определение референтных границ концентрации св.Т<sub>4</sub> проводили с помощью непараметрического квантильного метода. Значения 2,5 и 97,5 процентилей с их 90% доверительными интервалами (ДИ) были определены как нижний и верхний пределы референтного интервала. Для сравнения результатов, полученных в разных группах новорожденных, использовался критерий Краскала-Уолиса. Статистическая обработка данных проводилась в программе Analyse-it (Analyse-it Software, Ltd).

### Этическая экспертиза

На проведение исследований было получено разрешение комитета по этике. Исследования проводились в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика первичной выборки представлена в таблице 1.

При анализе измерений концентрации св.Т<sub>4</sub> в сыворотке крови всех новорожденных, включенных в исследование, получены следующие пределы РИ: нижний предел (НПРИ) — 10,9 пмоль/л (90% ДИ 10,5; 11,1), верхний — 25,5 пмоль/л (90% ДИ 25,1; 26,4).

Затем был проведен регрессионный анализ для определения зависимости распределения уровня св.Т<sub>4</sub> от возраста обследуемых новорожденных детей в день проведения уточняющей диагностики (рис. 1) и их массы тела (рис. 2).

Выявлена обратная линейная зависимость между возрастом ребенка и уровнем св.Т<sub>4</sub>, то есть чем позже обследован новорожденный, тем ниже был уровень тироксина в сыворотке (рис. 1).

При этом уровень св.Т<sub>4</sub> никак не зависел от массы тела ребенка.

В дальнейшем рассчитывали РИ в группах в зависимости от сроков гестации: доношенные и недоношенные новорожденные. Возраст, масса тела, концентрация ТТГ и св.Т<sub>4</sub> в сыворотке в анализируемых группах

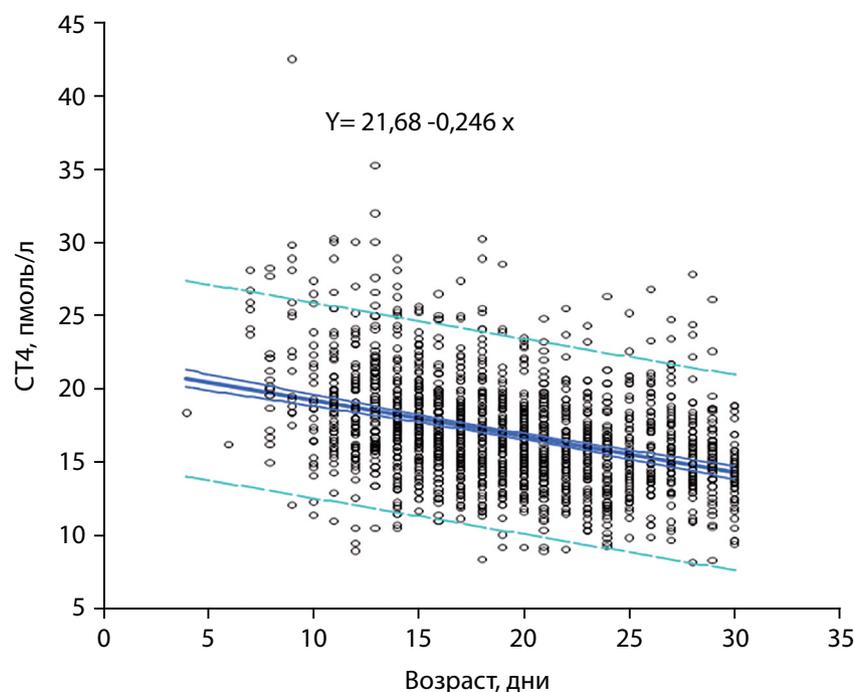


Рисунок 1. Зависимость между возрастом ребенка и уровнем св.Т<sub>4</sub>.

Коэффициент наклона  $b = -0,246$  (95% ДИ  $-0,275; -0,217$ ),  $p < 0,001$ . Синяя толстая линия — линия линейной регрессии, синие тонкие линии — 95% ДИ линии линейной регрессии, штриховые линии ограничивают предсказуемый на 95% интервал регрессии.

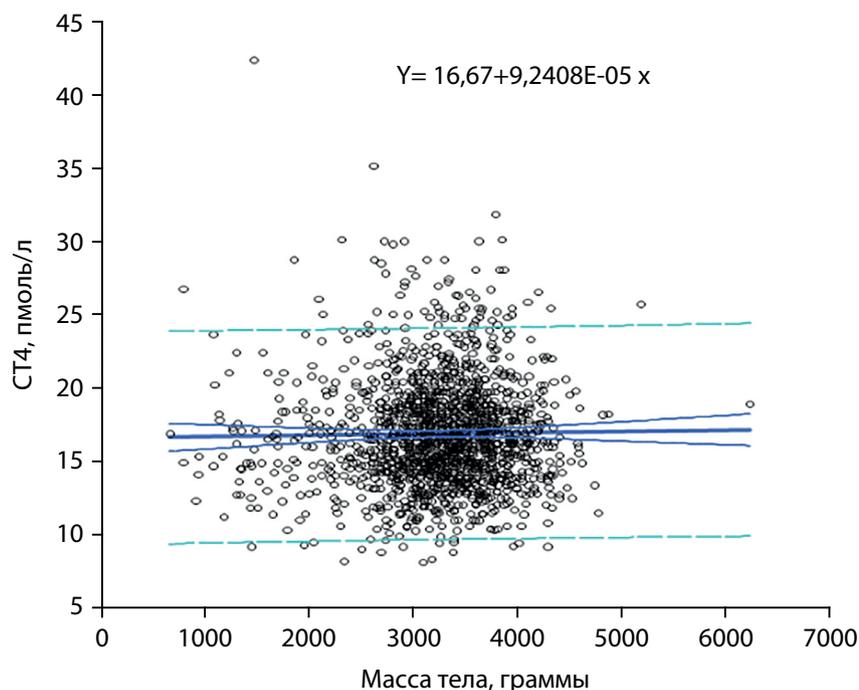


Рисунок 2. Зависимость между массой тела при рождении и уровнем св.Т<sub>4</sub>.

Коэффициент наклона  $b=9,2408E-05$  (95% ДИ 1,9186E-04; 3,7667E-04),  $p=0,524$ . Синяя толстая линия — линия линейной регрессии, синие тонкие линии — 95% ДИ линии линейной регрессии, штриховые линии ограничивают предсказуемый на 95% интервал регрессии.

представлены в таблице 2 для доношенных детей и таблице 3 для недоношенных.

В группу доношенных новорожденных включено 1142 ребенка, уточняющая диагностика которым была проведена в сроки от 4 до 30 дней жизни (в среднем — 18 дней).

В группу недоношенных новорожденных включено 150 детей, уточняющая диагностика которым была проведена в сроки от 9 до 30 дней жизни (в среднем — 21 день).

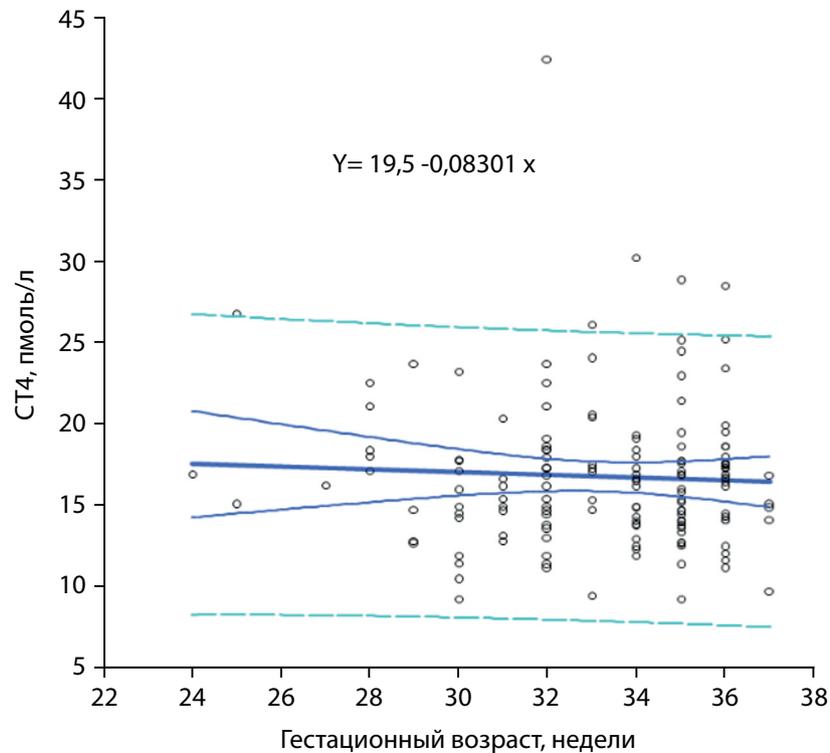
Далее было проведено сравнение непараметрическим методом РИ св.Т<sub>4</sub> у доношенных и недоношенных. У доношенных детей нижний предел равен 11,10 пмоль/л (90% ДИ 10,70–11,60 пмоль/л), то время как у недоношенных детей нижний предел св.Т<sub>4</sub> составил 9,63 пмоль/л (90% ДИ 9,20–11,30 пмоль/л). Статистически значимых различий не получено ( $p>0,05$ ). Следует обратить внимание на широкий диапазон доверительного интервала нижней границы РИ у недоношенных, что может быть объяснимо, т.к. в выборку вошли дети разного гестационного возраста.

Таблица 2. Исходные показатели доношенных новорожденных на этапе уточняющей диагностики

	<b>n</b>	<b>Мин.</b>	<b>1-й квартиль</b>	<b>Медиана</b>	<b>3-й квартиль</b>	<b>Макс.</b>
возраст, дни	1142	4	14,0	<b>18,0</b>	23,0	30
масса тела, г	1142	3000	3250,0	<b>3500,0</b>	3770,0	6230
ТТГ, мМЕ/л	1142	0,2	3,10	<b>4,60</b>	6,80	19,9
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	1142	8,2	14,60	<b>16,65</b>	18,90	31,9

Таблица 3. Исходные показатели недоношенных детей на этапе уточняющей диагностики

	<b>n</b>	<b>Мин.</b>	<b>1-й квартиль</b>	<b>Медиана</b>	<b>3-й квартиль</b>	<b>Макс.</b>
возраст, дни	150	9	18,0	<b>21,0</b>	26,0	30
срок гестации, недели	150	<b>24</b>	32,0	<b>34,0</b>	35,0	37
масса тела, г	150	660	1549,2	<b>2015,0</b>	2400,0	3250
ТТГ, мМЕ/л	150	0,1	3,28	<b>4,60</b>	7,31	17,8
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	150	9,2	14,10	<b>16,45</b>	18,03	42,4



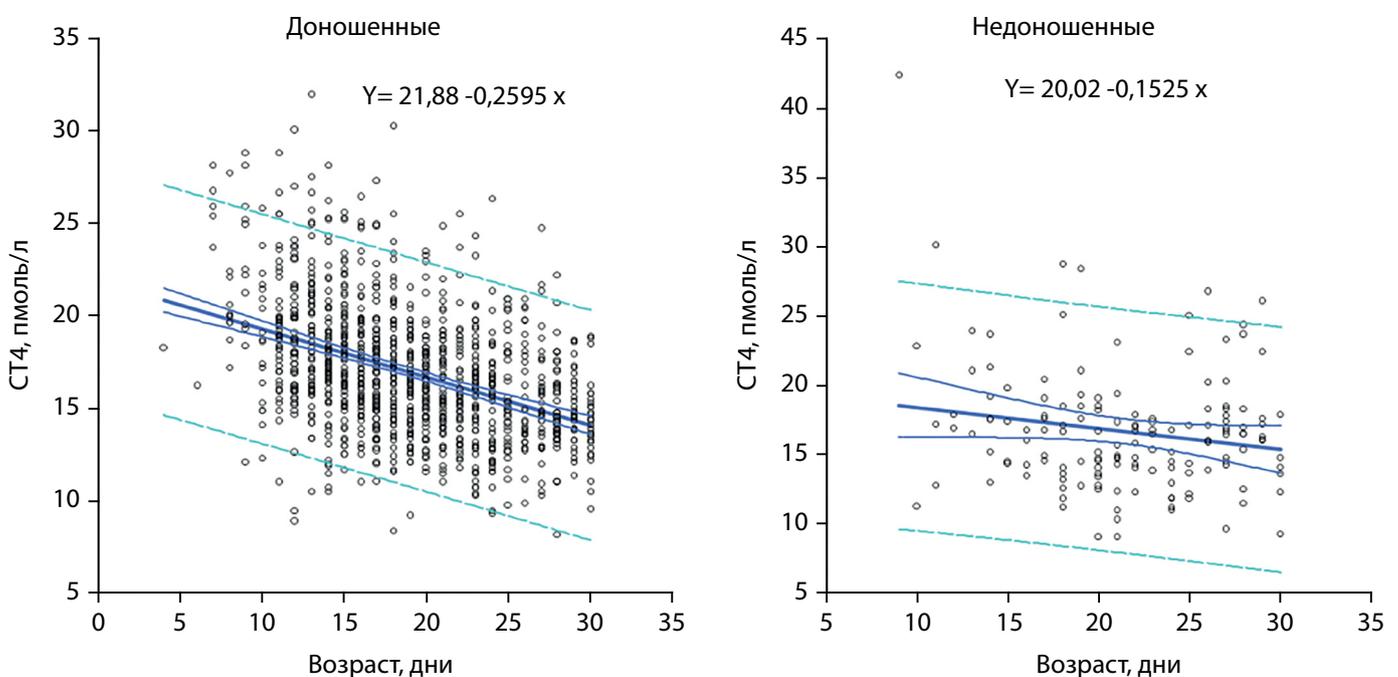
**Рисунок 3.** Зависимость концентрации св.Т<sub>4</sub> от гестационного возраста у недоношенных

Коэффициент наклона  $b = -0,08301$  (95% ДИ  $-0,35506; 0,18904$ ),  $p = 0,546$ . Синяя толстая линия — линия линейной регрессии, синие тонкие линии — 95% ДИ линии линейной регрессии, штриховые линии ограничивают предсказуемый на 95% интервал регрессии.

С целью более детального понимания зависимости св.Т<sub>4</sub> в день проведения уточняющей диагностики от различных параметров нами выполнены следующие аналитические исследования: 1) зависимость св.Т<sub>4</sub> от гестационного возраста у недоношенных (рис. 3); 2) сравнение зависимости распределения уровня св.Т<sub>4</sub> от возраста

новорожденных среди доношенных и недоношенных детей (рис. 4).

В результате проведения статистического анализа установлено, что уровень свободного тироксина в день выполнения уточняющей диагностики не зависит от гестационного возраста недоношенных новорожденных.



**Рисунок 4.** Зависимость распределения уровня св.Т<sub>4</sub> от возраста новорожденных среди доношенных (слева) и недоношенных детей (справа).

Для доношенных коэффициент наклона  $b = -0,2595$ ,  $p < 0,001$ . Для недоношенных коэффициент наклона  $b = -0,1525$ ,  $p < 0,001$ . Синяя толстая линия — линия линейной регрессии, синие тонкие линии — 95% ДИ линии линейной регрессии, штриховые линии ограничивают предсказуемый на 95% интервал регрессии.

**Таблица 4.** Нижний предел референтного интервала для св.Т<sub>4</sub> в сыворотке крови для доношенных и недоношенных детей в зависимости от возраста

Группы	n	НПРИ св.Т <sub>4</sub>	90% ДИ НПРИ
Вся выборка	1596	10,90	10,5–11,1
Доношенные	1142	11,10	10,7–11,6
<15 дня*	291	11,62	10,5–12,6
15–21 дни*	489	11,83	11,6–12,3
>21 дня*	362	10,41	9,6–10,9
Недоношенные	150	9,63	9,2–11,3
≥15 дня жизни*	139	9,43	8,3–11,1

**Примечание:** \* — возраст детей при измерении св.Т<sub>4</sub> в сыворотке крови с целью уточнения диагноза.

В обеих группах (доношенные и недоношенные новорожденные) не отмечается статистически значимой зависимости уровня св.Т<sub>4</sub> от массы тела, но при этом отмечается обратная зависимость распределения уровня свободного тироксина от возраста новорожденных.

В таблице 4 представлены результаты определения НПРИ и 90%ДИ для св.Т<sub>4</sub> в сыворотке крови для всех исследуемых групп в зависимости от возраста проведения уточняющей диагностики.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как было отмечено, вопрос о тактике ведения пациентов с ВСГ остается малоизученным и дискуссионным во всем мире. Вопрос назначения ЗГТ детям с ВГ на основании только повышенного ТТГ оспаривается многими исследователями, поскольку почти у 40% пациентов через 2–3 года диагноз ВГ исключается, и терапия отменяется [12–14].

Мы солидарны с Российским и международным сообществами, что основным критерием безотлагательного назначения ЗГТ является низкий уровень св.Т<sub>4</sub>, свидетельствующий о явном клинически значимом гипотиреозе [3, 4, 15, 16]. Вместе с тем, какой уровень св.Т<sub>4</sub> считать низким и пороговым для назначения пожизненной ЗГТ при ВГ, до сих пор остается открытым. По нашему мнению, с учетом полученных результатов, необходимость в ЗГТ у новорожденных, в том числе недоношенных, требуется при значениях свободного тироксина менее 11,0 пмоль/л. При значениях, входящих в РИ, и повышенном уровне ТТГ проводится дополнительное обследова-

ние, терапия не назначается до выяснения причин выявленных лабораторных изменений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом полученных результатов, а также НПРИ св.Т<sub>4</sub>, используемых в лабораториях неонатального скрининга, целесообразно использовать точку разделения для св.Т<sub>4</sub> ниже 11,0 пмоль/л для принятия решения о необходимости ЗГТ, независимо от дня проведения уточняющей диагностики и срока гестации. При значении св.Т<sub>4</sub> ниже указанного, ребенку назначается ЗГТ. При уровне св.Т<sub>4</sub> выше 11,0 пмоль/л, независимо от уровня повышения ТТГ, эндокринолог может интерпретировать данное состояние как субклинический или транзитный ВГ и выбрать тактику динамического наблюдения с ежемесячным контролем тиреоидных тестов на основании которых будет уточнен характер гипотиреоза и принято окончательное решение в плане терапевтической тактики (ЗГТ/наблюдение).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник 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.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи и одобрили ее окончательный вариант.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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
2. Клименко Т.А., Безлепкина О.Б., Чукулаева О.А. Интеллектуальное развитие при врожденном гипотиреозе // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2010. — Т. 6. — №4. — С. 17–21
3. Le'ger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; 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
4. 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;31(3):387–419. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>
5. Mehmet Mutlu, Gülay Karagüzel, Yüksel Aliyazicioğlu, et al. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(2):120–4. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.561894>
6. Dana Bailey, David Colantonio, Lianna Kyriakopoulou, et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort. *Clin Chem*. 2013;59(9):1393–405. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.204222>

7. Jayasuriya MS, Choy KW, Chin LK, et al. Reference intervals for neonatal thyroid function tests in the first 7 days of life. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(10):1113-1116. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0007>
8. Omuse G, Kassim A, Kiigu F, Hussain SR, Limbe M. Reference intervals for thyroid stimulating hormone and free thyroxine derived from neonates undergoing routine screening for congenital hypothyroidism at a university teaching hospital in Nairobi, Kenya: a cross sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):23. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0107-9>
9. Hoq M, Karlaftis V, Mathews S, et al. A prospective, cross-sectional study to establish age-specific reference intervals for neonates and children in the setting of clinical biochemistry, immunology and haematology: the HAPPI Kids study protocol. *BMJ Open.* 2019;9(4):e025897. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025897>
10. Naafs JC, Heinen CA, Zwaveling-Soonawala N, et al. Age-Specific Reference Intervals for Plasma Free Thyroxine and Thyrotropin in Term Neonates During the First Two Weeks of Life. *Thyroid.* 2020;30(8):1106-1111. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0779>
11. Omuse G, Kawalya D, Mugaine P, Chege A, Maina D. Neonatal reference intervals for thyroid stimulating hormone and free thyroxine assayed on a Siemens Atellica® IM analyzer: a cross sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):112. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01367-6>
12. Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. *Pediatr Neonatol.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.01.002>
13. Zdraveska N, Zdravkovska 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>
14. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.2.115>
15. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз» // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №2. — С.90-103
16. Шрёдер Е.В., Ширяева Т.Ю., Нараева Е.В., Безлепкина О.Б. Клинические рекомендации по врожденному гипотиреозу Европейского Общества детских эндокринологов (ESPE) и Европейского эндокринологического общества (ESO): основные положения и комментарии // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2021. — Т. 17. — №2. — С. 4-12
17. CLSI EP28-A3C. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. *Wayne PAL Clin Lab Stand Inst.* 2010
18. Haeckel R, Wosniok W, Streichert T. Review of potentials and limitations of indirect approaches for estimating reference limits/intervals of quantitative procedures in laboratory medicine. *J Lab Med.* 2021;45(2):35-53. doi: <https://doi.org/10.1515/labmed-2020-0131>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Савельев Леонид Иосифович [Leonid I. Savelyev, MD]; адрес: 119991, Россия, Свердловская обл., Екатеринбург, 620014, ул. Репина, 3 [address: 3 Repina str., Ekaterinburg, Sverdlovsk region, 620014, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5180-6560>; e-mail: sav7000@yandex.ru

Кияев Алексей Васильевич [Aleksei V. Kiiiev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5578-5242>; e-mail: thyroend@mail.ru

Удачина Анастасия Алексеевна [Anastasiya A. Udachina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6373-3402>; e-mail: anastasiya\_udachina@mail.ru

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

Беляева Татьяна Ивановна [Tatiana I. Belyaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9146-978X>; e-mail: belyaevaозmr@yandex

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 21.01.2024. Рукопись одобрена: 14.05.2024. Received: 21.01.2024. Accepted: 14.05.2024.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Савельев Л.И., Кияев А.В., Удачина А.А., Словак М.А., Беляева Т.И. Определение нижнего предела референтного интервала свободного тироксина у новорожденных с целью выбора терапевтической тактики при врожденном гипотиреозе // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2023. — Т. 19. — №3 — С. 22-28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12771>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Savelyev LI, Kiiiev AV, Udachina AA, Slovak MA, Belyaeva TI. Lower limit of free thyroxine reference interval in neonates to choose therapeutic tactics for congenital hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(3):22-28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12771>

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



© Е.Д. Пешева\*, Ю.И. Хрулева, С.М. Деунежева, К.Р. Еникеева, Д. Мухамбет, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Болезнь Грейвса (БГ) — частая причина стойкого тиреотоксикоза. В регионах с достаточным уровнем йода заболеваемость составляет 20–30 случаев на 100 000 человек. Современное лечение БГ включает назначение тиреостатических препаратов, терапию радиоактивным йодом (РЙТ) и тиреоидэктомию. Выбор тактики ведения пациента основывается на тяжести тиреотоксикоза, частоте побочных эффектов, доступности лечения и вероятности развития стойкой ремиссии. Предыдущие исследования показали различия в подходах к диагностике, лечению и последующему наблюдению между странами и специалистами.

**ЦЕЛЬ.** Провести анкетирование о текущей клинической практике лечения болезни Грейвса в России.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В 2022–2023 гг. было проведено онлайн-анкетирование среди врачей. Вопросы охватывали принципы диагностики, лечения и динамического наблюдения взрослых пациентов с болезнью Грейвса.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследовании приняли участие 104 врача различных специальностей, которые лечат пациентов с болезнью Грейвса. Примерно 99% респондентов для уточнения этиологии тиреотоксикоза выбрали определение уровня антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), в то время как только 60,6% из них выбрали скintiграфию щитовидной железы. В качестве метода лечения 1-й линии была выбрана тиреостатическая терапия — 88,5%, РЙТ используют 13,5% врачей, менее 1% респондентов направляют на тиреоидэктомию. Наиболее часто применяется тиамазол (99%), к использованию пропилтиоурацила (ПТУ) прибегают при аллергии на тиамазол или в I триместре беременности. Предпочтительна схема «блокируй» по сравнению со схемой «блокируй-замещай»: 72,1% против 28,8% соответственно. Большинство врачей (95,2%) инициируют терапию с умеренных доз тиамазола (20–30 мг) и ПТУ (200–300 мг). Большая часть проводит динамический контроль уровня печеночных трансаминаз (57,7%) и общего анализа крови (78,8%). Консервативная терапия назначается сроком на 12–18 месяцев — 88,5%, до 24-х месяцев — 10,6%. Перед отменой тиреостатической терапии 89,4% респондентов контролируют уровень тиреоидных гормонов, 82,7% респондентов АТ-рТТГ и 47,1% проводят УЗИ щитовидной железы. Повторные курсы консервативной терапии назначают до 61,5% респондентов. Около 63,5% опрошенных врачей заявили о сложностях с направлением на радикальное лечение в связи ограниченным количеством специализированных учреждений. При этом врачи ответили, что основными сдерживающими факторами в направлении на РЙТ являются нежелание пациента и необходимость отложить беременность (81,6 и 24,3% соответственно); тиреоидэктомия ассоциирована с нежеланием пациента (69,2%), а также опасением врачей развития пареза гортани (48,1%) и послеоперационного гипопаратиреоза (49%).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что в своей практике врачи, как правило, следуют международным рекомендациям по лечению болезни Грейвса.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** болезнь Грейвса; консервативная терапия; терапия радиоактивным йодом; тиреоидэктомия; отдаленные исходы лечения.

## THE MAIN PRINCIPLES OF MANAGING PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE IN CLINICAL PRACTICE

© Ekaterina D. Pesheva\*, Yulia I. Khruleva, Salima M. Deunezhewa, Kristina R. Enikeeva, Diana Mukhambet, Tatyana B. Morgunova, Valentin V. Fadeev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Graves' disease (GD) is a common cause of persistent thyrotoxicosis. In regions with adequate iodine intake, the incidence is 20–30 cases per 100,000 people. Modern treatment of GD includes antithyroid drugs, radioactive iodine therapy (RAI), and thyroidectomy. The choice of treatment strategy is based on the severity of thyrotoxicosis, the frequency of potential side effects, the availability of treatment options, and the likelihood of achieving sustained remission. Previous studies have demonstrated differences in approaches to diagnosis, treatment, and follow-up between countries and individual specialists.

**AIM:** To conduct a survey on the current clinical practice of treating Graves' disease in Russia.

**MATERIALS AND METHODS:** An online survey was conducted among physicians in 2022–2023. The questions covered the principles of diagnosis, treatment, and dynamic observation of adult patients with Graves' disease.

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



**RESULTS:** The study involved 104 physicians of various specialties who treat patients with Graves' disease. Approximately 99% of respondents chose the determination of thyroid-stimulating hormone receptor antibodies (TSHR-ab) to clarify the etiology of thyrotoxicosis, while only 60.6% of them chose thyroid scintigraphy. As the first-line treatment method, antithyroid drug therapy is chosen by 88.5%, while 13.5% of physicians use radioactive iodine therapy (RAI), and less than 1% of respondents refer patients to thyroidectomy. Thiamazole is most commonly used (99%), while propylthiouracil (PTU) is used in cases of allergy to thiamazole or during the first trimester of pregnancy. The «block-replace» scheme is preferred over the «block» scheme, with 72.1% compared to 28.8%, respectively. The majority of physicians (95.2%) initiate therapy with moderate doses of thiamazole (20–30 mg) and PTU (200–300 mg). Most physicians conduct dynamic monitoring of liver transaminase levels (57.7%) and complete blood count (78.8%). Conservative therapy is prescribed for a period of 12–18 months (88.5%) or up to 24 months (10.6%). Before discontinuing antithyroid drug therapy, 89.4% of respondents monitor thyroid hormone levels, 82.7% monitor TSHR-Ab levels, and 47.1% perform thyroid ultrasound. Repeat courses of conservative therapy are prescribed for up to 61.5% of respondents. Approximately 63.5% of surveyed physicians reported difficulties in referring patients for radical treatment due to a limited number of specialized institutions. Physicians cited patient unwillingness and the need to postpone pregnancy (81.6% and 24.3% respectively) as the main inhibitory factors for RAI. Thyroidectomy was associated with patient unwillingness (69.2%), as well as physician fear of laryngeal paralysis (48.1%) and postoperative hypoparathyroidism (49%).

**CONCLUSION:** The results of the study demonstrated that physicians in their practice generally adhere to international recommendations for the treatment of Graves' disease.

**KEYWORDS:** Graves' disease, conservative therapy, radioiodine therapy, thyroidectomy, long-term treatment outcomes.

## ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Грейвса (БГ) является наиболее частой причиной стойкого тиреотоксикоза. В географических районах с достаточным потреблением йода заболеваемость БГ в популяции составляет 20–30 случаев на 100 000 человек [1]. Распространенность БГ в популяции — 1–1,5%. БГ чаще встречается у женщин: в течение жизни заболевание развивается примерно у 3% из них и у 0,5% мужчин [2]. Пик заболеваемости БГ приходится на пациентов в возрасте 30–60 лет [3].

Развитие БГ происходит из-за нарушения баланса взаимодействий между генетическими факторами и факторами окружающей среды [4–7]. Выработка стимулирующих аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) приводит к гиперплазии и гипертрофии фолликулов щитовидной железы и последующему увеличению синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов. Диагноз БГ можно установить на основании клинических проявлений и лабораторно подтвержденного тиреотоксикоза [8–9]. Для подтверждения диагноза также необходимы дополнительные обследования, которые включают исследование иммунологических маркеров (АТ-рТТГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, а в некоторых случаях прибегают к скинтиграфии щитовидной железы [10–12].

Современное лечение БГ основано на применении тиреостатических препаратов (тиамазол, пропилтиоурацил (ПТУ)), терапии радиоактивным йодом (РЙТ) и тиреоидэктомии. Пациенты с впервые диагностированной БГ в качестве терапии первой линии, как правило, получают медикаментозное лечение тиамазолом в течение 12–24 месяцев. Пациенты со стабильно высоким уровнем АТ-рТТГ в течение курса консервативной терапии могут продолжить лечение с последующим контролем уровня антител в динамике или выбрать радикальное лечение заболевания. Если у пациента после завершения курса антигипертиреозными препаратами произошел рецидив, чаще всего рекомендуется РЙТ или тиреоидэктомия. В ряде случаев

можно рассмотреть возможность продолжения более длительного лечения антигипертиреозными препаратами [13]. Все три варианта лечения достаточно эффективны, но у каждого есть свои преимущества и ограничения. Принятие решения о тактике ведения пациента с БГ основывается на тяжести тиреотоксикоза, частоте потенциальных побочных эффектов и доступности того или иного метода лечения, а также вероятности развития стойкой ремиссии [14–16].

На подходы к лечению БГ повлиял ряд клинических достижений последних трех десятилетий. Среди них — признание связи между впервые возникшей или прогрессирующей эндокринной орбитопатией (ЭОП) и предшествующей РЙТ, повышение осведомленности о негативных эффектах ПТУ, некогда широко применявшегося в клинической практике, уточнение оптимальных целей лечения тиреотоксикоза во время беременности. Значимо модифицировали клиническую практику относительно новые данные, касающиеся роли назначения тиреостатиков до или после РЙТ с целью достижения эутиреоза, влияние радиоактивного йода на уровень АТ-рТТГ, связь между курением и ЭОП [17].

Предыдущие исследования продемонстрировали различия в подходах к диагностике и лечению, а также стратегиям последующего наблюдения как между странами, так и отдельными специалистами.

*Цель* данного исследования — изучить особенности текущих подходов к диагностике и лечению БГ в РФ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Данная работа является одномоментным одноцентровым описательным исследованием.

### Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование проведено на кафедре эндокринологии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ПМГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) в 2022–2023 гг.

### Описание исследования

Среди 104 врачей различных специальностей были распространены анкеты на бумажном носителе и идентичный ему онлайн-опросник, созданный на сайте docs.google.com. Перед его прохождением респонденты давали согласие на участие в исследовании.

Опрос включал демографические данные о врачах (пол, возраст, специальность, год получения сертификата специалиста, место работы), данные о количестве пациентов с БГ, находящихся под наблюдением, и тактике их ведения; вопросы, основанные на двух типичных клинических случаях с целью оценки предпочтений клиницистов. Основными темами, затронутыми в опросе, были диагностика, виды терапии и последующее наблюдение за пациентами с БГ. Некоторые вопросы содержали множественные варианты ответов, также врачи могли дать собственный развернутый ответ. Вопросы были построены таким образом, чтобы исключить формулировки, которые могли привести респондентов к «правильному» ответу. Время прохождения опроса составляло менее 30 минут.

В связи с тем, что не все участники ответили на все вопросы, процент респондентов, рассчитывался для каждого из них отдельно. В качестве знаменателя использовалось количество ответивших на конкретный вопрос. Далее изучалось следование соответствия врачебной тактики клиническим рекомендациям, кроме того, полученные данные сравнивались с результатами аналогичных зарубежных исследований.

### Статистический анализ

Для выполнения статистического анализа результатов проведенного исследования использовалась программа Statistica 10.0. При нормальном распределении количественных показателей они описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений; при отсутствии нормального распределения количественных показателей — данные описывались в качестве медианы и нижнего и верхнего квартилей. Категориальные данные описывались с уточнением абсолютных значений, процентных долей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В опросе приняли участие 104 врача разных специальностей, которые в своей клинической практике занимаются лечением БГ. Большинство врачей — женщины (90,4%), средний возраст — 20–40 лет (55,8%). Основной специальностью опрошенных специалистов является эндокринология (98,1%). Более подробные данные респондентов приведены в таблице 1.

Для диагностики БГ в подавляющем большинстве врачи исследовали уровень ТТГ (97,1%) и св.Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>3</sub> (98,1% врачей). Необходимым параметром для постановки диагноза 99% специалистов считают уровень АТ-рТТГ. УЗИ щитовидной железы используют 96,2% врачей, в то время как в сцинтиграфии щитовидной железы нуждаются 60,6% клиницистов (рис. 1).

В качестве метода лечения 1-й линии была выбрана тиреостатическая терапия — 88,5%, терапию радиоактивным йодом (РЙТ) сочли таковой 13,5% врачей, менее 1% респондентов выбрали тиреоидэктомию (рис. 2).

В подавляющем большинстве случаев назначался тиамазол (99%), к использованию ПТУ прибегают при побочных реакциях на тиамазол (88%) или в I триместре беременности (82%). Предпочтительной оказалась схема «блокируй» по сравнению со схемой «блокируй-замещай»: 71,2% по сравнению с 28,8% соответственно. Большинство врачей (95,2%) инициируют терапию с умеренных доз тиамазола (20–30 мг) или пропилтиоурацила (200–300 мг), в качестве поддерживающих доз используют 5–7,5 мг тиамазола и 50–75 мг пропилтиоурацила соответственно. Дополнительное назначение β-адреноблокаторов в дебюте заболевания поддерживают 90,4% специалистов. Адекватность консервативной терапии оценивают на основании уровня ТТГ (65,4%), показателей тиреоидных гормонов (97,1%), а также динамики уровня АТ-рТТГ (10,6%). Первичная коррекция тиреостатической терапии после назначения препаратов проводится спустя 4–8 недель (72,1%). В дальнейшем, после достижения эутиреоза, большинство врачей рекомендует контроль тиреоидного статуса 1 раз в 3–4 месяца (48,1%), 1 раз в 1,5–2 месяца (36,5%), остальные опрошенные специалисты были склонны к более частому контролю. 57,7% клиницистов проводят динамический контроль уровня печеночных трансаминаз, 78,8% врачей контролируют в динамике общий анализ крови.

Консервативная терапия назначалась сроком на 12–18 месяцев — 88,5%, до 24-х месяцев — 10,6% (рис. 3). 76,9% врачей контролируют уровень АТ-рТТГ на фоне длительной консервативной терапии. Перед отменой тиреостатической терапии 89,4% респондентов контролируют уровень тиреоидных гормонов, 82,7% — АТ-рТТГ и 47,1% проводят УЗИ щитовидной железы. Повторные курсы консервативной терапии назначают до 61,5% респондентов.

Около 63,5% опрошенных врачей отметили сложности с направлением пациентов на радикальное лечение в связи ограниченным количеством специализированных учреждений. При этом врачи указали, что основными сдерживающими факторами в направлении на РЙТ являются нежелание пациента и необходимость отложить планирование беременности (81,6 и 24,3% соответственно). В свою очередь, тиреоидэктомия наиболее часто ассоциирована с нежеланием пациента (69,2%), а также избеганием врачами оперативного вмешательства из-за возможного развития пареза возвратного гортанного нерва (48,1%) и/или стойкого послеоперационного гипопаратиреоза (49%).

### Клинический случай 1

*Женщина, 27 лет, похудела на 6 кг, отмечает тахикардию и дрожь рук в течение последних 2 месяцев. Сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов, курение отрицает. Беременность не планирует. При осмотре: ЧСС — 107 уд/мин, ритм синусовый, признаков эндокринной офтальмопатии нет. При обследовании: ТТГ < 0,01 мМЕ/л (0,4–4), св.Т<sub>4</sub> — 31 пмоль/л (11,5–23,2), св.Т<sub>3</sub> — 13,5 пмоль/л (3,5–6,5), АТ-рТТГ — 8 МЕ/л (< 1,0 МЕ/л). УЗИ щитовидной железы: объем — 32 мл, узловых образований нет, кровотоков усилен.*

Таблица 1. Характеристика респондентов (n=104)

	N (%)
<b>Пол</b>	
• Женщины	94 (90,4%)
• Мужчины	10 (9,6%)
<b>Возраст</b>	
• 20–30	29 (27,9%)
• 31–40	29 (27,9%)
• 41–50	27 (26%)
• 51–60	14 (13,5%)
• 61–70	4 (3,8%)
• 70+	1 (1%)
<b>Специальность</b>	
• Эндокринология	102 (98,1%)
• Внутренние болезни/врач общей практики	2 (2%)
• Детская эндокринология	4 (3,8%)
• УЗИ	1 (1%)
• Клиническая фармакология	1 (1%)
• Педиатрия	1 (1%)
<b>Год получения сертификата специалиста</b>	
• 1980 г. и ранее	1 (1%)
• 1981–1990 гг.	6 (5,8%)
• 1991–2000 гг.	13 (12,5%)
• 2001–2010 гг.	24 (23,1%)
• 2011–2021 гг.	60 (57,7%)
<b>Место работы</b>	
• Университетская клиника	30 (28,8%)
• Государственная клиника	21 (20,2%)
• Государственная поликлиника	37 (35,6%)
• Частная клиника	23 (22,1%)
• Научный исследователь	9 (8,7%)
<b>Вы лечите пациентов с патологией щитовидной железы регулярно?</b>	
• Да, ежедневно	70 (67,3%)
• Да, еженедельно	25 (24%)
• Да, раз в несколько месяцев	9 (8,7%)
• Нет, я редко лечу пациентов с патологией щитовидной железы	0 (0%)
<b>Вы лечите пациентов с тиреотоксикозом?</b>	
• Да, от 10 до 50 пациентов в год	67 (65%)
• Да, от 51 до 100 пациентов в год	23 (22,3%)
• Да, более 100 пациентов в год	7 (6,8%)
• Нет, я редко лечу пациентов с тиреотоксикозом	6 (5,8%)
<b>Вы лечите пациентов с болезнью Грейвса?</b>	
• Да, часто (более 50% пациентов с тиреотоксикозом)	66 (63,5%)
• Редко	37 (35,6%)
• Нет	1 (1%)
<b>Сколько времени длится Ваш первичный прием в обычной клинической практике:</b>	
• 15–20 минут	37 (35,6%)
• 20–30 минут	37 (35,6%)
• 30 минут и более	30 (28,8%)

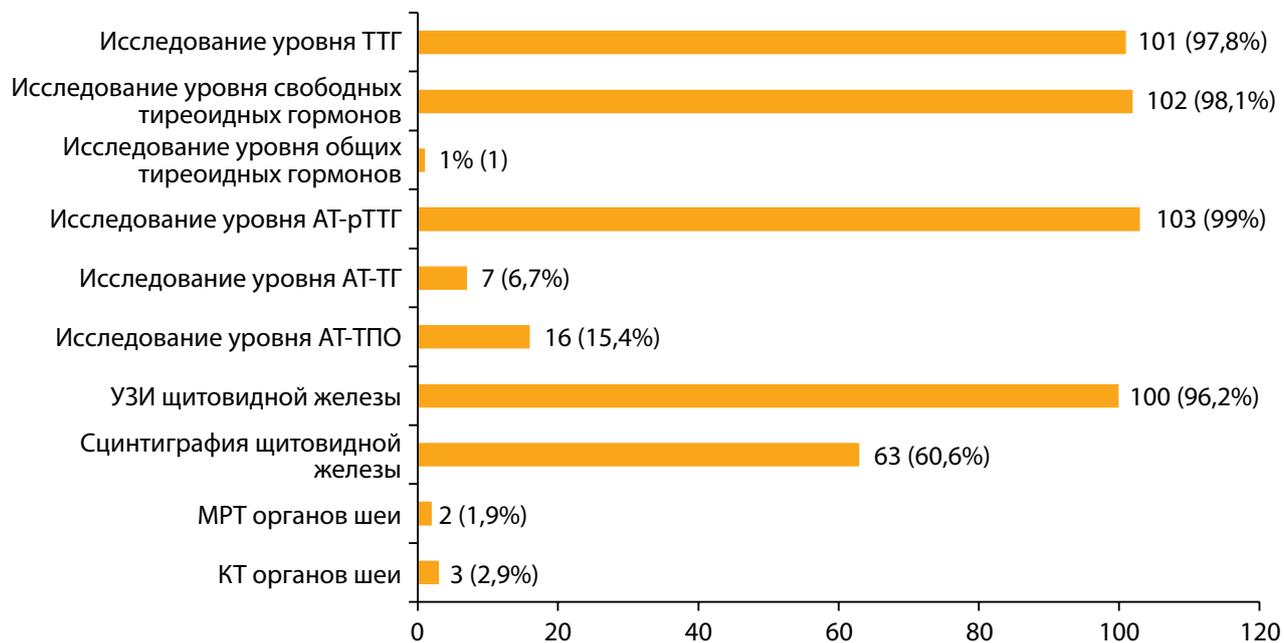


Рисунок 1. Лабораторные и инструментальные методы исследования в диагностике болезни Грейвса, n (%).

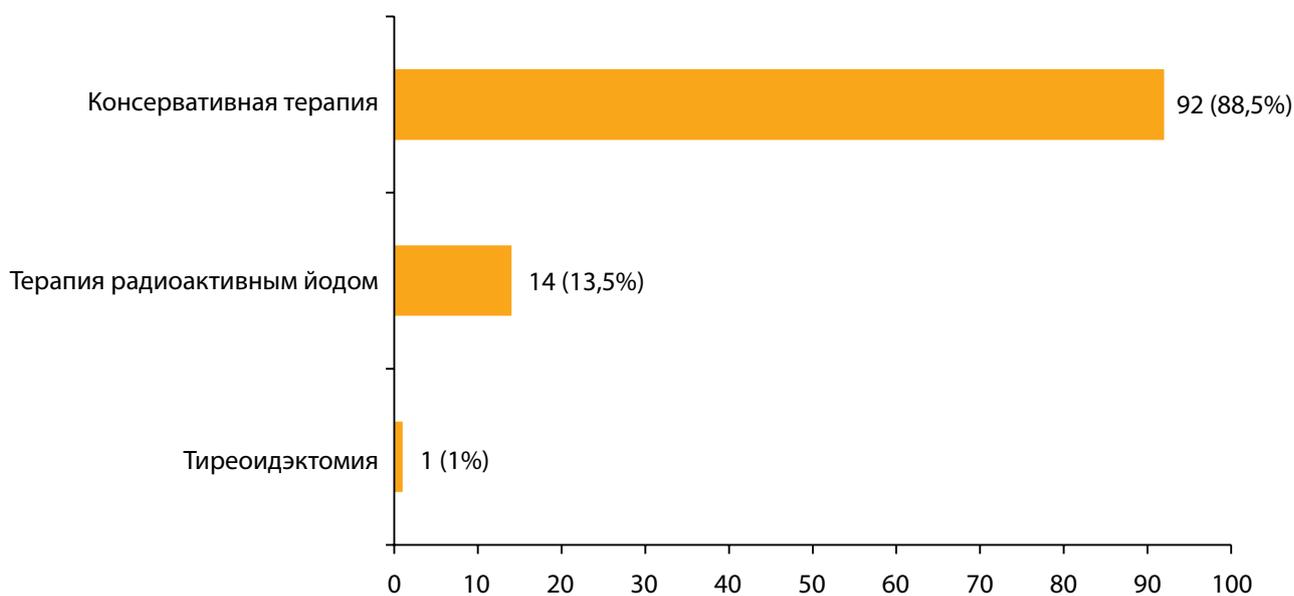


Рисунок 2. Первая линия терапии болезни Грейвса, n (%).

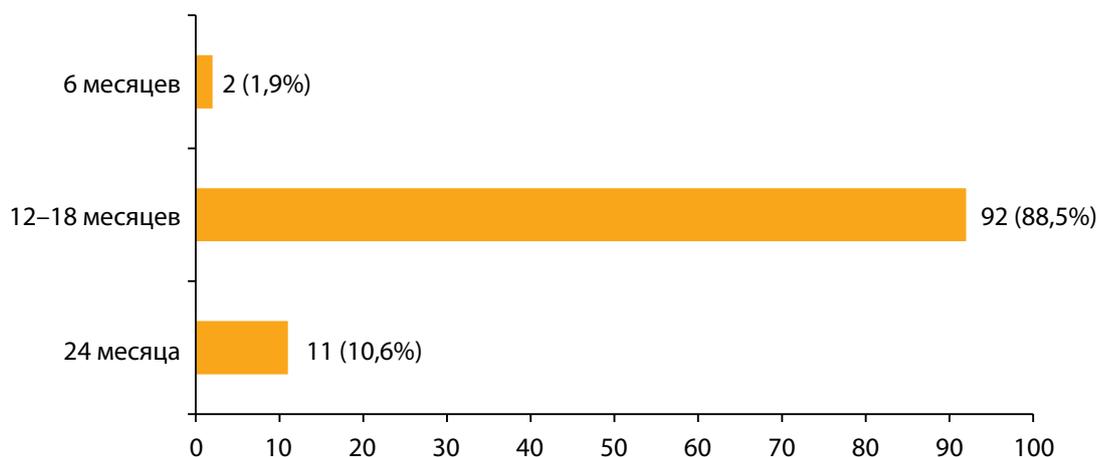


Рисунок 3. Продолжительность консервативной терапии болезни Грейвса, n (%) врачей.

Выбор врачей в отношении тактики ведения пациентки с БГ из клинического случая №1 отражен в таблице 2. Некоторые из респондентов отметили два варианта ответов и более, поэтому сумма процентов в каждом из вопросов превышает 100%. Большинство врачей в качестве терапии первой линии отдают предпочтение длительному медикаментозному лечению (70,2%). Около трети опрошенных врачей склоняются к РИТ (31,7%). Наименьшее количество опрошенных врачей выбрали тиреоидэктомию (2,9%), комбинацию консервативного лечения и РИТ (3,8%), выбор метода лечения — на усмотрение пациента (3,8%). При выборе метода лечения в случае длительной медикаментозной терапии наиболее важным аргументом для врачей является отсутствие предшествующего лечения (79,6%), незначительное повышение уровня АТ-рТТГ (52,4%), объем щитовидной железы (48,5%), нетяжелый тиреотоксикоз (46,6%) и умеренное повышение уровня тиреоидных гормонов (43,7%). Отсутствие ЭОП — наименее популярный ответ — выбрали 22,3% респондентов.

Наиболее частым аргументом для выбора РИТ оказалась отсутствие послеоперационных осложнений (74%). Объем щитовидной железы (42%), отсутствие ЭОП (38%), возможность проведения РИТ без предварительной подготовки тиреостатическими препаратами (37%), репродуктивные планы пациентки (34%) и достижение стойкого гипотиреоза (34%) указаны в порядке убывания значимости в качестве аргументов для началалечения РИТ, однако стоит отметить небольшой разброс голосов клиницистов среди этих вариантов.

Наиболее значимыми основаниями к проведению тиреоидэктомии в качестве первичного лечения, по мнению респондентов, являются быстрое устранение тиреотоксикоза (61,6%), объем щитовидной железы (68,7%) и быстрое достижение стойкого гипотиреоза (30,3%). Большинство клиницистов склоняются к назначению консервативной терапии на срок 12 (59,2%) и 18 (37,9%) месяцев соответственно. В 18,5% ответов респонденты допускают более короткий курс приема тиреостатического препарата, в 3,9% предпочитают назначение терапии длительностью более 18 месяцев. В 1,9% решение о продолжительности лечения будет принято врачами в зависимости от динамики уровня АТ-рТТГ, в 1% — от клинической картины, 1% врачей назначат консервативную терапию лишь до достижения эутиреоза с последующим направлением на РИТ, 1% не назначат ее вовсе.

В случае аллергической реакции, развившейся у пациентки спустя 3 недели приема тиреостатика, более половины респондентов заменят тиреостатик (59,2%), 46,6% врачей добавят к терапии антигистаминный препарат, четверть из опрошенных отменяют консервативную терапию и направят пациентку на радикальное лечение (24,3%).

### Клинический случай 2

Женщина, 57 лет, предъявляет жалобы на ощущение сердцебиения, потливость. При исследовании выявлено: ТТГ — менее 0,01 мкМЕ/мл, св.Т<sub>4</sub> — 38 пмоль/л (11,5–23,2), св.Т<sub>3</sub> — 9,2 пмоль/л (3,5–6,5), АТ-рТТГ — 7 МЕ/л (<1,0 МЕ/л), УЗИ щитовидной железы — 28 мл. В 53 года диагностирована болезнь Грейвса (двукратное повышение св.Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>3</sub>, АТ-рТТГ — 11 МЕ/л), получала терапию по схеме

«блокируй» в течение двух лет непрерывно с дальнейшей отменой. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия. При осмотре: признаков эндокринной офтальмопатии нет, ЧСС — 98 уд/мин.

Выбор врачей в отношении тактики ведения пациентки с БГ из клинического примера №2 отражен в таблице 3. На вопрос о наиболее предпочтительном методе терапии в этом примере ответило 102 специалиста (98%). Большинство врачей (53,9%) порекомендуют РИТ в ближайшее время, 9% врачей отдают предпочтение тиреоидэктомии, а 5% опрошенных возобновят консервативную терапию. В то же время 47,1% клиницистов заявили о необходимости консервативной терапии с целью достижения эутиреоза перед РИТ. При ответе на вопрос о сроке повторного курса консервативной терапии из 98 опрошенных врачей 61,2% рекомендуют назначение лечения на 2–3 месяца до нормализации уровня ТТГ.

При выборе длительной медикаментозной терапии врачи в первую очередь основываются на таких параметрах, как умеренный или легкий тиреотоксикоз (56,1%), небольшой объем щитовидной железы (44,9%), отсутствие ЭОП (19,4%), снижение АТ-рТТГ на фоне проводимого лечения (35,7%), а также возможность достижения иммунологической ремиссии (40,8%). РИТ может быть рекомендована специалистами в связи с развитием рецидива тиреотоксикоза (88,2%), отсутствием послеоперационных осложнений (63,7%), небольшим объемом щитовидной железы (52%), отсутствием ЭОП (42,2%), отсутствием необходимости предварительной подготовки (38,2%), а также основываясь на репродуктивных планах пациенток с БГ (18,6%). Тиреоидэктомия врачами выбирается вследствие возможности быстрого достижения стойкого гипотиреоза (53,5%), вследствие развития рецидива при ранее проведенной консервативной терапии (57,6%), а также из-за большого объема щитовидной железы (45,5%).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют преобладание выбора консервативной терапии по сравнению с радикальными методами лечения БГ, редкое использование ПТУ при неосложненном течении БГ и вне беременности, нечастое направление пациентов на тиреоидэктомию.

С целью дифференциальной диагностики тиреотоксикоза большинство врачей по всему миру используют определение АТ-рТТГ. Так, по данным Sriphrapradang С., исследование уровня АТ-рТТГ используется в качестве диагностического маркера среди 94,5% корейских, 93,9% итальянских, 85,6% европейских, 54,3% североамериканских и только у 29,2% респондентов в Таиланде [18]. В текущей работе 99% врачей выбрали вышеуказанный параметр, в то время как только 60,6% специалистов назначали бы сцинтиграфию щитовидной железы. Сходные данные были получены в исследовании Wang X., et al., где 95,2% врачей предпочли исследование АТ-рТТГ, а сцинтиграфию щитовидной железы указали лишь 27% опрошенных [19].

При сравнении полученных нами данных с крупным зарубежным исследованием Henry B. Burch, et al. в обоих случаях предпочтительным методом терапии

Таблица 2. Анализ ответов врачей на клинический случай 1

Вопрос	Варианты ответов	N (%)
<b>1. Какой метод лечения Вы порекомендуете в данном случае? (n=104)</b>		
• Длительная медикаментозная терапия		73 (70,2%)
• Терапия радиоактивным йодом		33 (31,7%)
• Тиреоидэктомия		3 (2,9%)
• На усмотрение пациента		4 (3,8%)
• Консервативная терапия, затем РЙТ		4 (3,8%)
<b>2. Что для Вас является наиболее важным аргументом для выбора метода лечения:</b>		
<b>А. В случае длительной медикаментозной терапии (n=103)</b>		
• Объем щитовидной железы		50 (48,5%)
• Нетяжелый тиреотоксикоз		48 (46,6%)
• Отсутствие предшествующего лечения		82 (79,6%)
• Умеренное повышение тиреоидных гормонов		45 (43,7%)
• Отсутствие ЭОП		23 (22,3%)
• Незначительное повышение уровня АТ-рТТГ		54 (52,4%)
<b>Б. В случае проведения терапии радиоактивным йодом (n=100)</b>		
• Возможность проведения без предварительной подготовки тиреостатическими препаратами		37 (37%)
• Отсутствие послеоперационных осложнений		74 (74%)
• Объем щитовидной железы		42 (42%)
• Отсутствие ЭОП		38 (38%)
• Репродуктивные планы пациентки		34 (34%)
• Достижение стойкого гипотиреоза		34 (34%)
<b>В. В случае проведения тиреоидэктомии (n=99)</b>		
• Быстрое устранение тиреотоксикоза		61 (61,6%)
• Объем щитовидной железы		68 (68,7%)
• Достижение стойкого гипотиреоза		30 (30,3%)
• Данный вариант терапии не обсуждается		1 (1%)
• Необходимость срочной реализации репродуктивной функции		1 (1%)
• Невозможность проведения терапии радиоактивным йодом		1 (1%)
• Наличие множества крупных узловых образований и наличие ЭОП		1 (1%)
• Совместное решение с пациентом ввиду неэффективности консервативной терапии		1 (1%)
<b>3. На какой срок Вы назначите консервативную терапию в данном случае? (n=103)</b>		
• 3 месяца		3 (2,9%)
• 6 месяцев		10 (9,7%)
• 9 месяцев		5 (4,9%)
• 12 месяцев		61 (59,2%)
• 18 месяцев		39 (37,9%)
• 24 месяцев		4 (3,9%)
• В зависимости от динамики АТ-рТТГ		2 (1,9%)
• До достижения эутиреоза с последующим направлением на радиойодтерапию		1 (1%)
• Не назначу		1 (1%)
• От клинической ситуации		1 (1%)
• Ввиду того, что это не первичная терапия, то сроки могут быть менее 3 месяцев		1 (1%)
<b>4. Спустя 3 недели приема тиреостатика пациентка отметила появление кожного зуда и высыпания на коже передней поверхности живота и верхних конечностей. В данном случае Вы: (n=103)</b>		
• Назначите антигистаминный препарат		48 (46,6%)
• Замените тиреостатик		61 (59,2%)
• Отмените консервативную терапию и направьте пациентку на радикальное лечение		25 (24,3%)

Таблица 3. Анализ данных ответов врачей на клинический случай 2

Вопрос	Варианты ответов	N (%)
<b>1. Выберите наиболее предпочтительный для Вас способ лечения (n=102)</b>		
• Возобновить прием тиреостатика под контролем тиреоидных гормонов		5 (4,9%)
• Консервативная терапия до достижения эутиреоза с дальнейшим проведением терапии радиоактивным йодом		48 (47,1%)
• Терапия радиоактивным йодом в ближайшее время		55 (53,9%)
• Тиреоидэктомия		9 (8,8%)
<b>2. На какой срок Вы назначите повторный курс консервативной терапии? (n=98)</b>		
• 2–3 месяца (до нормализации уровня ТТГ)		60 (61,2%)
• 6 месяцев		3 (3,1%)
• 8 месяцев		1 (1%)
• 12 месяцев		12 (12,2%)
• 18 месяцев		9 (9,2%)
• 18–24 месяцев		1 (1%)
• Продолжить непрерывно		1 (1%)
• Не назначу		9 (9,2%)
• До нормализации уровня АТ-рТТГ		1 (1%)
• До достижения эутиреоза		2 (2%)
• До решения вопроса с радикальным лечением		4 (4,1%)
• Зависит от времени проведения радиойодтерапии		1 (1%)
<b>3. Что для Вас является наиболее важными аргументами для выбора метода лечения?</b>		
<b>А. Длительная медикаментозная терапия может быть рекомендована в связи с (n=98)</b>		
• небольшим объемом щитовидной железы		44 (44,9%)
• нетяжелым тиреотоксикозом		55 (56,1%)
• возможностью развития иммунологической ремиссии		40 (40,8%)
• отсутствием ЭОП		19 (19,4%)
• снижением уровня АТ-рТТГ		35 (35,7%)
• не может быть рекомендована		8 (8,2%)
• отказом пациента от радикального лечения		4 (4%)
• целью подготовки к радикальному лечению		2 (2%)
• непонятен вопрос		2 (2%)
<b>Б. Терапия радиоактивным йодом может быть рекомендована в связи с (n=102)</b>		
• развитием рецидива		90 (88,2%)
• возможностью проведения без предварительной подготовки тиреостатическими препаратами		39 (38,2%)
• отсутствием послеоперационных осложнений		65 (63,7%)
• объемом щитовидной железы		53 (52%)
• отсутствием ЭОП		43 (42,2%)
• репродуктивными планами пациентки		19 (18,6%)
<b>В. Тиреоидэктомия может быть рекомендована в связи с (n=99)</b>		
• развитием рецидива		57 (57,6%)
• быстрым достижением стойкого гипотиреоза		53 (53,5%)
• объемом щитовидной железы		45 (45,5%)
• желанием пациента		3 (3%)
• не рекомендована		2 (2%)
• наличием ЭОП		1 (1%)
• непонятен вопрос		1 (1%)

при неосложненном течении БГ респонденты выбрали тиреостатическую терапию (88,5 и 53,9% соответственно), РЙТ использовали 13,5% российских специалистов и 45% зарубежных врачей, наименее популярным методом лечения является тиреоидэктомия—менее 1 и 0,7% соответственно. В то же время американские авторы отметили, что по сравнению с 1991 г. заметно меньше респондентов из США (59,7 против 69%) и Европы (13,3 против 25%) используют в своей клинической практике РЙТ. В последние десятилетия использование РЙТ снизилось в пользу применения консервативной терапии, что можно объяснить предубеждением перед радиационным облучением и обеспокоенностью по поводу радиоiod-индуцированного рака, возможным ухудшением течения ЭОП, стойким гипотиреозом и необходимостью пожизненной терапии левотироксином натрия [17, 20].

Из наиболее часто назначаемых антигипертиреозидных препаратов выявлено преобладание тиамазола (метимазола и карбимазола в США и Европе), ПТУ назначают 1,4–2,9% зарубежных клиницистов и 1% российских врачей, прошедших анкетирование [21]. В настоящее время рекомендуется выполнение клинического анализа крови и оценка функции печени перед началом тиреостатической терапии. В дальнейшем рутинный мониторинг в большинстве случаев не требуется, однако пациенты должны быть предупреждены о возможных побочных эффектах и симптомах, при которых незамедлительно стоит обратиться к врачу [22]. Нужно отметить, что, несмотря на эти рекомендации, полученные данные свидетельствуют, что более половины практикующих эндокринологов регулярно контролируют печеночные ферменты (57,7%), а также клинический анализ крови (78,8%), в то же время среди зарубежных коллег также распространен скрининг побочных эффектов антигипертиреозидной терапии (42,3–77,7% и 48,4–88,4% соответственно) [21].

Большинство врачей (88,5%) назначают консервативную терапию на срок 12–18 месяцев с последующим контролем динамики изменения уровня АТ-рТТГ (до 76,9% специалистов), а также определением этого показателя для решения вопроса о возможности отмены тиреостатических препаратов (82,7%). Данная тактика полностью соответствует текущим клиническим рекомендациям,

поскольку АТ-рТТГ признаны надежным маркером, способным предсказать вероятность рецидива тиреотоксикоза в дальнейшем при отсутствии нормализации показателя по окончании лечения [22–24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ подходов к ведению пациентов с БГ среди клиницистов РФ отражает актуальные практические рекомендации по ведению пациентов с БГ. Наиболее предпочтительным методом стала консервативная терапия, в том числе назначаемая на срок более 18 месяцев, если этого требует клиническая ситуация; в остальных случаях рекомендуется проведение терапии РЙТ.

Полученные результаты показали, что в случае выбора консервативного лечения сохраняется гипердиагностика при наблюдении пациентов: рутинное определение показателей общего анализа крови, печеночных трансаминаз для оценки безопасности терапии. Также почти половина респондентов предпочитают повторное проведение УЗИ для принятия решения о прекращении лечения. Это увеличивает общие финансовые затраты, при этом данные исследования не обладают значимой клинической/диагностической пользой в конце проводимой терапии.

Различия, полученные путем сравнения предпочтительных методов терапии, обусловлены ограничением направления пациентов в специализированные центры, доступностью медицинской помощи, а также возможными предубеждениями медицинских работников.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis [published correction appears in *Thyroid*. 2017;27(11):1462]. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi:https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229
- Nyström HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013. doi:https://doi.org/10.1111/cen.12060
- McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA*. 2014;311(15):1563-1565. doi:https://doi.org/10.1001/jama.2013.285606
- Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):930-934. doi:https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7242
- Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(3):396-401. doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01862.x
- Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med*. 1991;229(5):415-420. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00368.x
- Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(5):661-666. doi:https://doi.org/10.1001/archinte.160.5.661
- Bartolena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724-734. doi:https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.193
- Grebe SK, Kahaly GJ. Laboratory testing in hyperthyroidism. *Am J Med*. 2012;125(9):S2. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.05.013

10. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2016;84(1):115-120. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12688>
11. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-1565. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
12. Goichot B, Bouée S, Castello-Bridoux C, Caron P. Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of 992 Hyperthyroid Patients in France. *EurThyroid J*. 2017;6(3):152-159. doi: <https://doi.org/10.1159/000453260>
13. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186. doi: <https://doi.org/10.1159/000490384>
14. Koren S, Shteinshnaider M, Or K, et al. A 2017 Survey of the clinical practice patterns in the management of relapsing Graves disease. *EndocrPract*. 2019;25(1):55-61. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0386>
15. Hookham J, Collins EE, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Variation in the use of definitive treatment options in the management of Graves' disease: a UK clinician survey. *Postgrad Med J*. 2017;93(1098):198-204. doi: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134187>
16. Sriphrapradang C. Diagnosis and Management of Graves' Disease in Thailand: A Survey of Current Practice. *J Thyroid Res*. 2020;2020:8175712. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8175712>
17. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J ClinEndocrinolMetab*. 2012;97(12):4549-4558. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2802>
18. Sriphrapradang C. Diagnosis and Management of Graves' Disease in Thailand: A Survey of Current Practice. *J Thyroid Res*. 2020;2020:8175712. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8175712>
19. Wang X, Teng X, Li C, et al. A Chinese survey on clinical practice in hyperthyroidism management: comparison with recent studies and guidelines. *Endocr Connect*. 2021;10(9):1091-1100. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0340>
20. Thewjitcharoen Y, Karndumri K, Chatthomchuan W, et al. Practice patterns and outcomes in the management of Thai patients with Graves' disease. *Thyroid Res*. 2021;14(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/s13044-021-00097-y>
21. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, et al. AME (Associazione Medici Endocrinologi) and AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) Italian Chapter. A 2015 Italian Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease: Comparison with European and North American Surveys. *EurThyroid J*. 2016;5(2):112-119. doi: <https://doi.org/10.1159/000444482>
22. Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом // М.: РАЭ. — 2021.
23. Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *EndocrinolMetab (Seoul)*. 2019;34(1):29-38. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.29>
24. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Прокофьев С.А., и др. Антитела к рецептору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба // *Проблемы эндокринологии*. — 2005. — Т.51. — №4. — С. 10–18. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200551410-18>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Пешева Екатерина Дмитриевна [Ekaterina D. Pesheva]**; адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [address: Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1809-7977>; Scopus Author ID: 57996879400; eLibrary SPIN: 1833-6574; e-mail: [ekaterinapesheva.endo@gmail.com](mailto:ekaterinapesheva.endo@gmail.com)

**Хрулева Юлия Игоревна [Yulia I. Khruleva]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-972X>; e-mail: [hruleva1994@mail.ru](mailto:hruleva1994@mail.ru)

**Деунежева Салима Мухарбековна [Salima M. Deunezhewa]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3104-3412>; eLibrary SPIN: 8462-9080; e-mail: [deunezhewa.salima@yandex.ru](mailto:deunezhewa.salima@yandex.ru)

**Еникеева Кристина Рафаэлевна [Kristina R. Enikeeva]**; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8620-1074>; e-mail: [kristinenikeeva@gmail.com](mailto:kristinenikeeva@gmail.com)

**Мухамбет Диана [Diana Mukhambet]**; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0178-8255>; e-mail: [diana\\_muxambet@mail.ru](mailto:diana_muxambet@mail.ru)

**Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н. [Tatyana B. Morgunova, MD, Ph]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>;

ResearcherID: E-2312-2018; eLibrary SPIN: 3705-8599; e-mail: [tanmorgun@mail.ru](mailto:tanmorgun@mail.ru)

**Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: [walfad@mail.ru](mailto:walfad@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 25.03.2024. Рукопись одобрена: 01.04.2024. Received: 25.03.2024. Accepted: 01.04.2024.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Пешева Е.Д., Хрулева Ю.И., Деунежева С.М., Еникеева К.Р., Мухамбет Д., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Основные принципы ведения пациентов с болезнью Грейвса в клинической практике // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2023. — Т. 19. — №3. — С. 29-38. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12779>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Pesheva ED, Khruleva Yul, Deunezhewa SM, Enikeeva KR, Mukhambet D, Morgunova TB, Fadeev VV. The main principles of managing patients with Graves' disease in clinical practice. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(3):29-38. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12779>



