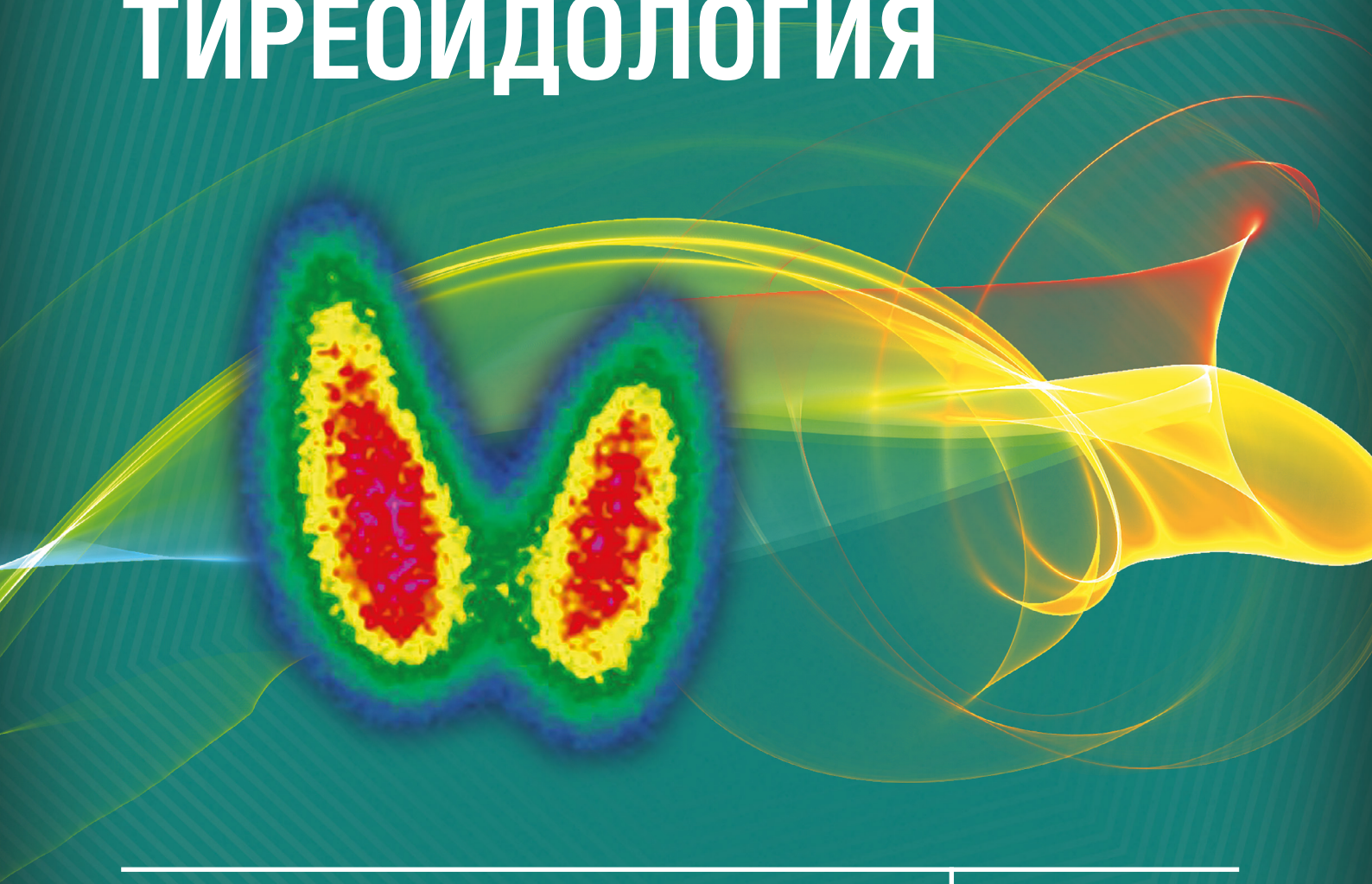
ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Научно-практический медицинский журнал

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and experimental thyroidology

ТОМ 20
2024
№2

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)

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 29.10.2024 г.
Подписано в печать 13.12.2024 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

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

Клиническая и экспериментальная тиреоидология

Том 20, №2 **Апрель-Июнь** **2024**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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)

© ФГБУ "НМИЦ Эндокринологии" Минздрава России, 2024

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламе

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

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

Clinical and Experimental Thyroidology

Vol. 20 Issue 2 April-June 2024

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-CHEIF
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)

© Endocrinology Research Centre, 2024

ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ, КОЛЛЕГИ!

В ближайшее время нас ждет знаменательное событие — 100-летие эндокринологической службы России. В честь этой даты в следующих номерах журнала мы уделим особое внимание ключевым этапам становления отечественной эндокринологии, в частности исследованиям и достижениям в области заболеваний щитовидной железы.

Удивительно, но именно с изучения щитовидной железы и зародилась в нашей стране современная эндокринология. У истоков развития специальности стоял выдающийся отечественный ученый, основоположник российской эндокринологии — Василий Дмитриевич Шервинский. Став в 1919 г. научным руководителем лаборатории тиреоидэктомированных коз, реорганизованной впоследствии во Всесоюзный институт экспериментальной эндокринологии, он задолго до научного обоснования оценил лактогенный эффект тиреоидэктомии. Можно сказать, что современный крупнейший ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, включающий все разделы эндокринологии и тесно интегрированный с такими медицинскими дисциплинами, как кардиология, неврология, онкология, радиология, вырос из крошечной лаборатории, изучавшей щитовидную железу. Именно здесь, в стенах института, проводятся ныне крупные клинические исследования, разрабатываются новейшие методики хирургического и консервативного лечения заболеваний щитовидной железы. В том числе проводится, при участии эндокринологов страны, детальное изучение состояния йодного дефицита и распространенности эндемического зоба в областях Российской Федерации пострадавших при аварии на ЧАЭС, и контрольных («чистых») районах.

Важнейший этап в развитии отечественной тиреоидологии пришелся на середину XX века, когда благодаря фундаментальным работам профессоров О.В. Николаева, В.Г. Спесивцевой и многих других были заложены основы изучения заболеваний щитовидной железы, в том числе повсеместная профилактика йодного дефицита, использование ^{131}I в диагностике и лечении диффузного токсического зоба. Открытие в начале 40-х годов тиреостатической активности тиомочевины и внедрение Аствудом в клиническую практику тиокарбамида привело к существенному изменению к середине 60-х годов подходов к лечению диффузного токсического зоба. Возможность предоперационной подготовки мерказолилом практически ликвидировало группу «неоперабельных» пациентов, которым радиоактивный ^{131}I назначали как терапию «отчаяния», а в дальнейшем были разработаны основы тераностики и персонализации выбора методов лечения этого заболевания,консервативного, радиойодтерапии или оперативного лечения — и все эти виды лечения объединены сегодня под одной крышей В целом, в этот период активно развивались методы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, которые впоследствии позволили сформировать современную школу тиреоидологии.

Важнейшим шагом также стало создание национальных и международных стандартов ведения пациентов с патологией щитовидной железы, что обеспечивает высокий уровень помощи по всей стране.

Пусть 100-летие станет точкой отсчета для новых достижений и открытий, а мы с вами — продолжателями великого дела, которому служили многие поколения российских ученых и врачей!

С уважением, главный редактор журнала
«Клиническая и экспериментальная тиреоидология», академик РАН
Г.А. Мельниченко

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
И.В. Слепцов, Р.А. Черников, К.Ю. Новокшонов, И.В. Саблин, А.А. Пушкарук, Г.В. Кантария, Ж.Т. Туланбаев, У.В. Фарафонова, И.М. Фельдшеров ***ТИРЕОИДЭКТОМИЯ БЕЗ НАТЯЖЕНИЯ С МЕДИАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ К ВОЗВРАТНЫМ ГОРТАННЫМ НЕРВАМ И СОСУДАМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕТОДИКА, РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ, ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ***	***5***	Sleptcov I.V., Chernikov R.A., Novokshonov K.Y., Sablin I.V., Pushkaruk A.A., Kantaria G.V., Tulanbaev J.T., Farafonova U.V., Feldsherov I.M. ***TENSION-FREE THYROIDECTOMY WITH MEDIAL ACCESS TO THE RECURRENT LARGEAL NERVES AND THYROID VESSELS: METHODOLOGY, RESULTS OF APPLICATION, ADVANTAGES AND DISADVANTAGES***
Е.А. Трошина, Н.П. Маколина, Н.М. Платонова, М.П. Исаева, А.А. Иванова, Л.В. Никанкина, М.О. Галиева, А.Р. Елфимова, С.А. Прилепа, В.И. Даильнев ***ДЕФИЦИТ ЙОДА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ***	***15***	Troshina E.A., Makolina N.P., Platonova N.M., Isaeva M.P., Ivanova A.A., Nikankina L.V., Galieva M.O., Elfimova A.R., Prilepa S.A., Dailnev V.I. ***IODINE DEFICIENCY AND PREVALENCE OF IODINE DEFICIENCY DISEASES IN THE TULA REGION: CURRENT STATUS AND WAYS TO SOLVE THE PROBLEM***
Р.Х. Салимханов, Е.В. Ковалева, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милютина, Е.Е. Бибик, А.М. Горбачева, О.К. Викулова, Н.Г. Мокрышева ***КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ ПО ДАННЫМ ВСЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА***	***27***	Salimkhanov R.K., Kovaleva E.V., Elfimova A.R., Eremkina A.K., Pershina-Miliutina A.P., Bibik E.E., Gorbacheva A.M., Vikulova O.K., Mokrysheva N.G. ***CLINICAL PROFILE OF PATIENTS WITH CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM ACCORDING TO THE ALL-RUSSIAN REGISTRY***
С.В. Пылина, А.К. Еремкина, Е.И. Ким, А.Р. Елфимова, А.М. Горбачева, Н.Г. Мокрышева ***ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ МЭН1-АССОЦИИРОВАННОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА***	***38***	Pylina S.V., Eremkina A.K., Kim E.I., Elfimova A.R., Gorbacheva A.M. Mokrysheva N.G. ***PHENOTYPIC FEATURES AND BONE METABOLISM IN MEN1-RELATED HYPERPARATHYROIDISM ACCORDING TO THE RUSSIAN REGISTRY OF HYPERPARATHYROIDISM***
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		**CLINICAL GUIDELINES**
В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева, О.А. Чикулаева, Т.А. Вадина, Е.В. Шрёдер, Е.Б. Башнина, Е.Ю. Беляшова, Н.В. Болотова, О.В. Васюкова, Г.А. Галкина, М.В. Дегтярев, А.В. Кияев, М.Б. Конюхова, А.А. Колодкина, И.Б. Кострова, О.А. Малиевский, В.Б. Митькина, Е.Е. Петряйкина, Л.Н. Самсонова, Г.Н. Светлова, Т.Е. Таранушенко, М.С. Шеремета, Е.А. Шестопалова, И.С. Чугунов ***КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ»***	***48***	Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Nagaeva E.V., Shiryaeva T.U., Chikulaeva O.A., Vadina T.A., Shreder E.V., Bashnina E.B., Belyashova E.U., Bolotova N.V., Vasukova O.V., Galkina G.A., Degtyarev M.V., Kiyaev A.V., Konuhova M.B., Kolodkina A.A., Kostrova I.B., Malievsky O.A., Mitkina V.B., Petryaykina E.E., Samsonova L.N., Svetlova G.N., Taranushenko T.E., Sheremeta M.S., Shestopalova E.A., Chugunov I.S. ***CLINICAL GUIDELINES "CONGENITAL HYPOTHYROIDISM"***
В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Т.Ю. Ширяева, Е.В. Нагаева, Т.А. Вадина, О.А. Чикулаева, Е.Б. Башнина, Н.В. Болотова, Г.А. Галкина, А.В. Кияев, А.А. Колодкина, И.Б. Кострова, О.А. Малиевский, Е.Е. Петряйкина, Л.Н. Самсонова, Г.Н. Светлова, Т.Е. Таранушенко, И.С. Чугунов ***КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ТИРЕОИДИТЫ У ДЕТЕЙ»***	***69***	Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Shiryaeva T.U., Nagaeva E.V., Vadina T.A., Chikulaeva O.A., Bashnina E.B., Bolotova N.V., Galkina G.A., Kiyaev A.V., Kolodkina A.A., Kostrova I.B., Malievsky O.A., Petryaykina E.E., Samsonova L.N., Svetlova G.N., Taranushenko T.E., Chugunov I.S. ***CLINICAL GUIDELINES "THYROIDITIS IN CHILDREN"***
РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		**EDITORIAL**
ШЕРВИНСКИЙ ВАСИЛИЙ ДМИТРИЕВИЧ: ВЫДАЮЩИЙСЯ ЭНДОКРИНОЛОГ И УЧЕНЫЙ-НОВАТОР	***84***	***VASILY DMITRIEVICH SHERVINSKY: AN OUTSTANDING ENDOCRINOLOGIST AND PIONEERING SCIENTIST***

ТИРЕОИДЭКТОМИЯ БЕЗ НАТЯЖЕНИЯ С МЕДИАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ К ВОЗВРАТНЫМ ГОРТАННЫМ НЕРВАМ И СОСУДАМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕТОДИКА, РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ, ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

© И.В. Слепцов[1,2,3], Р.А. Черников[1,2,3], К.Ю. Новокшонов[1,2,3], И.В. Саблин[1,2], А.А. Пушкарук[1,2,3], Г.В. Кантария[1,3], Ж.Т. Туланбаев[1,3], У.В. Фарафонова[1,2,3], И.М. Фельдшеров[3]

[1]Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия
[2]Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии, Санкт-Петербург, Россия
[3]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Несмотря на техническое совершенствование оснащения операционной, значительное число исследований сообщает о высокой частоте развития пареза возвратного гортанного нерва, транзиторного гипопаратиреоза. С целью уменьшения специфических осложнений нами был предложен альтернативный метод выполнения тиреоидэктомии — тиреоидэктомии без натяжения (TFT) с медиальным доступом к возвратному гортанному нерву (ВГН) и паращитовидным железам.
ЦЕЛЬ. Оценка эффективности и безопасности метода TFT.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование вошли пациенты, прошедшие лечение в КВМТ им Н.И. Пирогова в период с 2020 по 2024 гг. Исследование проспективное, нерандомизированное. Набор пациентов осуществлен методом сплошной выборки. Критерием включения в исследование явилось согласие пациента на предложенный оперативный метод, возраст — более 18 лет, отсутствие предшествующих операций на щитовидной железе (ЩЖ). Критериями исключения считались выявленный до операции паралич гортани, ранее выполненные операции на ЩЖ. Первичная контрольная точка — развитие паралича гортани. Вторичные контрольные точки — развитие стойкого гипопаратиреоза, развитие транзиторного гипопаратиреоза и гипокальциемии, длительность оперативного приема.
РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование вошло 792 пациента, которым выполнена тиреоидэктомия/гемитиреоидэктомия без натяжения с использованием медиального доступа к возвратному гортанному нерву и околощитовидным железам. Показаниями к операции были рак щитовидной железы (454 пациента; 57,3%), фолликулярная опухоль щитовидной железы (262; 33,1%), болезнь Грейвса (44; 5,6%), узловой токсический зоб (20; 2,5%), узловой нетоксический зоб с компрессией органов шеи (11; 1,4%), интратиреоидная аденома околощитовидной железы (1; 0,1%). Послеоперационная гематома развилась у 2 пациентов (0,3%). Односторонний парез гортани был отмечен у 16 пациентов (1,6% от числа нервов в зоне риска). Постоянный парез гортани был отмечен у 2 пациентов (0,2% от числа нервов в зоне риска), все остальные случаи пареза гортани были транзиторными. Гипопаратиреоз был диагностирован в 17 случаях (7,7% от числа тиреоидэктомий), из них в 7 случаях после тиреоидэктомии с центральной шейной лимфодиссекцией (7,1% от числа тиреоидэктомий с центральной шейной лимфодиссекцией). В 16 (7,2%) случаях, гипопаратиреоз носил транзиторный характер, в 1 случае (0,5%) — постоянный.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Методика тиреоидэктомии без натяжения позволяет обеспечить низкий уровень послеоперационных осложнений, таких как гипопаратиреоз и нарушение функции возвратных гортанных нервов. Методика может быть рекомендована к широкому клиническому применению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медиальная тиреоидэктомия; осложнения тиреоидэктомии; тиреоидэктомия.

TENSION-FREE THYROIDECTOMY WITH MEDIAL ACCESS TO THE RECURRENT LARGEAL NERVES AND THYROID VESSELS: METHODOLOGY, RESULTS OF APPLICATION, ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

© Ilya V. Sleptcov[1,2,3], Roman A. Chernikov[1,2,3], Konstantin Yu. Novokshonov[1,2,3], Ilya V. Sablin[1,2], Alexander A. Pushkaruk[1,2,3], Georgiy V. Kantaria[1,3], Jahongir T. Tulanbaev[1,3], Ulyana V. Farafonova[1,2,3], Igor M. Feldsherov[3]

[1]Saint Petersburg State University Hospital, St Petersburg, Russia
[2]Northwestern Center for Endocrinology and Endocrine Surgery, St. Petersburg, Russia
[3]St. Petersburg State University, Medical Institute, Department of Endocrine Surgery, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Despite technical improvements in surgical equipment, a significant number of studies report a high incidence of recurrent laryngeal nerve paresis and hypoparathyroidism. In order to reduce specific complications, we have proposed an alternative method of performing thyroidectomy — tension-free thyroidectomy (TFT) with medial access to the recurrent laryngeal nerve (RLN) and parathyroid glands.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 13.08.2024. Accepted: 27.08.2024.
CC BY NC ND

AIM: Assessing the effectiveness and safety of the TFT method.
MATERIALS AND METHODS: The study included patients who were treated at the Saint Petersburg State University Hospital in the period from 2020 to 2024. The study is prospective, non-randomized. Patients were recruited using the continuous sampling method. The criterion for inclusion in the study was the patient's consent to the proposed surgical method, age over 18 years, and the absence of previous operations on the thyroid gland. Exclusion criteria included laryngeal paralysis identified before surgery and previous operations on the thyroid gland. The primary control point is the development of laryngeal paralysis. Secondary control points are the development of persistent hypoparathyroidism, the development of transient hypoparathyroidism and hypocalcemia, the duration of surgery.
RESULTS: The study included 792 patients who underwent tension-free thyroidectomy/hemithyroidectomy using a medial approach to the recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands. Indications for surgery were thyroid cancer (454 patients; 57.3%), follicular tumor of the thyroid gland (262; 33.1%), Graves' disease (44; 5.6%), nodular toxic goiter (20; 2.5 %), nodular nontoxic goiter with compression of the neck organs (11; 1.4%), intrathyroid adenoma of the parathyroid gland (1; 0.1%). Postoperative hematoma developed in 2 patients (0.3%). Unilateral laryngeal paresis was noted in 16 patients (1.6% of the number of nerves at risk). Permanent laryngeal paresis was noted in 2 patients (0.2% of the number of nerves in the risk zone); all other cases of laryngeal paresis were transient. Hypoparathyroidism was diagnosed in 17 cases (7.7% of the number of thyroidectomies), of which in 7 cases after thyroidectomy with central cervical lymph node dissection (7.1% of the number of thyroidectomies with central cervical lymph node dissection). In 16 (7.2%) cases, hypoparathyroidism was transient in nature, in 1 case (0.5%) it was permanent.
CONCLUSION: The technique of tension-free thyroidectomy allows for a low level of postoperative complications, such as hypoparathyroidism and dysfunction of the recurrent laryngeal nerves. The TFT technique can be recommended for wide clinical use.

KEYWORDS: medial thyroidectomy; complications of thyroidectomy; thyroidectomy.

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы в хирургии щитовидной железы (ЩЖ) отмечается постепенное внедрение новых технических средств: нейромониторинга [1], систем визуализации околощитовидных желез [2], аппаратов для деликатного рассечения тканей [3]. Подавляющее большинство разработок направлено на профилактику развития основных осложнений операций на ЩЖ: нарушения функции гортанных нервов и гипопаратиреоза. Вместе с тем исследования результатов хирургического лечения заболеваний ЩЖ свидетельствуют о том, что снизить до близких к нулю значений уровень осложнений до сих пор не удается — значительное число исследований сообщает о высокой частоте развития пареза возвратного гортанного нерва [4], транзиторного гипопаратиреоза [5–7]. Одним из возможных объяснений данного феномена может быть использование в качестве базовой методики проведения тиреоидэктомии способа, при котором мобилизация ЩЖ происходит с ее латеральной стороны, с последующим выведением ЩЖ вверх, наружу, через операционную рану. Мы называем данный способ проведения операции традиционной или латеральной тиреоидэктомией. Приемы, используемые хирургами при данном типе операции, направлены на визуализацию возвратного гортанного нерва с целью профилактики его повреждения, однако одновременно действия хирурга приводят к приложению к ткани ЩЖ натяжения, которое может приводить к повреждению возвратного гортанного нерва и сосудов околощитовидных желез. Так, около 80% случаев развития пареза возвратного гортанного нерва в настоящее время связываются с тракцией за ткань ЩЖ [8]. Использование технических средств (например, постоянного нейромониторинга и флюоресцентной визуализации сосудов ЩЖ) способно нивелировать недостатки традиционной операции [9], однако доступность данных методик ограничена их высокой стоимостью и отсутствием необходимого оборудования во многих клиниках [10]. Таким образом, в настоящее время существует потребность в разработке принципиально нового способа выполнения тиреоидэктомии, позволяющего снизить риск развития осложнений. Нами был предложен альтернативный способ проведения операций на ЩЖ, при котором доступ к возвратному гортанному нерву и сосудам ЩЖ производится не с латеральной, а с медиальной стороны доли ЩЖ, при этом все действия хирурга производятся в полости операционной раны, без выведения ткани ЩЖ наружу и без приложения к ткани ЩЖ тракции в верхнем направлении. Комплекс мероприятий, выполняемых при удалении ЩЖ альтернативным методом, мы назвали тиреоидэктомией без натяжения (медиальной тиреоидэктомией, TFT). Методика начала разрабатываться в 2020 г. [11,12,13] и была существенно модернизирована в 2022 г.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности использования методики медиальной тиреоидэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. В исследование вошли пациенты, проходившие лечение в Клинике высоких медицинских технологий им Н.И. Пирогова в отделении эндокринной хирургии.

Время исследования. Период исследования: с августа 2021-го по апрель 2024 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: в исследование вошли пациенты с хирургическими заболеваниями ЩЖ.

Критерии включения: возраст — более 18 лет, уровень кальция и паратгормона крови — в пределах

нормальных значений, ненарушенная функция голосовых складок, отсутствие анамнеза оперативных вмешательств в области шеи.

Критерии исключения: возраст — менее 18 лет, операции на щитовидной или паращитовидной железах в анамнезе, парез гортани.

Критерием прекращением участия в исследовании считалась невозможность сбора информации о достижениях первичной и вторичной контрольных точек.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась путем сплошного включения пациентов в исследование.

Дизайн исследования:

- одноцентровое,
- экспериментальное,
- динамическое,
- проспективное
  - оценка первичной контрольной (парез гортани) точки — первые сутки и через 1, 3, 6 и 12 месяцев в послеоперационном периоде; оценка вторичных контрольных точек (послеоперационный гипопаратиреоз, послеоперационная гематома) — первые сутки и через 1, 2, 6 и 12 месяцев,
- одновыборочное неконтролируемое.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Все операции в исследовании проведены одним хирургом. При операциях использовались оптическое увеличение (бинокулярные лупы 2.5x), налобный светодиодный осветитель (Dr. Kim), переменный интраоперационный нейромониторинг (Inomed C2), гармонический скальпель (Ehicon Harmonic, Engine), биполярная электрокоагуляция (Erbe VIO 3.0), титановые клипсы длиной 3 мм.

Все операции в исследовании производились методом тиреоидэктомии без натяжения (TFT). Основные принципы проведения операций:

- на всех этапах операции ЩЖ находилась ниже уровня кожи, выведение ЩЖ в операционную рану не производилось;
- к доле ЩЖ после рассечения перешейка прикладывалась тракция в направлении латерально и вниз;
- мобилизация доли ЩЖ производилась путем полного рассечения связки Берри с медиальной стороны доли до момента полного отделения доли от возвратного гортанного нерва, околощитовидных желез, а также сосудов, проходящих по медиальной поверхности доли;
- при выделении доли ЩЖ производилось сохранение магистральных сосудов, образующих артериальную дугу на задней-медиальной поверхности доли — задней ветви верхней щитовидной артерии и нижней щитовидной артерии, а также вен, образующих венозную дугу, — задней ветви верхней щитовидной артерии и 45-градусной вены. При сохранении указанных сосудов сохраняется и кровоснабжение околощитовидных желез;
- вена Кохера рассекалась на самом последнем этапе операции.

Этапы проведения медиальной тиреоидэктомии (рис. 1)

1. Производилось неполное рассечение волокон грудино-щитовидной мышцы на 1 см ниже крико-щитовидной мышцы и параллельно ее ходу с целью улучшения обзора сосудов верхнего полюса доли ЩЖ и получения возможности ее латерального смещения при мобилизации.
2. Производилось рассечение перешейка ЩЖ. После рассечения перешейка к доле ЩЖ прикладывалась тракция в латеральном направлении.
3. Производилась оценка расположения наружной ветви верхнего гортанного нерва. При наличии расстояния между нервом и тканью верхнего полюса доли ЩЖ (тип 1 и 2a по классификации Cernea) производилось разделение передних ветвей верхней щитовидной артерии и вены. При типе 2b строения нерва по Cernea разделение сосудов не производилось — этот этап при подобном строении нерва выполнялся последним, в самом конце операции.
4. Определялось расположение возвратного гортанного нерва с использованием нейромониторинга (нахождение нерва в точке входа в гортань и в точке ниже нижнего полюса доли ЩЖ). При нахождении нерва использовалась сила тока 5 mA.
5. Производилось полное рассечение волокон связки Берри с мобилизацией доли ЩЖ от трахеи. При рассечении волокон связки учитывались данные о глубине расположения возвратного гортанного нерва, полученные на этапе 4.
6. Производилось разделение сосудов, расположенных по заднему краю связки Берри (ветви нижней щитовидной артерии и 45-градусной вены, отходящие к ткани ЩЖ). При этом сохранялись магистральные стволы нижней щитовидной артерии и 45-градусной вены, расположенные по задне-медиальной поверхности доли ЩЖ, а также анастомозы между ними и задними ветвями верхней щитовидной артерии и вены. Околощитовидные железы при этом отделялись от ЩЖ и оставались на сохраненных сосудах. Полностью отделялся от ЩЖвозвратный гортанный нерв.
7. Пересекалась медиальная вена ЩЖ, после чего ЩЖ выводилась в операционную рану.
8. Пересекалась боковая вена (вена Кохера), железа удалялась.

В случае проведения центральной шейной лимфодиссекции данный этап операции производился до удаления ЩЖ, по методике с сохранением верхних рогов тимуса и вен, кровоснабжающих тимус и участвующих в отведении крови от нижней околощитовидной железы и ЩЖ (медиальной вены, 45-градусной вены).

Методы

Пациентам перед операцией производилось определение уровня ионизированного кальция крови, паратгормона. Оценка функции голосовых складок ультразвуковая, при отсутствии адекватной визуализации выполнялась прямая эндоскопическая ларингоскопия. Критериями включения в исследование были

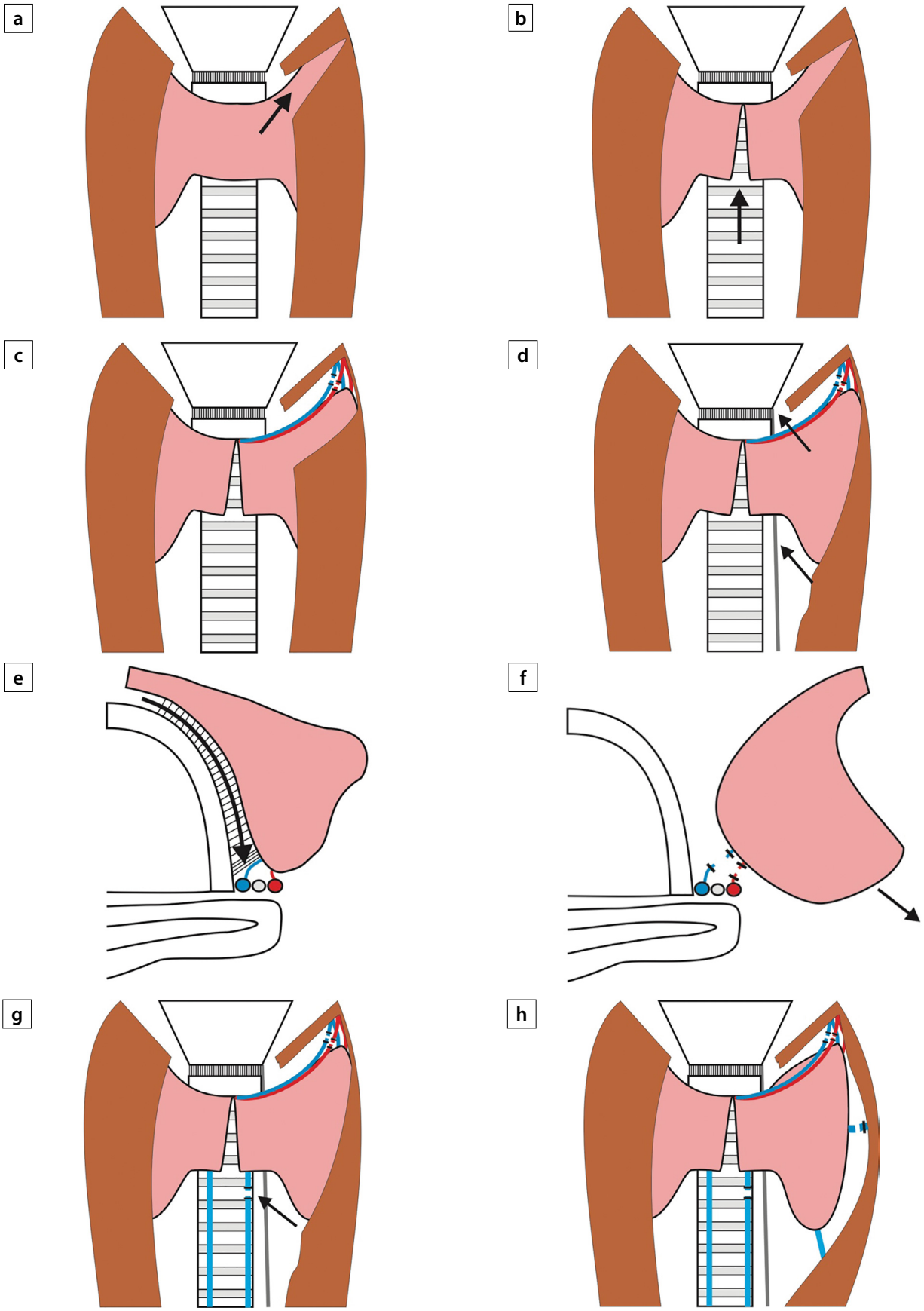


Рисунок 1. Этапы проведения тиреоидэктомии без натяжения

a. Рассечение волокон грудино-щитовидной мышцы.
b. Рассечение перешейка щитовидной железы.
c. Рассечение передних ветвей верхних щитовидных сосудов (артерии и вены).
d. Определение положения возвратного гортанного нерва.
e. Полное рассечение волокон связки Берри.
f. Рассечение сосудов, расположенных позади заднего края связки Берри. Полное отделение возвратного гортанного нерва от ЩЖ.
g. Рассечение медиальной вены ЩЖ.
h. Рассечение латеральной вены ЩЖ (вены Кохера).

нормальный уровень кальция и паратгормона крови, полная подвижность голосовых складок, отсутствие данных об операциях в области шеи в анамнезе.

В послеоперационном периоде пациентам, перенесшим тиреоидэктомию, выполнялся анализ крови на паратгормон (в течение 1 часа после операции). При сниженном уровне паратгормона утром на первые сутки после операции производился анализ крови на ионизированный кальций, паратгормон. При сохраняющемся снижении уровня паратгормона анализ крови повторялся через 1, 2, 6, 12 месяцев. Функция голосовых складок оценивалась методом ультразвуковой или эндоскопической ларингоскопии утром на первые сутки после операции. При нарушении функции голосовых складок производилось повторное исследование через 1, 3, 6, 12 месяцев.

Статистический анализ

В исследовании использованы методы описательной статистики: среднее значение ± стандартное отклонение и абсолютное значение и относительные частоты (%) для непрерывных и категориальных переменных.

Этическая экспертиза

Комитетом по биомедицинской этике КВМТ им. Н.И. Пирогова (поликлиника, стационар) СПбГУ вынесено заключение об одобрении проведения одноцентрового клинического исследования «Усовершенствование методики тиреоидэктомии», номер протокола 07-1/21 от 20.07.2021 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошло 792 пациента старше 18 лет, которым были выполнены операции на ЩЖ. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 46,4±14 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1:4 соответственно (женщины — 632 человека (79,8%), мужчины — 160 человек (20,2%).

В зоне риска были расположены 1014 возвратных гортанных нервов.

Показания к операции приведены в таблице 1.

Объем операций приведен в таблице 2.

Средняя длительность операций приведена в таблице 3.

Таблица 1. Распределение пациентов по показаниям к оперативному лечению

Показание к операции	Количество пациентов	Процент
Рак щитовидной железы	454	57,3%
Фолликулярная неоплазия	262	33,1%
Болезнь Грейвса	44	5,6%
Узловой токсический зоб	20	2,5%
Узловой нетоксический зоб с компрессией органов шеи	11	1,4%
Интратиреоидная аденома околощитовидной железы	1	0,1%
Всего	792	

Таблица 2. Распределение пациентов по объему выполненного оперативного вмешательства

Объем операции	Количество пациентов	Процент
Гемитиреоидэктомия	394	49,8%
Гемитиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция	176	22,2%
Тиреоидэктомия	123	15,5%
Тиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция	72	9,1%
Тиреоидэктомия, центральная и боковая шейная лимфодиссекция	27	3,4%
Всего	792	

Таблица 3. Распределение длительности оперативного вмешательства в зависимости от объема

Объем операции	Время, мин
Гемитиреоидэктомия	58±17
Гемитиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция	67±18
Тиреоидэктомия	104±32
Тиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция	108±26
Тиреоидэктомия, центральная и боковая шейная лимфодиссекция	186±49

Послеоперационные гематомы, потребовавшие повторной ревизии шеи под общей анестезией, развились у 2 пациентов (0,3%).

Односторонний парез гортани был отмечен у 16 пациентов (1,6% от числа нервов в зоне риска). Двусторонний парез гортани в исследовании не встречался. У 14 пациентов функция голосовых складок восстановилась в течение первых 6 месяцев после операции. Постоянный парез возвратного гортанного нерва отмечался в 2 случаях (0,2% от числа нервов в зоне риска).

Гипопаратиреоз в первые сутки после операции был диагностирован у 17 пациентов (7,7% от общего числа тотальных тиреоидэктомий). У 16 пациентов (7,2%) пациентов гипопаратиреоз имел транзиторный характер, у одного пациента (0,5%) снижение уровня паратгормона сохранялось через 6 месяцев после операции — отмечался постоянный гипопаратиреоз. В группе пациентов, которым проводилась тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией, гипопаратиреоз возник в 7 случаях (7,1%), при этом случаев постоянного гипопаратиреоза отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В представленном исследовании мы значительно расширили группу тиреоидэктомий, что позволило лучше проанализировать результативность представленной методики с точки зрения сохранения кровоснабжения паращитовидных желез и риска развития послеоперационного гипопаратиреоза. Более того репрезентативность выборки позволила сравнить риск развития послеоперационного гипопаратиреоза в группе тиреоидэктомии без лимфодиссекции и дополненную лимфаденэктомией. Интересным, с нашей точки зрения, является выявленный факт, что дополнение тиреоидэктомии лимфодиссекцией не увеличивает риск послеоперационного гипопаратиреоза при использовании методики TFT.

Сопоставление с другими публикациями

Учитывая, что количество работ, выпущенных иными авторскими коллективами и посвященных новой методике TFT, невелико, провести сравнение с другими опубликованными данными проблематично.

Клиническая значимость результатов

Предлагаемая методика операции имеет ряд важных особенностей, определяющих ее преимущества по сравнению с традиционным способом выполнения тиреоидэктомии. Ниже перечислим данные преимущества

1. Выполнение всех этапов операции с постоянным сохранением ЩЖ ниже уровня кожи снижает риск тракционного повреждения возвратного гортанного нерва и сосудов околощитовидных желез.
2. Отказ от выведения ЩЖ в операционную рану предотвращает искривление хода возвратного гортанного нерва. Практически все видимые при традиционной операции изгибы нерва являются следствием смещения хирургом доли ЩЖ. При отказе от тракции в верхнем и медиальном направлении нерв сохраняет свой прямолинейный ход. Выявление нерва в точке его входа в гортань и ниже уровня доли позволяет найти линию, по которой проходит нерв (эта линия является почти прямой), что значительно облегчает хирургу ориентировку в зоне операции и снижает риск повреждения нерва.
3. Полное рассечение связки Берри с медиальной стороны доли ЩЖ является безопасной процедурой. В связке Берри не проходят крупные сосуды, отсутствуют ветви возвратного гортанного нерва. Ни в одном случае на 1014 визуализированных в ходе исследования возвратных гортанных нервов мы не отмечали прокалывающего типа прохождения нерва — через связку Берри. Мы считаем, что описание данного варианта анатомического строения нерва в ранее опубликованных работах является следствием ошибки в препаровке нерва, когда доступ к нерву осуществлялся с латеральной стороны доли ЩЖ.

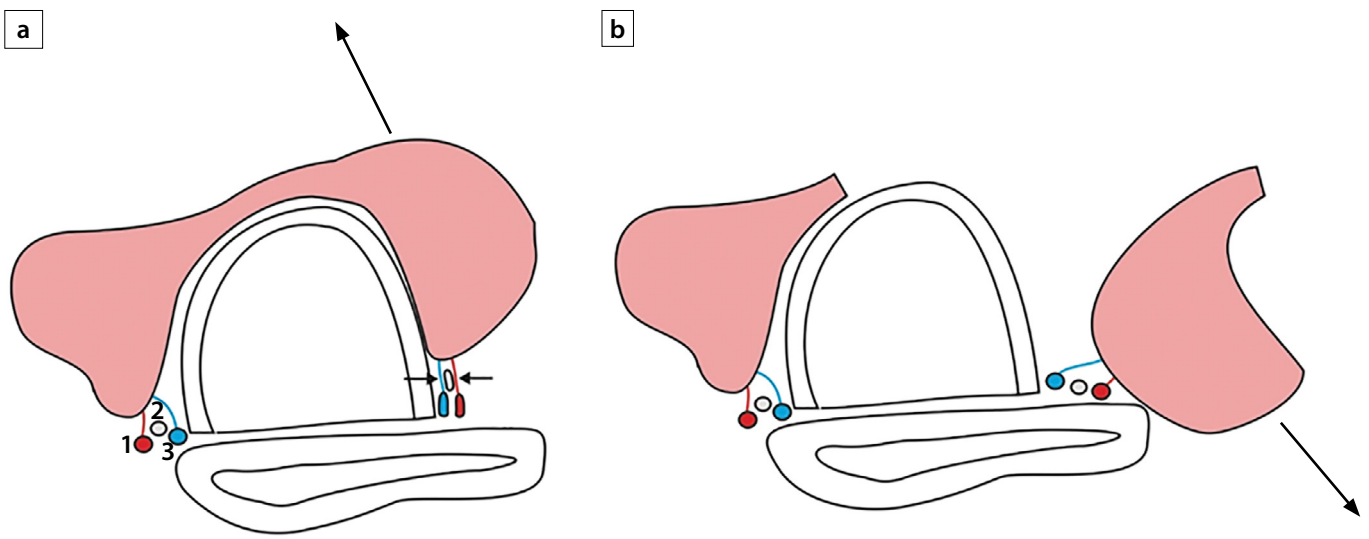


Рисунок 2. Механизм повреждения возвратного гортанного нерва сосудами в случае тракции доли щитовидной железы в медиально-верхнем направлении (a) и безопасная ситуация для нерва в случае тракции в латерально-нижнем направлении (b)

1 — нижняя щитовидная артерия
2 — возвратный гортанный нерв
3 — 45-градусная вена

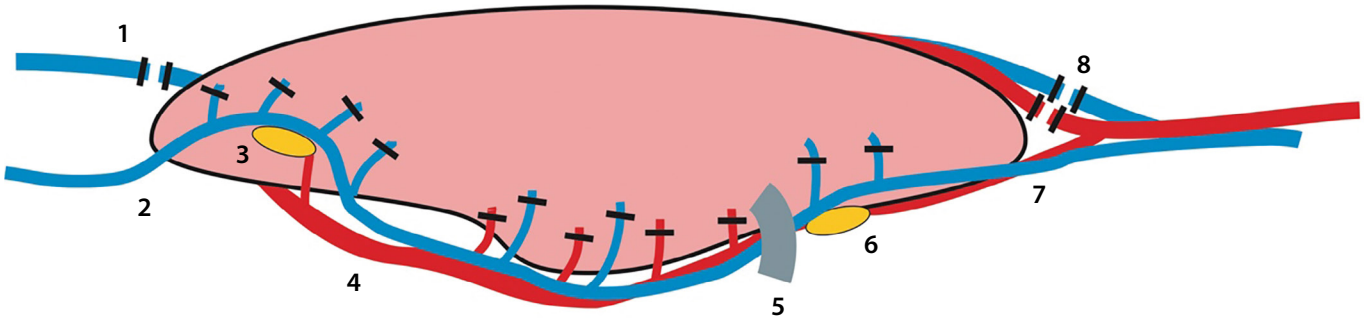


Рисунок 3. Рассечение сосудов левой доли щитовидной железы (вид с медиальной стороны доли)

1. Срединная вена
2. 45-градусная вена
3. Нижняя околощитовидная железа
4. Нижняя щитовидная артерия
5. Верхняя часть связки Берри
6. Верхняя околощитовидная железа
7. Задние ветви верхних щитовидных сосудов
8. Передние ветви верхних щитовидных сосудов

4. Приложение к доле ЩЖ тракции в латеральном и заднем направлении не приводит к передаче натяжения на возвратный гортанный нерв (в отличие от традиционной методики, когда выведение ЩЖ в рану натягивает расположенные за долей ЩЖ структуры, что нередко приводит к ущемлению нерва между элементами фасций и тонкими сосудами (рис. 2). В связи с этим применение постоянного нейромониторинга при выполнении TFT мы считаем не обязательным.
5. Сохранение вены Кохера до самого последнего этапа операции позволяет предотвратить развитие венозной гипертензии в ткани ЩЖ, что снижает кровопотерю при операции, облегчает хирургу манипуляции на медиальной поверхности доли ЩЖ. Мы считаем данный момент операции крайне важным и акцентируем внимание хирургов на нем.
6. Рассечение передних ветвей верхних щитовидных сосудов у пациентов с безопасным расположением наружной ветви верхнего гортанного нерва (Cernea тип 1 и 2a) снижает кровоточивость ткани ЩЖ при операции. При этом задние ветви верхних щитовидных сосудов в обязательном порядке должны быть сохранены, поскольку они участвуют в кровоснабжении верхней околощитовидной железы, а также образуют анастомоз с нижними сосудами (нижней щитовидной артерией и 45-градусной веной). После пересечения передних ветвей верхних щитовидных сосудов в случае развития кровотечения из мелких сосудов, расположенных на медиальной поверхности ЩЖ (это кровотечение может значительно осложнять манипуляции хирурга в данной узкой зоне) хирургу достаточно нажать на долю ЩЖ, передавив таким образом нижнюю щитовидную артерию, чтобы остановить кровотечение, выявить кровоточащий сосуд и обработать его.
7. Важнейшей особенностью методики TFT является сохранение венозно-артериальных дуг на задней поверхности ЩЖ, принимающих участие в кровоснабжении как ткани ЩЖ, так и околощитовидных желез. Пересечение всех сосудов должно осуществляться только на их терминальных участках, в непосредственной близости к капсуле ЩЖ. Магистральные стволы нижней щитовидной артерии и 45-градусной вены должны быть сохранены при операции — это позволяет снизить риск развития послеоперационного гипопаратиреоза (рис. 3).
8. Отделение ЩЖ от возвратного гортанного нерва до выведения доли в операционную рану практически полностью устраняет риск тракционного повреждения нерва. Повреждение нерва возможно только путем прямого воздействия на нерв (рассечение, электрокоагуляция). При этом в течение значительного времени операции хирург проводит манипуляции в непосредственной близости от возвратного гортанного нерва, что требует от него концентрации, прецизионности действий и использования технических средств, улучшающих визуализацию нерва (бинокулярные лупы, налобный осветитель). На этапе первоначального освоения методики именно выделение нерва является наиболее психологически сложным моментом для хирурга, однако после 30–50 проведенных операций происходит адаптация хирурга к постоянной близости гортанного нерва. Обязательным правилом является минимальное использование электрокоагуляции при манипуляциях в зоне возвратного гортанного нерва. Практически все случаи развития пареза гортани при операции в данном исследовании развились вследствие применения электрокоагуляции излишне близко к возвратному гортанному нерву. Для обеспечения удобства при мобилизации нерва можно применять титановые клипсы, либо прибегать в некоторых случаях к острому рассечению мелких ветвей сосудов без их коагуляции. Развивающееся при этом кровотечение легко контролируется придавливанием, а электрокоагуляция проводится несколько позже, когда нерв отводится от точки кровотечения на безопасное расстояние.

Указанные особенности методики TFT обеспечивают достижение низкого уровня специфических послеоперационных осложнений. Также следует отметить, что для

выполнения операции по данной методике не требуется какого-либо дополнительного оборудования по сравнению с используемым при традиционной операции. Особенно четко преимущества методики становятся видны при операциях по поводу загрудинного зоба, оперативном лечении аутоиммунных заболеваний (диффузного токсического зоба, аутоиммунного тиреоидита), когда в зоне связки Берри отмечается фиброзный процесс, а выделение возвратного гортанного нерва осложняется увеличением объема щитовидной железы, смещающей нерв вглубь.

Следует отметить, что у методики TFT есть и недостатки, среди которых можно назвать следующие:

- выполнение операции по методике TFT требует большего количества времени даже после прохождения первичного этапа адаптации, поскольку операция выполняется с более тщательным выделением возвратного гортанного нерва и обработкой мелких сосудов;
- для выполнения операции требуется использование интраоперационного нейромониторинга, с помощью которого проводится выявление хода возвратного гортанного нерва – без нейромониторинга проведение операции возможно, но требуются дополнительные усилия по контролю за расположением нерва;
- для проведения операции требуется использование титановых клипс, позволяющих проводить разделение мелких сосудов на медиальной поверхности доли ЩЖ, что повышает расходы;
- проведение операции может быть затруднено при узлах, расположенных в перешейке ЩЖ и имеющих значительный размер, мешающий произвести рассечение перешейка.

Несмотря на наличие указанных выше недостатков, мы считаем, что методика TFT позволяет поддерживать низкий риск осложнений при операциях на щитовидной железе. Даже первичное применение методики показало ее высокую эффективность. Требуется дальнейшее совершенствование инструментария, используемого при проведении данной операции. Так, в ходе нашей работы стало понятно, что необходимо удлинение ручек хирургических инструментов, применяемых в ходе операции (зажим «Москит», зажим Гемини) на 3–4 сантиметра — это позволит удобнее манипулировать в глубине хирургической раны.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования можно назвать использование в анализе результатов работы одного хирурга, выполняющего в год более 700 хирургических вмешательств. Опыт вмешательств на ЩЖ может влиять на получаемые результаты, однако, данный тезис требует доказательств и расширения базы анализируемых результатов оперативных вмешательств методом TFT от менее опытных хирургов.

Еще одним ограничением метода можно назвать использование тимус-сохраняющей центральной лимфаденэктомии, при выполнении операции на лимфатическом коллекторе шеи VI уровня. Данный факт может быть причиной более низкой частоты послеоперационного гипопаратиреоза.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем мы планируем провести сравнительное проспективное исследование традиционного хирургического вмешательства и TFT на базе специализированного отделения для определения значимости полученных результатов. А так же добавить к анализу результаты выполнения TFT от нескольких операторов с целью нивелирования одного из ограничений нашего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика тиреоидэктомии без натяжения (TFT, медиальная тиреоидэктомия) позволяет обеспечить низкий уровень послеоперационных осложнений, таких как гипопаратиреоз и нарушение функции возвратных гортанных нервов. Методика может быть рекомендована к широкому клиническому применению.

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. Слепцов И.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — написание статьи; Черников Р.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию исследования, получение и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных) правок с целью повышения научной ценности статьи; Новокшонов К.Ю. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию исследования, получение и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных) правок с целью повышения научной ценности статьи; Саблин И.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад получение, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных правок; Пушкарук А.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Кантария Г.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Туланбаев Ж.Т — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, ассистирование на хирургических операциях; по критерию 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Фарафонова У.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — написание статьи; Фельдшеров И.М. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных правок.

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).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Yang S, Zhou L, Lu Z, et al. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. *Int J Surg*. 2017;39:104-113. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.086
2. Rao KN, Rajguru R, Dange P, et al. Lower Rates of Hypocalcemia Following Near-Infrared Autofluorescence Use in Thyroidectomy: A Meta-Analysis of RCTs. *Diagnostics*. 2024;14(5):505. doi: https://doi.org/10.3390/diagnostics14050505
3. Kloosterman R, Wright GWJ, Salvo-Halloran EM, et al. An umbrella review of the surgical performance of Harmonic ultrasonic devices and impact on patient outcomes. *BMC Surg*. 2023;23(1):180. doi: https://doi.org/10.1186/s12893-023-02057-9
4. Mirallié É, Caillard C, Pattou F, et al. Does intraoperative neuromonitoring of recurrent nerves have an impact on the postoperative palsy rate? Results of a prospective multicenter study. *Surg (United States)*. 2018. doi: https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.03.029
5. Cappellacci F, Canu GL, Rossi L, et al. Differences in surgical outcomes between cervical goiter and retrosternal goiter: an international, multicentric evaluation. *Front Surg*. 2024;11:1341683
6. Annebäck M, Osterman C, Arlebrink J, et al. Validating the risk of hypoparathyroidism after total thyroidectomy in a population-based cohort: plea for improved follow-up. *Br J Surg*. 2024;111(1). doi: https://doi.org/10.1093/bjs/znad366
7. Hsiao V, Light TJ, Adil AA, et al. Complication Rates of Total Thyroidectomy vs Hemithyroidectomy for Treatment of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2022. doi: https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.0621 8.
8. Liu N, Chen B, Li L, et al. Mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury near the nerve entry point during thyroid surgery: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2020;83:125-130. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.08.058
9. Schneider R, Machens A, Lorenz K, Dralle H. Intraoperative nerve monitoring in thyroid surgery—shifting current paradigms. *Gland Surg*. 2020;9(S2):S120-S128. doi: https://doi.org/10.21037/gs.2019.11.04
10. Chen H, Lu Z. Effects of intraoperative neuromonitoring (IONM) technology on early recovery quality in patients after thyroid surgery: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2023. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292036
11. Способ удаления щитовидной железы. Патент на изобретение №2772015. Слепцов И.В., Черников Р.А., Пушкарук А.А., Саблин И.В. Дата государственной регистрации 16.05.2022. [Sposob udaleniya shchitovidnoj zhelezy. Patent na izobretenie №2772015. Slepcov I.V., Chernikov R.A., Pushkaruk A.A., Sablin I.V. Data gosudarstvennoj registracii 16.05.2022. (In Russ.)]
12. Слепцов И.В., Черников Р.А., Саблин И.В., и др. Медиальная тиреоидэктомия — результаты первых 77 операций // Эндокринная хирургия. — 2021. — Т.15 — №2. — С. 13-21 [Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Sablin I.V., et al. Tension-free thyroidectomy — results of the initial 77 operations. Endocrine Surgery. 2021;15(2):13-21 (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/serg12718
13. Sleptsov I, Chernikov R, Pushkaruk A, et al. Tension-free thyroidectomy (TFT): initial report. *Updates Surg*. 2022. doi: https://doi.org/10.1007/s13304-022-01338-x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*__Слепцов Илья Валерьевич__, д.м.н., проф. [__Ilya V. Sleptcov__, MD, PhD, Professor]; адрес: 197373, Санкт-Петербург, Комендантский пр., д. 40, корп. 2, кв. 200 [address: 40 Comendantsky prosp., Fl. 200, 197373, St Petersburg, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1903-5081; eLibrary SPIN: 2481-4331; e-mail: newsurgery@yandex.ru

__Черников Роман Анатольевич__, д.м.н., проф. [__Roman A. Chernikov__, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3001-664X; eLibrary SPIN: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru
__Новокшонов Константин Юрьевич__, к.м.н. [__Konstantin Yu. Novokshonov__, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0675-2188; eLibrary SPIN: 9846-5169; e-mail: foretex@yandex.ru
__Саблин Илья Владимирович__ [__Ilya V. Sablin__, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7912-4580; eLibrary SPIN: 5479-0942; e-mail: sablin_ilya@mail.ru
__Пушкарук Александр Александрович__ [__Alexander A. Pushkaruk__, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9225-0626; e-mail: goodpush91@gmail.com
__Кантария Георгий Виссарионович__ [__Georgiy V. Kantaria__, MD]; ORCID: https://orcid.org/0009-0001-0943-7503; e-mail: georgykantaria@gmail.com
__Туланбаев Жахонгир Тохир оглы__, ординатор [__Jahongir T. Tulanbaev__, MD, resident]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6311-0643; e-mail: jahongir.tulanbaev1992@mail.ru
__Фарафонова Ульяна Валентиновна__, к.м.н., ассистент [__Ulyana V. Farafonova__, MD, PhD, assistant]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8941-4482; eLibrary SPIN: 8260-5574; e-mail: medici@yandex.ru
__Фельдшеров Игорь Михайлович__ [__Igor M. Feldsherov__ MD]; ORCID: https://orcid.org/0009-0003-1471-9075; e-mail: fimdoc@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 13.08.2024. Рукопись одобрена: 27.08.2024. Received: 13.08.2024. Accepted: 27.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Слепцов И.В., Черников Р.А., Новокшонов К.Ю., Саблин И.В., Пушкарук А.А., Кантария Г.В., Туланбаев Ж.Т., Фарафонова У.В., Фельдшеров И.М. Тиреоидэктомия без натяжения с медиальным доступом к возвратным гортанным нервам и сосудам щитовидной железы: методика, результаты применения, преимущества и недостатки // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №2. — С. 5-14. doi: https://doi.org/10.14341/ket12793

TO CITE THIS ARTICLE:

Sleptcov IV, Chernikov RA, Novokshonov KYu, Sablin IV, Pushkaruk AA, Kantaria GV, Tulanbaev JT, Farafonova UV, Feldsherov IM. Tension-free thyroidectomy with medial access to the recurrent largeal nerves and thyroid vessels: methodology, results of application, advantages and disadvantages. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(2):5-14. doi: https://doi.org/10.14341/ket12793

ДЕФИЦИТ ЙОДА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

© Е.А. Трошина[1], Н.П. Маколина[1]*, Н.М. Платонова[1], М.П. Исаева[1], А.А. Иванова[1], Л.В. Никанкина[1], М.О. Галиева[1], А.Р. Елфимова[1], С.А. Прилепа[2], В.И. Даильнев[2]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия
[2]Тульская областная клиническая больница №2 им. Л.Н. Толстого, Тула, Россия

Отсутствие системной массовой йодной профилактики в Российской Федерации является главной причиной ежегодного роста заболеваемости патологиями щитовидной железы (ЩЖ) на всей территории страны. Несмотря на комплекс мероприятий, направленный на реализацию Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года, утвержденной распоряжением Правительства РФ от 29.06.2016 г. №1364, в т.ч. предусматривающий поставки йодированной соли в организации торговли, пищеблоки учреждений здравоохранения, детские сады, школы и др. учреждения, распространенность тиреопатий в регионах сохраняется на высоком уровне. В статье представлены результаты исследования по оценке выраженности йодного дефицита и распространенности патологии ЩЖ у населения Тульской области, проведенного специалистами ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России совместно с Министерством здравоохранения Тульской области.

ОБОСНОВАНИЕ. Актуальность исследований по оценке йодного статуса и изучению структуры тиреоидной патологии у жителей ряда территорий РФ, которые отличает наличие природного дефицита йода и имевшее место ранее техногенное радиационное загрязнение, связана с необходимостью уточнения механизмов развития тиреоидной патологии, включая коморбидные состояния, и позволит реализовать проведение научно-обоснованных профилактических мероприятий.

ЦЕЛЬ. Провести комплексное исследование по оценке текущей йодной обеспеченности населения Тульской области — региона, пострадавшего в 1986 г. от аварии на Чернобыльской АЭС, проанализировать фактические распространенность и структуру тиреоидной патологии в сравнении с данными официальной статистики, сформулировать выводы о необходимых профилактических мероприятиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В рамках исследования в Тульской области обследовано 589 человек, из которых 303 ребенка допубертатного возраста (7–11 лет) и 286 взрослых лиц (от 18 лет). Эпидемиологическая часть исследования проводилась среди детского населения кластерным методом в трех районах области (г. Тула — 90 детей, Арсеньевский район — 118 детей, Ясногорский район — 95 детей) и включало: сбор анамнеза и анкетирование, измерение антропометрических показателей (рост, вес), осмотр врача-эндокринолога с пальпацией ЩЖ, УЗИ ЩЖ с расчетом объема, определение концентрации йода в моче (КЙМ), исследование образцов пищевой соли из домохозяйств на наличие в них йода.

Одномоментное когортное обследование взрослого населения проводилось в период 8–10 июня 2022 г. в трех районах Тульской области: Ясногорский (n=79), Арсеньевский (n=70), Щекинский (n=137) и включало: сбор анамнеза и анкетирование, осмотр врача-эндокринолога, УЗИ ЩЖ, определение в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), а также исследование образцов пищевой соли из домохозяйств на наличие в них йода.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам проведенного эпидемиологического исследования, в Тульской области установлен йодный дефицит (ЙД) легкой степени тяжести (мКЙМ — 69,1 мкг/л, доля диффузного зоба у детей по данным УЗИ — 8,5%), с выделением Арсеньевского района, в котором показатель мКЙМ равный 41,5 мкг/л свидетельствует о ЙД средней степени тяжести и выявлена большая доля зоба у детей — 13,5%. Доля домохозяйств Тульской области, использующих йодированную соль, очень низкая — 18,5%.

Результатами обследования взрослого населения Тульской области подтверждена высокая распространенность тиреоидной патологии в регионе (УЗ-признаки структурных изменений ЩЖ выявлены у 52,8% обследованных), которая большей частью представлена узловыми формами зоба (76,8%). Сочетание УЗ-признаков аутоиммунной и узловой патологий ЩЖ встречается в 11,3% случаев общей распространенности структурных изменений ЩЖ. При сравнении с данными ранее проведенных экспедиций отмечена отрицательная динамика в виде роста распространенности заболеваний ЩЖ, выявленных, по данным УЗИ, в районах исследования, с 26% в 1995 г. до 65–85,7% в 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мониторинг эпидемиологической ситуации в Тульской области продемонстрировал сохраняющийся неадекватный уровень йодной обеспеченности населения, что отражается в росте распространенности заболеваний ЩЖ и свидетельствует о неэффективности эпизодических мероприятий по профилактике йододефицитных заболеваний (ЙДЗ). Принимая во внимание экологический статус региона, с позиции медико-социальной значимости крайне актуальным является принятие скорейших мер региональными органами в сфере здравоохранения, а именно — разработка и внедрение региональной целевой программы профилактики ЙДЗ с акцентом на массовую профилактику при помощи йодированной соли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йодный дефицит; щитовидная железа; йододефицитные заболевания; зоб; аутоиммунные тиреопатии; профилактика; йодированная соль; региональные программы профилактики.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 18.09.2024. Accepted: 14.10.2024.

IODINE DEFICIENCY AND PREVALENCE OF IODINE DEFICIENCY DISEASES IN THE TULA REGION: CURRENT STATUS AND WAYS TO SOLVE THE PROBLEM

© Ekaterina A. Troshina[1], Natalya P. Makolina[1]*, Nadegda M. Platonova[1], Maria P. Isaeva[1], Anna A. Ivanova[1], Larisa V. Nikankina[1], Marina O. Galieva[1], Alina R. Elfimova[1], Svetlana A. Prilepa[2], Vladislav I. Dailnev[2]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]Tula Regional Clinical Hospital №2 named after L.N. Tolstoy, Tula, Russia

The lack of systemic mass iodine prophylaxis in the Russian Federation is the main reason for the annual increase in the incidence of thyroid pathologies throughout the country. Despite the set of measures aimed at implementing the Strategy for Improving the Quality of Food Products in the Russian Federation (RF) until 2030, approved by the RF Government Decree of 29.06.2016 No. 1364, including providing for the supply of iodized salt to retail organizations, food units of healthcare institutions, kindergartens, schools and other institutions, the prevalence of thyroid pathologies in the regions remains high. The article presents the results of the study assessing the severity of iodine deficiency and the prevalence of thyroid pathology among the population of the Tula region, conducted by specialists of the "Endocrinology research center" of the Ministry of Health of Russia together with the Ministry of Health of the Tula Region.

BACKGROUND: The relevance of research on the assessment of iodine status and the study of the structure of thyroid pathology among residents of certain territories of the Russian Federation, which are characterized by natural iodine deficiency and past technogenic radiation contamination, is associated with the need to clarify the mechanisms of development of thyroid pathology, including comorbid conditions, and will allow the implementation of scientifically justified preventive measures.

AIM: To conduct a comprehensive study to assess the current iodine sufficiency of the population of the Tula region — an area affected by the Chernobyl nuclear power plant accident in 1986, analyze the actual prevalence and structure of thyroid pathology compared to official statistics, and formulate conclusions about necessary preventive measures.

MATERIALS AND METHODS: During the study in the Tula region, 589 people were examined, including 303 school-age children (7–11 years old) and 286 adults (18 years and older). The epidemiological part of the study was conducted among the child population using the cluster method in three districts of the region (Tula — 90 children, Arsenyevsky district — 118 children, Yasnogorsky district — 95 children) and included: collection of anamnesis and questionnaires, measurement of anthropometric indicators (height, weight), examination by an endocrinologist with palpation of the thyroid gland, thyroid ultrasound with volume calculation, determination of iodine concentration in urine, examination of samples of table salt from households for the presence of iodine in them. A cross-sectional cohort survey of the adult population was conducted from June 8 to 10, 2022, in three districts of the Tula region: Yasnogorsk (n=79), Arsenyevsky (n=70), Shchekinsky (n=137) and included: collection of anamnesis and questionnaires, examination by an endocrinologist, thyroid ultrasound, determination of thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid peroxidase antibodies (TPO-AT) in the blood serum, as well as a study of samples of table salt from households for the presence of iodine.

RESULTS: According to the results of the epidemiological study in the Tula region, mild iodine deficiency (ID) was established (median urinary iodine (mUI) — 69.1 μg/l, share of diffuse goiter in children according to ultrasound data — 8.5%), with the allocation of the Arsenyevsky district, in which the mUI of 41.5 μg/l indicates moderate ID and a large proportion of goiter in children was detected — 13.5%. The share of households in the Tula region using iodized salt is very low — 18.5%. The results of the examination of the adult population of the Tula region confirmed the high prevalence of thyroid pathology in the region (ultrasound signs of structural changes in the thyroid gland were detected in 52.8% of those examined), which is mostly represented by nodular forms of goiter (76.8%). The combination of ultrasound signs of autoimmune and nodular thyroid pathologies occurs in 11.3% of cases of the overall prevalence of structural changes in the thyroid gland. When comparing with the data from previously conducted expeditions, a negative dynamics has been noted in the form of an increase in the prevalence of diseases of the thyroid glands detected by ultrasound in the study areas, from 26% in 1995 to 65–85.7% in 2022.

CONCLUSION: Monitoring of the epidemiological situation in the Tula region has demonstrated a persisting inadequate level of iodine sufficiency among the population, which is reflected in the increasing prevalence of thyroid diseases and indicates the inefficiency of episodic measures for preventing iodine deficiency disorders (IDD). Taking into account the ecological status of the region, from the standpoint of medical and social significance, it is extremely important for regional health authorities to take urgent measures, namely, the development and implementation of a regional target program for the prevention of IDD with an emphasis on mass prevention using iodized salt.

KEYWORDS: iodine deficiency; thyroid gland; iodine deficiency diseases; goiter; autoimmune thyroid diseases; prevention; iodized salt; regional prevention programs.

ВВЕДЕНИЕ

Недостаток йода в почве приводит к снижению потребления этого микроэлемента с водой и продуктами питания, производимыми в этой местности, развитию у населения этих территорий йододефицита (ЙД) и его многочисленных негативных последствий.

Российская Федерация — страна с самой большой в мире территорией, на всем протяжении которой присутствует йодный дефицит разной степени выраженности [1, 2] и проживает более 3 млн человек с патологией щитовидной железы (ЩЖ) [11].

Как и во всем мире, в России заболевания ЩЖ занимают лидирующее место в структуре всей эндокринной пато-

логии (28%, n=3 019 476 по данным Росстата на 01.01.2021), уступая лишь сахарному диабету (СД), более 70% из которых непосредственно вызваны хроническим дефицитом йода в питании [1, 2]. Фактическая распространенность йододефицитных тиреопатий в несколько раз превышает данные официальной статистики [7].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2007 г.) дано определение йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) — это все нарушения здоровья, развитие которых связано с хроническим дефицитом йода в питании, и полностью предотвратимые при его устранении [21]. Опыт многих стран мира свидетельствует, что наиболее эффективным путем решения проблемы ЙДЗ является проведение адекватной профилактики дефицита йода (массовой и в группах риска), а также объективный контроль эффективности действующих профилактических программ. Всеобщее йодирование соли рекомендовано ВОЗ в качестве универсального высокоэффективного метода массовой йодной профилактики, который приводит к значительному снижению распространенности всех форм зоба у населения [3, 5, 7, 17, 21].

Несмотря на успешный опыт большинства стран мира в ликвидации йодного дефицита, в России отсутствуют системные мероприятия по борьбе с ЙДЗ, охватывающие все население страны, а обязательное использование йодированной соли (ЙС) в питании обучающихся общеобразовательных учреждений было введено только с 01.01.2020 г. (СанПиН 2.4.5.2409–08). Именно неэффективностью добровольной модели массовой профилактики йододефицита обусловлен ежегодный прирост распространенности эндемического и других форм нетоксического зоба среди взрослого населения России [7, 8, 9].

Популяционное исследование, проведенное в Тульской области в 2000 г., установило наличие йодного дефицита легкой степени — медиана концентрации йода в моче (мкЙМ) составила 63,3 мкг/л (в соответствии с критериями ЮНИСЕФ/ВОЗ нормальной йодной обеспеченности популяции соответствует уровень мкЙМ более 100 мкг/л), а доля использования йодированной соли в домохозяйствах составила 3,6% (при рекомендованном ВОЗ уровне более 90%) [17, 21].

В период 2000–2005 гг. на основании постановлений губернатора Тульской области 23.04.2000 г. №49 «О преодолении дефицита микронутриентов» и от 23.03.2001 г. №111 «Об организации и проведении мониторинга качества, безопасности пищевых продуктов и здоровья населения» в задачи региональной политики в области здорового питания входила профилактика алиментарно-зависимых состояний, реализовывалась областная целевая комплексная программа по ликвидации дефицита витаминов, макро- и микроэлементов (железа, йода, фтора, селена и др.). В рамках программы ряд пищевых предприятий области освоил выпуск продукции, обогащенной йодказеином (хлеб, макаронные изделия). Органами исполнительной власти и местного самоуправления Тульской области проводилась работа по обеспечению детских дошкольных, подростковых, лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений йодированной солью и хлебобулочными изделиями, обогащенными йодированным белком; велась информационно-просветительская деятельность среди населения [16]. Однако должного обеспечения ЙС всего населения области достигнуто не было. В настоящее время действующих программ профилактики ЙДЗ в Тульской области нет.

Тульская область относится к числу территорий страны, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в апреле 1986 г. В результате техногенного загрязнения радионуклидами, среди которых наиболее значимым источником внутреннего облучения был изотоп ^{131}I, уже через несколько лет после аварии в Белоруссии, Украине и России стали регистрировать повышенную заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) у населения, и главной особенностью возрастной группы РЩЖ являлась высокая доля детей. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что в 4 областях Российской Федерации (Брянская, Тульская, Калужская и Орловская), наиболее пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, наблюдается достоверный рост частоты РЩЖ у лиц, получивших облучение в детском возрасте [11].

К настоящему времени накоплены убедительные данные о высокой частоте ассоциации йододефицитных и аутоиммунных заболеваний ЩЖ у лиц, проживающих в условиях некомпенсированного дефицита йода, и фундаментальные механизмы их патогенетических взаимовлияний активно изучаются [11]. Сегодня известно, что ЙДЗ и АИЗ ЩЖ являются мультифакторными патологиями, не исключено, что генетическая предрасположенность к их развитию и взаимосочетанию представлена определенным полиморфизмом генов регуляции иммунного ответа, главным триггерным фактором, приводящим к манифестации заболеваний ЩЖ, служат факторы внешней среды, наиболее изученным из которых является хронический дефицит йода в питании [5].

Указанные факты являются основанием для предположения о высокой доле коморбидности тиреоидной патологии у взрослых в регионах с дефицитом йода.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку текущей ситуации по йодной обеспеченности и уточнить структуру патологии щитовидной железы у населения Тульской области, сравнить полученные данные с результатами ранее проведенных исследований и сопоставить с данными официальной статистики, сформулировать выводы о необходимых профилактических мероприятиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Оценка йодной обеспеченности населения Тульской области проводилась в период 16–20 мая 2023 г. в ходе эпидемиологического исследования, включившего 303 ребенка допубертатного возраста, в трех районах области (г. Тула, Арсеньевский и Ясногорский районы).

Критерии включения: дети младшего школьного возраста 7–11 лет (мальчики и девочки) с нормальным физическим развитием, родители которых дали согласие на проведение обследования.

Критерии исключения: дети, страдающие тяжелыми соматическими болезнями; дети с заболеваниями щитовидной железы (в т.ч. получающие медикаментозную терапию); дети с признаками ОРВИ/ОРЗ.

Таблица 1. Индикаторы оценки степени тяжести йододефицитных заболеваний, критерии Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ)/ВОЗ/Глобальной сети по йоду (IGN)

Критерии	Отсутствие йододефицита	Степень тяжести йодного дефицита		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) , мкг/л**	>100*	50–99	20–49	<20
Частота зоба у детей по данным УЗИ, %	<5	5,0–19,9	20,0–29,9	>30,0

*доля образцов мочи с уровнем йода <50 мкг/л не должна превышать 20% в популяциях с адекватным потреблением йода.
** — концентрация йода в моче выражается в мкг/л, мкг% или ммоль/л, при этом 100 мкг/л =10 мкг% = 0,79 ммоль/л.

Дизайн исследования составлен на основании стандартизированных исследований в соответствии с рекомендациями Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями/Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ)/ВОЗ [17, 21].

В эпидемиологическом исследовании для формирования репрезентативной группы из изучаемой популяции использовалась кластерная методика: в трех районах региона с различными типами местности (сельская и городская) набрано по несколько кластеров (групп) объемом не менее 30 детей в каждом (г. Тула — 90 детей, Арсеньевский район — 118 детей, Ясногорский район — 95 детей).

Обследование детского населения включало: сбор анамнеза и анкетирование, измерение антропометрических показателей (рост, вес), осмотр врача-эндокринолога с пальпацией ЩЖ, УЗИ ЩЖ с расчетом объема, определение концентрации йода в моче, исследование образцов пищевой соли из домохозяйств на наличие в них йода.

2. С целью уточнения распространенности и структуры тиреоидной патологии в рамках одномоментного когортного исследования в Тульской области обследовано 286 условно здоровых лиц старше 18 лет. Исследование проводилось в период 8–10 июня 2022 г. в трех районах Тульской области: Ясногорский (n=79), Арсеньевский (n=70), Щекинский (n=137).

Обследование взрослого населения включало: сбор анамнеза и анкетирование; осмотр врача-эндокринолога (пальпация ЩЖ, измерение антропометрических показателей (рост, вес)); УЗИ ЩЖ; определение в сыворотке крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО); сбор анамнеза и анкетирование, измерение антропометрических показателей (рост, вес), осмотр врача-эндокринолога с пальпацией ЩЖ, УЗИ ЩЖ с расчетом объема, определение концентрации йода в моче, исследование образцов пищевой соли из домохозяйств на наличие в них йода. В данной когорте пациентов по показаниям выполнялась тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия образований ЩЖ с последующим цитологическим исследованием биоматериала (результаты исследований представлены в отдельных публикациях).

3. Проведен анализ данных официальной государственной отчетности (Росстат) и сравнение результатов исследования в Тульской области в соответствующий год.

Методы

- УЗИ щитовидной железы взрослым и детям выполнялось по стандартной методике в положении лежа с использованием портативного ультразвукового аппарата LOGIQe (China) с мультичастотным линейным датчиком 10–15 МГц. Объем ЩЖ, по данным УЗИ ЩЖ, рассчитывался с учетом ширины, длины и толщины каждой доли и коэффициента поправки на эллипсоидность. У детей соответствие объема ЩЖ нормативным показателям, разработанным Zimmermann M. et al., оценивалось с учетом площади поверхности тела и пола в соответствии с рекомендациями ВОЗ [22, 23].

Для описания узловых образований ЩЖ использовалась классификация EU-TIRADS 2017 г. При выявлении узловых образований ЩЖ в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями проводилась их тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) с последующим цитологическим исследованием пунктатов согласно критериям международной классификации Bethesda (на базе лаборатории цитологии и патоморфологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

- Концентрация йода в моче определялась церий-арсенитовым методом, уровень ТТГ и АТ-ТПО в крови определялся с помощью метода хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott); все исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.
- Оценка выраженности йодного дефицита в рамках эпидемиологического исследования осуществляется на основании ключевых индикаторов, представленных в таблице 1 [17, 21].
- Исследование образцов пищевой поваренной соли, полученных из домохозяйств, на наличие йода (йодата калия) осуществлялось экспресс-методом качественного анализа. Принцип метода заключается в изменении окраски раствора крахмала при выделении свободного йода из соли после обработки ее тест-раствором, степень изменения окраски оценивается визуально.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (25 марта 2020 г., №5). От всех участников исследования получены информированные согласия на проведение обследования и обработку персональных данных.

Статистический анализ

Одномоментное (поперечное) когортное исследование являлось пилотным, не относилось к эпидемиологическому исследованию, объем выборки, необходимый для получения достоверных результатов, был определен в соответствии с требованиями медицинской статистики. Обработка и анализ статистических данных проводились в программе MS Excel 2016 (Microsoft, США). Качественные данные

представлены в виде абсолютных значений (n) и/или процентов от общего количества — частот (%). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M). Если количественные показатели имеют ненормальное распределение, срединное значение рассчитывалось как медиана (Me).

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. По результатам проведенного эпидемиологического исследования в Тульской области установлен ЙД легкой степени тяжести на основании мКЙМ, равной 69,1 мкг/л (от 41,5 до 94 мкг/л по районам исследования) и доли диффузного зоба у детей 8,5% по данным УЗИ (диапазон от 4,4 до 13,5% по районам исследования), данные представлены в табл. 2.

Методом экспресс-анализа качественная реакция на наличие йода была получена только в 18,5% образцов (n=15 из 292 образцов соли), что отражает истинную долю домохозяйств с йодированной солью в питании (табл. 2).

При этом следует выделить Арсеньевский район, в котором выраженность ЙД соответствует средней степени тяжести (мКЙМ равна 41,5 мкг/л) и сочетается с наибольшей распространенностью зоба среди детей и низким уровнем потребления йодированной соли в семьях детей (табл. 2).

2. Исследование с целью оценки распространенности и структуры патологии щитовидной железы в Тульской области включило 286 условно здоровых лиц (18 лет и старше), средний возраст которых составил 49,7 года (медианный интервал возраста — 50 лет), доля женщин — 89,2%. По результатам обследования указанной когорты подтверждена высокая распространенность тиреоидной патологии среди взрослого населения: структурные изменения ткани ЩЖ, по данным УЗ-исследования, выявлены у 52,8% (n=151) обследованных, при этом доля узловой патологии ЩЖ составила 76,8% (n=116), признаки аутоиммунной патологии (АИТ) выявлены у 39% (n=59). Сочетание аутоиммунной и узловой патологий ЩЖ определено в 11,3% (n=17) случаев общей распространенности структурных изменений ЩЖ (табл. 3).

Из числа пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, выявленными по данным УЗИ ЩЖ, по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями была выполнена ТАПБ 25,86% (n=30). По результатам цитологического исследования пунктата ЩЖ все узловые образования являлись доброкачественными, в соответствии с классификационной системой Bethesda соответствовали диагностической категории II (информативность пункций — 100%).

По результатам клинико-лабораторных исследований когорты обследуемых Тульской области получены следующие данные: средний уровень ТТГ составил 1,06 мМЕ/л (референсные значения ТТГ: 0,25–3,5 мМЕ/л), повышенный титр АТ-ТПО в сыворотке крови при наличии нормальной функции ЩЖ выявлен у 16,1% (n=46); гипотиреоз в исходе АИТ — 13,2% (n=20) случаев в структуре общей патологии ЩЖ, из них 100% в медикаментозной компенсации на фоне терапии левотироксином натрия (табл. 4).

Таблица 2. Показатели медианы концентрации йода в моче, распространенности диффузного зоба у детей и доли домохозяйств, использующих йодированную соль в районах Тульской области

Район	Количество детей, n	мКЙМ, мкг/л	Распространенность диффузного зоба по данным УЗИ, %	Доля домохозяйств, использующих йодированную соль, %
Арсеньевский	118	41,49	13,5% (n=16)	13,8%
Ясногорский	95	90,88	7,6% (n=7)	13,2%
г. Тула	90	93,96	4,4% (n=4)	29,3%
Итого Тульская область	**303**	**69,09**	**8,5%**	**18,5%**

Таблица 3. Результаты проведенного обследования взрослого населения Тульской области в 2022 г.

Объем когортного исследования, человек	Структурные изменения ЩЖ по данным УЗИ	из них:		
		узловой зоб	признаки АИТ	сочетание узловой и аутоиммунной патологии ЩЖ
N=286	52,8% (N=151)	76,8% (N=116)	39% (N=59)	11,3% (N=17)

Таблица 4. Сводные данные по результатам лабораторно-инструментального обследования взрослого населения Тульской области в 2022 г.

УЗ-признаки АИТ	Средний уровень ТТГ у обследуемых, мМЕ/л, Me[Q1; Q3]	«Носители» АТ-ТПО в эутиреоидном состоянии	Гипотиреоз в исходе АИТ (% в структуре патологии ЩЖ)
39% (n=59)	1,06 [0,75; 1,41]	16,1% (n=46)	13,2% (n=20)

Таблица 5. Средние значения уровня ТТГ и доля структурной патологии по данным УЗИ ЩЖ в различных районах Тульской области в 2022 г.

Район исследования	Количество обследованных, чел.	Уровень ТТГ*, мМЕ/л, Me[Q1; Q3]	Узловые образования**
Арсеньевский	70	0,95 [0,68; 1,39]	35 (50%)
Ясногорский	79	1,09 [0,76; 1,53]	31 (39%)
Щекинский	137	1,16 [0,79; 1,53]	50 (37%)

*Уровень ТТГ p=0,139 (критерий Краскела-Уоллиса) — статистически значимых различий между районами по уровню ТТГ нет.
**Частота узловых образований ЩЖ p=0,160 (точный двусторонний критерий Фишера) — статистически значимых различий между районами по частоте узловых образований ЩЖ нет.

Таблица 6. Средние значения уровня ТТГ в группах пациентов с наличием или отсутствием узловой патологии по данным УЗИ ЩЖ в Тульской области в 2022 г.

	Узловые образования выявлены		Узловых образований нет		p, критерий Манна-Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Уровень ТТГ*, мМЕ/л	108	0,93 [0,64; 1,39]	162	1,16 [0,83; 1,51]	0,010

*Уровень ТТГ в группе пациентов с узлами в ЩЖ статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов без узлов в ЩЖ.

Полученные данные о доле эутиреоидного «носительства» АТ-ТПО согласуются с данными, полученными в других исследованиях на территориях с йодным дефицитом. Согласно исследованиям, проведенным В.В. Фадеевым, было показано, что распространенность повышенного титра АТ-ТПО наблюдается у 10% обследуемых в регионах легкого йодного дефицита 10].

При сопоставлении значений ТТГ и доли структурной патологии, выявленной при УЗИ ЩЖ, по районам исследования наиболее низкий уровень ТТГ отмечен в Арсеньевском, где выявлена наибольшая доля узловых форм, однако статистической значимости эти различия не достигают (табл. 5).

При сравнении уровней ТТГ у пациентов в группах с наличием и отсутствием узлов ЩЖ получены статистически значимые различия: уровень ТТГ в группе пациентов с узловыми образованиями ЩЖ ниже по сравнению с группой без узлов (табл. 6). Тем самым подтверждается факт, что сформировавшиеся в условиях йодного дефицита и длительно существующие узловые образования ЩЖ угрожают развитием их функциональной автономии и тиреотоксикоза, что повышает риски декомпенсации сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, и их осложнений, неизбежно ведет к необходимости радикального лечения.

Доля населения, потребляющего йодированную соль, — важный критерий, позволяющий оценить, как текущий уровень потребления йодированной соли населением, так и эффективность проводимых профилактических мероприятий. В соответствии с рекомендациями ЮНИСЕФ/ВОЗ, при превышении данного показателя более 90% профилактические мероприятия признаются эффективными [17].

По результатам анкетирования, проведенного в когорте обследованных взрослых лиц в Тульской области, утвердительные ответы о регулярном использовании йодированной соли в питании были получены от 45% респондентов (n=108). Методом экспресс-анализа качественная реакция на наличие йода была получена только в 11,7% образцов (n=294), что отражает истинную долю домохозяйств с йодированной солью в питании.

Полученное расхождение данных наглядно демонстрирует, что в рамках клинико-эпидемиологических исследований и для мониторинга эффективности программ профилактики йододефицитных заболеваний необходимо использовать именно методики качественной или количественной оценки содержания йода в пищевой соли, а не данные опросов населения.

3. Анализ данных форм федерального статистического наблюдения.

В Российской Федерации, как и в мире, в структуре всей эндокринной патологии заболевания ЩЖ занимают второе место (26–28%) после СД, из которых доля именно йододефицитных заболеваний составляет почти 70% (табл. 7).

Структура заболеваний, связанных с дефицитом йода, в статистической отчетности представлена следующими нозологиями:

- синдром врожденной йодной недостаточности (E00);
- эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью (E01.0-2);
- субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности и другие формы гипотиреоза (E02, E03);
- другие формы нетоксического зоба (E04).

Согласно данным Росстата, за предшествующий пятилетний период отмечается динамика роста распространенности заболеваний ЩЖ у взрослого населения РФ как в абсолютных показателях с 3 185 048 зарегистрированных случаев в 2019 г. до 3 239 947 — в 2023 г., из которых 69,2% относятся к ЙДЗ, так и в относительных значениях — общая заболеваемость в 2019 г. составляла 2 734,6 на 100 тыс. взр. нас., в 2023 г. — 2 786,5 на 100 тыс. взр. нас. При этом первичная заболеваемость болезнями ЩЖ

среди взрослого населения после снижения в период пандемии COVID-19 также увеличивается за последние годы, составляя 277,6 на 100 тыс. взр. нас. в 2022 г. и 309,0 на 100 тыс. взр. нас. в 2023 г., приближаясь к максимальным показателям 2019 г. — 330,2 на 100 тыс. взр. нас.

В унисон с общероссийскими тенденциями динамика заболеваемости и распространенности болезней ЩЖ у взрослого населения Тульской области отражает неуклонный тренд на увеличение с 1998,8 на 100 тыс. взр. нас. в 2019 г., 2019,4 на 100 тыс. взр. нас. в 2022 г. до 2157 на 100 тыс. взр. нас. в 2023 г., охватывая 26 680 человек (табл. 8).

Доля заболеваний ЩЖ в структуре всей эндокринной патологии составляет 17,6–16,4% для 2019 г. и 2023 г. соответственно (табл. 8).

По данным Росстата, первичная заболеваемость болезнями ЩЖ взрослого населения Тульской области увеличилась с 230,7 на 100 тыс. взр. нас. в 2019 г. до 316,0 на 100 тыс. взр. нас. в 2023 г. и превышает средний показатель по России (309,0 на 100 тыс. взр. нас.).

Согласно данным Департамента здравоохранения Тульской области «Отчет о состоянии эндокринологической службы Тульской области за 2022 год» (табл. 9), с 2015 г. отмечается увеличение общего числа пациентов с заболеваниями ЩЖ (включая рак и аденомы ЩЖ), в 2022 г. было зарегистрировано 29 842 человека с заболеваниями ЩЖ (19% от всех зарегистрированных с эндокринной патологией), в структуре заболеваний щитовидной железы доля диффузного и узлового зоба суммарно составляет 39,3% в 2022 г.

Исходя из сведений Росстата на 01.01.2023 г., в структуре болезней ЩЖ у взрослого населения Тульской области на долю зобной патологии (другие формы нетоксического зоба, строка 514 формы ФСН №12) приходится 41% зарегистрированных случаев (10 962 чел.), доля тиреоидита (строка 516 формы ФСН №12) составляет 23,8% (6362 чел.).

Результаты проведенного исследования в Тульской области в 2022 г. свидетельствуют, что распространенность тиреоидной патологии среди обследуемой

Таблица 7. Динамика показателей распространенности заболеваний ЩЖ у взрослых в Российской Федерации (по данным Росстата).

Наименование классов и отдельных болезней	**Код по МКБ-10**	**Зарегистрировано заболеваний, взрослые 18 лет и более**				
		2019 год	**2020 год**	**2021 год**	**2022 год**	**2023 год**
Болезни эндокринной системы	**E00-E89**	**11 215 676**	**10 590 089**	**10 817 569**	**11 367 348**	**12 377 261**
из них: болезни щитовидной железы	**E00-E07**	**3 185 048 (28,4%)**	**2 929 545 (27,6%)**	**3 019 476 (27,9%)**	**3 082 775 (27,1%)**	**3 239 947 (26,2%)**
из них: йододефицитные заболевания (суммарно)	**E00-E04**	**2 217 773 (69,6%)**	**2 031 839 (69,3%)**	**2 099 587 (69,5%)**	**2 148 884 (69,7%)**	**2 242 443 (69,2%)**
синдром врожденной йодной недостаточности	E00	2 284 (0,07%)	1 493	2 076	1 253	1 162 (0,05%)
эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью	E01.0-2	401 199 (12,6%)	362 057	350 793	344 544	318 171 (9,8%)
субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности и другие формы гипотиреоза	E02, E03	641 618 (20,14%)	609 877	637 829	658 594	685 211 (21,1%)
другие формы нетоксического зоба	E04	1 172 672 (36,8%)	1 058 412	1 108 889	1 144 493	1 237 899 (38,2%)

Таблица 8. Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у взрослых пациентов в Тульской области по данным Росстата

Наименование классов и отдельных болезней	**Зарегистрировано больных: взрослые (чел.)**		
	2019 г.	**2022 г.**	**2023 г.**
Болезни эндокринной системы (E00-E89)	**139 275**	**147 955**	**162 399**
из них: болезни щитовидной железы (E00-E07)	**24 529 (17,6%)**	**25 158 (17%)**	**26 680 (16,4%)**
из них с впервые установленным диагнозом	2 831 (11,5%)	2 705	3 917 (14,7%)

Таблица 9. Структура заболеваний щитовидной железы у населения Тульской области в динамике 2015–2022 гг. (по данным статистики организационно-методического кабинета ТООД)

Нозология	Состоит на учете								Впервые выявлено за год							
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Диффузный токсический зоб	1178	1 294	1360	1262	1282	1291	1285	1549	98	122	109	147	184	148	151	161
Узловой токсический зоб	551	722	659	634	566	582	698	724	86	62	78	114	76	74	93	96
Узловой эутиреоидный зоб	**7254**	**6 844**	**6760**	**6911**	**7755**	**7986**	**8703**	**9478**	804	539	856	776	753	658	741	815
Диффузный эутиреоидный зоб	**3041**	**3 324**	**2405**	**2706**	**2765**	**2998**	**3613**	**3342**	282	187	150	220	262	265	266	190
Аутоиммунный тиреоидит	3932	4 331	4070	4468	4535	4683	4864	6061	259	358	280	340	428	527	486	628
Рак щитовидной железы	1630	1 648	1553	1682	1937	2649	2494	2609	117	104	123	103	149	116	97	117
Аденома	142	131	157	154	219	189	135	140	–	49	59	154	219	189	135	37
Гипотиреоз послеоперационный			3070	3108	3326	3409	3555	3760			271	260	327	197	180	176
Гипотиреоз другой			3578	3700	4082	4664	4777	4915			483	511	418	570	495	495
Подострый тиреоидит			44	28	20	22	22	13			8	19	11	12	12	10

Таблица 10. Результаты проведенного обследования взрослого населения в сопоставлении с данными форм официальной статистической информации по Тульской области

Результаты проведенного исследования, 2022 г. (n=286 человек)				Официальная статистика (данные Росстата на 01.01 2023 г.)		
Структурные изменения ЩЖ по данным УЗИ	из них:			Заболевания ЩЖ	из них:	
	узловой зоб	признаки АИТ	сочетание узловой и аутоиммунной патологии ЩЖ		нетоксический зоб (все формы)	тиреоидит
52,8% (n=151)	76,8% (n=116)	39% (n=59)	11,3% (n=17)	16,4% (26 680)	43,6% (10 962)	23,8% (6 362)

когорты взрослого населения превышает данные официальной статистики (табл. 10): структурные изменения ткани ЩЖ, по данным УЗ-исследования, выявлены у 52,8% обследованных, среди которых доля зобной (узловой/многоузловой) патологии ЩЖ составила 76,8%, а признаки аутоиммунной патологии (АИТ) — у 39%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность и заболеваемость тиреопатиями, особенно ЙДЗ, в Тульской области находится в фокусе внимания специалистов, поскольку этот регион сочетает природный дефицит йода и радиационную контаминацию в результате аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Установлено, что наиболее пострадавшей от радионуклидного загрязнения (в частности изотопом ^{131}I) территорией области был Арсеньевский район.

Научные экспедиции ЭНЦ РАМН (в последующем — ЭНЦ МЗ РФ, а в настоящее время — ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) для оценки йодной обеспеченности и распространенности тиреоидной патологии проводились в Тульской области в период 1995–2000 гг. и в 2022 г.

Выраженность йодного дефицита в Тульской области по результатам эпидемиологических исследований 1995–2000 гг. соответствовала легкой степени тяжести: мКЙМ составила 51–64 мкг/л (согласно международным критериям, достаточная обеспеченность йодом при мКЙМ от 100 мкг/л, средняя степень тяжести устанавливается при мКЙМ менее 50 мкг/л), частота зоба у детей составила 15–30% [2].

В 2000 г. Центром госсанэпиднадзора Тульской области проведено выборочное исследование среди школьников на обеспеченность йодом (включило всего

59 детей из Тулы и Павловска), по результатам которого сделано заключение о наличии дефицита йода у населения на основании мКЙМ, равной 6,86 мкг% (соответствует 68,6 мкг/л) в целом и мКЙМ — 7,38 мкг% (соответствует 73,8 мкг/л) у детей г. Тула [16].

При обследовании взрослого населения Тульской области (всего 720 чел.) в рамках экспедиции ЭНЦ РАМН в 1995 г. в Арсеньевском районе у 25,6% обследованных выявлены заболевания ЩЖ, из них на долю узлового зоба приходилось 15%, в Ясногорском районе 26% обследованных имели заболевания ЩЖ, из них доля узлового зоба — 16% [4].

В ходе исследования в 2022 г. в Тульской области УЗ-признаки структурных изменений ЩЖ выявлены у 52,8% обследованных, что превышает ранее полученные данные в 2 раза. В структуре тиреоидной патологии выявлено значимое преобладание доли узловых форм зоба (в целом по области — 76,8%), а среди всех районов неблагоприятно выделяется Арсеньевский район с наибольшей распространенностью тиреоидной патологии по данным УЗИ (85,7%), из которых доля узлового зоба — 50%, на фоне наименьших показателей по йодной обеспеченности его населения (мКЙМ — 41,5%). Результаты исследований, проведенных в Тульской области 1995–2022 гг., суммированы в таблице 11.

Высокая распространенность болезней ЩЖ с преобладанием доли узловой патологии и динамикой роста заболеваемости среди взрослого населения Тульской области, подтвержденные результатами научных экспедиций и официальной статистикой, отражают неэффективность мер профилактики ЙДЗ, что согласуется с крайне низкой долей употребления йодированной соли населением региона (11,7–18,5%).

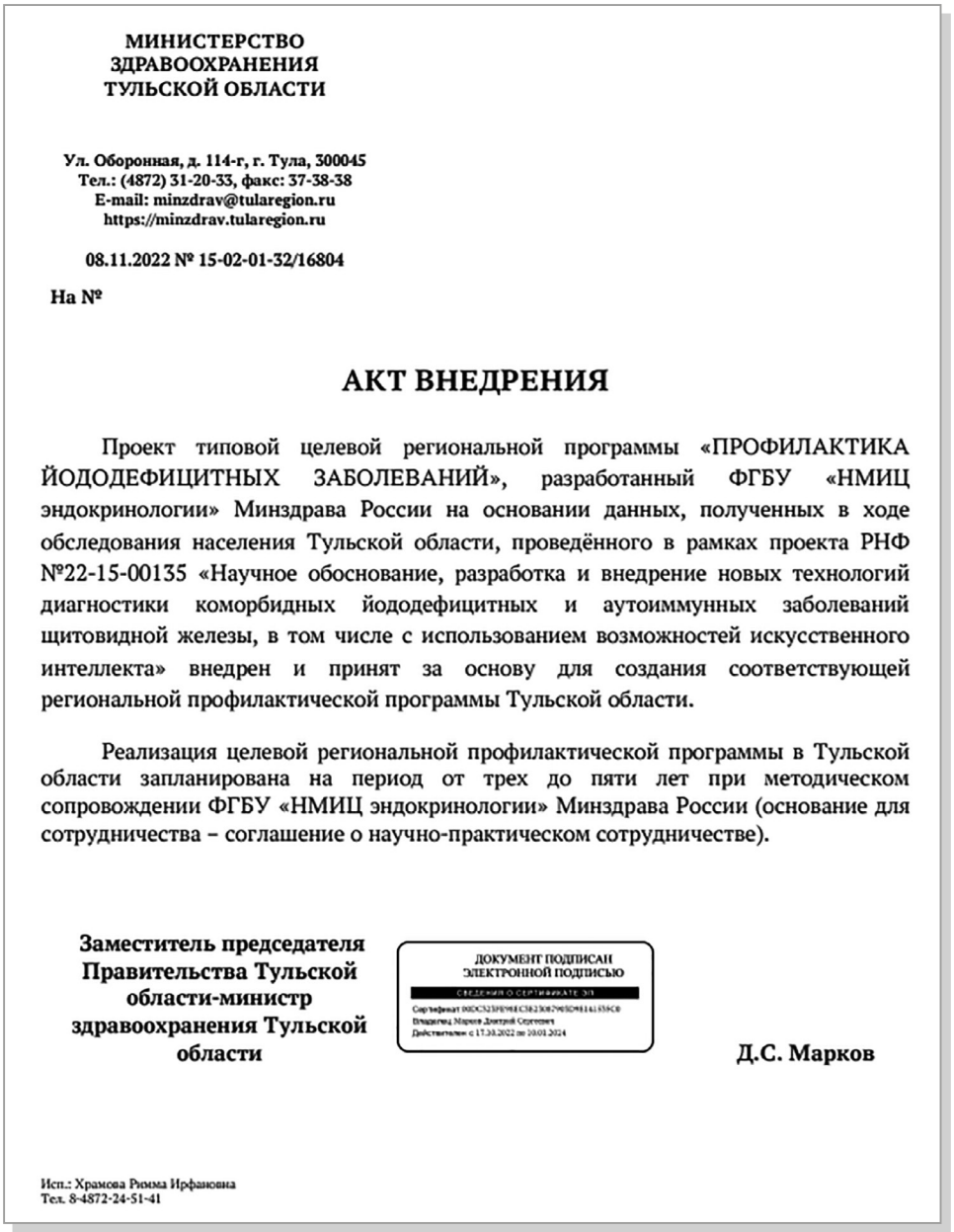
Особо следует отметить ситуацию с распространенностью рака щитовидной железы (РЩЖ) у взрослого населения Тульской области. Согласно ведущейся в регионе статистике, отмечается увеличение числа заболеваний РЩЖ (табл. 9), что согласуется с высокой фактической распространенностью узловой патологии среди населения эндемичного по зобу территории. Так, по данным Росстата на 01.01.2022 г., в Тульской области зарегистрировано 2 664 случая РЩЖ, общая заболеваемость РЩЖ составляет 223,5 случая на 100 тыс. нас., первичная заболеваемость — 9,14 случая на 100 тыс. нас., при этом общероссийские показатели по РЩЖ соответствующего периода: зарегистрировано 201 394 случая РЩЖ, общая заболеваемость — 138,4 случая на 100 тыс. нас., первичная заболеваемость — 8,9 случая на 100 тыс. нас. В рамках исследования 2022 г. не было выявлено злокачественных новообразований ЩЖ по результатам пункционной биопсии ЩЖ, аналогично как при исследовании в 2000 г., однако это не должно снижать онконастороженности в регионе.

Отдельно следует рассмотреть ситуацию с заболеваемостью среди детского населения в Тульской области. Общая заболеваемость болезнями щитовидной железы среди детского населения (0–14 лет) Тульской области в 2019 г. составляла 1056,6 на 100 тыс. дет. нас., превышая показатели по Центральному ФО (950,1 на 100 тыс. дет. нас.) и несколько ниже среднего по РФ (1083,1 на 100 тыс. дет. нас.). В 2022 г. общая заболеваемость болезнями щитовидной железы среди детского населения (0–14 лет) области возросла по сравнению с 2019 г. и составила 1198,9 на 100 тыс. дет. нас. на фоне снижения показателей показатели по Центральному ФО (– 871,6) и среднего по РФ (988,6 на 100 тыс. дет. нас.). Первичная заболеваемость болезнями ЩЖ среди детского населения (0–14 лет) в области также увеличивается с 282,1 на 100 тыс. дет. нас. в 2019 г. до 359,7 на 100 тыс. дет. нас. в 2022 г. и значительно превышает показатели по Центральному ФО (199,0 на 100 тыс. дет. нас.) и среднего по РФ (266,7 на 100 тыс. дет. нас.).

Снижение выявляемой в рамках эпидемиологических исследований (табл. 11) доли УЗ-признаков зоба у детей с 22,5% (15–30%) в 1995 г. до 8,5% (4,4–13,5%) в 2022 г. можно объяснить результатом обязательного использования йодированной соли в питании школьников с 01.01.2020 г. (согласно СанПиН 2.4.5.2409–08). Таким образом, можно сделать вывод, что дети младшего школьного возраста (средний возраст в группе обследуемых детей — 9,8 года), получающие горячее питание в образовательных учреждениях, лучше обеспечены йодом, чем дети в более старшей возрастной группе, что согласуется с очень низким уровнем использования йодированной соли в семьях детей (18,5%). Данные Росстата о росте показателей общей и первичной заболеваемости среди детского населения подкрепляют сделанное заключение и свидетельствуют о недостаточности имеющихся мер профилактики ЙДЗ ввиду отсутствия массовой йодной профилактики посредством всеобщего употребления йодированной соли.

Таблица 11. Сводные данные по результатам исследований в Тульской области, проведенных в 1995–2022 гг.

Район исследования	Доля УЗ-признаков патологии ЩЖ у взрослых, %		Доля УЗ-признаков зоба у детей, %		Медиана концентрации йода в моче	
	1995 г.	2022 г.	1995 г.	2022 г.	1995–2000 г	2022 г.
Тульская область	25,6–26%, из них узловой зоб 15–16%	52,8%, из них узловой зоб 76,8%	15–30%	8,5%	51–64 мкг/л	69 мкг/л
Арсеньевский	25,6%, из них узловой зоб — 15%	85,7%, из них узловой зоб — 50%	-	13,5%	90 мкг/л*	41,5 мкг/л
Ясногорский	26%, из них узловой зоб – 16%	67%, из них узловой зоб — 39%	-	7,6%	98 мкг/л*	90,88 мкг/л



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Ул. Оборонная, д. 114-г, г. Тула, 300045
Тел.: (4872) 31-20-33, факс: 37-38-38
E-mail: minzdrav@tularegion.ru
https://minzdrav.tularegion.ru

08.11.2022 № 15-02-01-32/16804

На №

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Проект типовой целевой региональной программы «ПРОФИЛАКТИКА ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ», разработанный ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на основании данных, полученных в ходе обследования населения Тульской области, проведённого в рамках проекта РНФ №22-15-00135 «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта» внедрен и принят за основу для создания соответствующей региональной профилактической программы Тульской области.

Реализация целевой региональной профилактической программы в Тульской области запланирована на период от трех до пяти лет при методическом сопровождении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (основание для сотрудничества – соглашение о научно-практическом сотрудничестве).

Заместитель председателя Правительства Тульской области-министр здравоохранения Тульской области

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Д.С. Марков

Исп.: Храмова Римма Ирфановна
Тел. 8-4872-24-51-41

Рисунок 1. Акт внедрения проекта типовой целевой региональной программы «Профилактика йододефицитных заболеваний» в Тульской области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам мониторинга в Тульской области, как и 20 лет назад, подтверждено отсутствие эффективных мероприятий, направленных на ликвидацию дефицита йода в питании, — единственного этиологического фактора развития ЙДЗ, а также триггерного фактора для проявления аутоиммунных заболеваний и развития сочетанной патологии ЩЖ.

В условиях неликвидированного йодного дефицита отмечается неуклонный рост заболеваемости болезнями ЩЖ, а уровень использования йодированной соли в питании населения остается очень низким, что доказательно свидетельствует о неэффективности существующей в настоящее время «добровольной» модели массовой профилактики ЙДЗ, несмотря на все усилия медицинского сообщества, отдельных мероприятий системы здравоохранения и социальной пропаганды.

Принимая во внимание экологический статус региона, крайне актуальным является принятие скорейших мер региональными органами в сфере здравоохранения, а именно разработка и внедрение региональной целевой программы профилактики ЙДЗ. Первый уверенный шаг в решении этой медико-социальной проблемы в регионе уже сделан — типовой Проект целевой региональной программы «Профилактика йододефицитных заболеваний» [6] внедрен и принят за основу для разработки программы профилактики ЙДЗ в Тульской области (рис. 1). Дополнительно для актуализации степени выраженности ЙДЗ в Тульской области и обеспечения последующего мониторинга предпринимаемых профилактических мероприятий целесообразно проведение эпидемиологического исследования йодной обеспеченности населения в сопоставлении с результатами неонатального скрининга (частотой выявления концентрации неонатального ТТГ>5 мМЕ/л) и анализом структуры питания в группах риска развития ЙДЗ для определения источников йода с пищей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ №22-15-00135 «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта».

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».

Благодарности. Авторы выражают признательность правительству Тульской области в лице заместителя председателя правительства Тульской области министра здравоохранения Тульской области Маркова Дмитрия Сергеевича за всестороннюю поддержку в организации и проведении исследования, отдельно — директору департамента здравоохранения Министерства здравоохранения Тульской области Храмовой Римме Ирфановне за содействие в реализации исследования. Авторы благодарят руководителей и сотрудников медицинских организаций в районах проведения исследования за участие в подготовке и проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Йоддефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. — М.: Адамантъ, 2002. — 1_с. [Gerasimov GA, Fadeev VV, Sviridenko NYu, Mel'nichenko GA, Dedov II. Ĭoddeficitnye zabolevaniya v Rossii. Prostoe reshenie slozhnoj problemy. M.: Adamant, 2002. 1_s. (In Russ.)]
2. Дедов И.И. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации / Под ред. Дедова И.И., Герасимова Г.А., Свириденко Н.Ю. — М.; 1999. 32 с. [Dedov II. Ĭoddeficitnye zabolevaniya v Rossiĭskoĭ Federacii / Pod red. Dedova II, Gerasimova GA, Sviridenko NYu. M.; 1999. 32 s. (In Russ.)]
3. Дедов И.И., Платонова Н.М., Трошина Е.А., и др. Профилактика йододефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы // *Проблемы 'эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 16-20. [Dedov II, Platonova NM, Troshina EA, et al. Prevention of iodine deficiency diseases: focus on regional targeted programs. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16-20. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl13119
4. Трошина Е.А. Диагностика, лечение и мониторинг узловых форм заболеваний щитовидной железы: Дис. докт. мед. наук. — М.; 2002. [Troshina EA. Diagnostika, lechenie i monitoring uzlovyh form zabolevanij shchitovidnoj zhelezy: Dis. dokt. med. Naukyauk. — M.; 2002 (In Russ.)]
5. Трошина Е.А. Устранение дефицита йода – забота о здоровье нации. Экскурс в историю, научные аспекты и современное состояние правового регулирования проблемы в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 4-12. [Troshina EA. Elimination of iodine deficiency is a concern for the health of the nation. An excursion into the history, scientific aspects and the current state of the legal regulation of the problem in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):4-12. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl13154
6. Трошина Е.А., Дедов И.И., Платонова Н.М., и др. Региональная целевая программа «Профилактика йододефицитных заболеваний на 202Х–202Х годы» (Проект) // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 21-29. [Troshina EA, Platonova NM, Dedov II, et al. Regional target program «Prevention of iodine deficiency diseases for 202X-202X» (Draft). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):21-29. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl13120
7. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ОАО «Конти-Принт»; 2012. — 232 с. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulhabirova FM, Gerasimov GA. Ĭododeficitnye zabolevaniya v Rossiĭskoĭ Federacii: vremya prinyatiya reshenii. Pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. — M.: OAO «Konti-Print»; 2012. — 232 s. (In Russ.)]
8. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 10-19. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10-19. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl12433
9. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009-2015 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 21-37 [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Panfilov KO. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009—2015. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):21-37 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/probl9308
10. Фадеев В.В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение): Дис. д.м.н. — М.; 2004 [Fadeev VV. Jododeficitnye i autoimmunnye zabolevaniya shchitovidnoj zhelezy v regione legkogo jodnogo deficita (epidemiologiya, diagnostika, lechenie): Dis. d.m.n. M, .; 2004 (In Russ.)]
11. Шахтарин В.В., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф., Паршков Е.М., Абросимов А.Ю., Трофимова С.Ф. Заболеваемость раком щитовидной железы детей и подростков России после Чернобыльской катастрофы: отдаленный катамнез, верификация диагноза, эпидемиологическая оценка // *Проблемы эндокринологии*. — 1999. — Т. 45. — №2. — С. 10-17 [Shakhtarin VV, Tsyb AF, Lushnikov EF, Parshkov EM, Abrosimov AYu, Trofimova SF. The incidence of thyroid cancer in children and adolescents in Russia after the Chernobyl disaster: distant follow-up, verification of diagnosis, epidemiological assessment. *Problems of Endocrinology*. 1999;45(2):10-17. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl199945210-17
12. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2022 году: статистические материалы / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Ю.И. Оськов, А.В. Поликарпов, Е.А. Шелепова и др. - М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023.- 164 с. [Obshchaya zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2022 godu: statisticheskie materialy / E.G. Kotova, O.S. Kobyakova, V.I. Starodubov, G.A. Aleksandrova, N.A. Golubev, Yu.I. Os'kov, A.V. Polikarpov, E.A. Shelepova i dr. M.: FGBU «CNIIOIZ» Minzdrava Rossii, 2023.- 164 s. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.21045/978-5-94116-114-0-2023
13. Заболеваемость взрослого населения России в 2022 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Ю.И. Оськов, А.В. Поликарпов, Е.А. Шелепова и др. - М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023. - 164 с. [Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2022 godu s diagnozom, ustanovlennym vpervye v zhizni: statisticheskie materialy / E.G. Kotova, O.S. Kobyakova, V.I. Starodubov, G.A. Aleksandrova, N.A. Golubev, Yu.I. Os'kov, A.V. Polikarpov, E.A. Shelepova i dr. - M.: FGBU «CNIIOIZ» Minzdrava Rossii, 2023. - 164 s. (In Russ.)] doi: https://doi.org/ 10.21045/978-5-94116-113-3-2023
14. Общая заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2022 году: статистические материалы / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Ю.И. Оськов, А.В. Поликарпов, Е.А. Шелепова и др. -М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023.- 148 с. [Obshchaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (0-14 let) v 2022 godu: statisticheskie materialy / E.G. Kotova, O.S. Kobyakova, V.I. Starodubov, G.A. Aleksandrova, N.A. Golubev, Yu.I. Os'kov, A.V. Polikarpov, E.A. Shelepova i dr. -M.: FGBU «CNIIOIZ» Minzdrava Rossii, 2023.- 148 s. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.21045/978-5-94116-116-4-2023

15. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2022 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы/ .Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Ю.И. Оськов, А.В. Поликарпов, Е.А. Шелепова и др. -М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023.- 148 с. [Zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (0-14 let) v 2022 godu s diagnozom, ustanovlennym vpervye v zhizni: statisticheskie materialy/ .G. Kotova, O.S. Kobyakova, V.I. Starodubov, G.A. Aleksandrova, N.A. Golubev, Yu.I. Os'kov, A.V. Polikarpov, E.A. Shelepova i dr. - M.: FGBU «CNIIOIZ» Minzdrava Rossii, 2023. - 148 s (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.21045/978-5-94116-115-7-2023
16. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тульской области «Региональный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Тульской области в 2000 г.», 2021.- _с. [Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po Tul'skoj oblasti «Regional'nyj doklad «O sanitarno-epidemiologicheskoj obstanovke v Tul'skoj oblasti v 2000 g.», 2021.- _s. (In Russ.)]
17. ЮНИСЕФ; Глобальная сеть по йоду. Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия) // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 100–112. [YuNISEF; Global'naya set' po ĭodu. Rekomendacii po monitoringu programm ĭodirovaniya soli i ocenke statusa ĭodnoĭ obespechennosti naseleniya (russkoyazychnaya versiya) // Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. — 2018. — T. 14. — №2. — S. 100–112. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/ket9734
18. Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, et al. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. Annals of agricultural and environmental medicine. 2020:27(2):184-193. doi: https://doi.org/10.26444/aaem/112331
19. Hatch M, Ron E, Bouville A, Zablotska L, Howe G. The Chernobyl disaster: Cancer following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Epidemiol Rev*. 2005. doi: https://doi.org/10.1093/epirev/mxi012
20. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10). doi: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649
21. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. *Geneva: World Health Organization*; 2007. Available at: https://iris.who.int/handle/10665/43781
22. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):231-237. doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/79.2.231
23. Zimmermann M, Saad A, Hess S, Torresani T, Chaouki N. Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2000. doi: https://doi.org/10.1530/eje.0.1430727

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*__Маколина Наталья Павловна__, врач-эндокринолог [__Natalya P. Makolina__, MD], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, д.11, корп. 3 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3805-7574; eLibrary SPIN: 7210-9512; e-mail: makolina.natalia@endocrincentr.ru

__Трошина Екатерина Анатольевна__, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [__Ekaterina A. Troshina__ MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina.ekaterina@endocrincentr.ru
__Платонова Надежда Михайловна__, д.м.н. [__Nadegda M. Platonova__, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6388-1544; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: platonova.nadezhda@endocrincentr.ru
__Исаева Мария Петровна__, врач-эндокринолог [__Maria P. Isaeva__, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9963-6783; eLibrary SPIN: 6205-5170; e-mail: isaeva.marya@endocrincentr.ru
__Иванова Анна Аркадьевна__, д.м.н., профессор [__Anna A. Ivanova__, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1493-8481; eLibrary SPIN: 9654-5452; e-mail: ivanova.anna@endocrincentr.ru
__Галиева Марина Олеговна__, к.м.н. [__Marina O. Galieva__, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4185-5139; eLibrary SPIN: 2821-6248; e-mail: doc.galieva@gmail.com
__Никанкина Лариса Вячеславовна__, к.м.н. [__Larisa V. Nikankina__, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8303-3825; eLibrary SPIN-код: 2794-0008; e-mail: nikankina.larisa@endocrincentr.ru
__Елфимова Алина Ринатовна__ [__Alina R. Elfimova__, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6935-3187; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru
__Прилепа Светлана Александровна,__ к.м.н. [__Svetlana A. Prilepa__, PhD]; eLibrary SPIN-код: 3159-6441; e-mail: svprilepa@mail.ru
__Даильнев Вадим Игоревич__, к.м.н. [__Vladislav I. Dailnev__, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8303-3825; eLibrary SPIN: 7537-7408; e-mail: obl.tob2@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 18.09.2024. Рукопись одобрена: 14.10.2024. Received: 18.09.2024. Accepted: 14.10.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А, Маколина Н.П., Платонова Н.М., Исаева М.П., Иванова А.А., Никанкина Л.В., Галиева М.О., Елфимова А.Р., Прилепа С.А., Даильнев В.И. Дефицит йода и распространенность йододефицитных заболеваний в Тульской области: современное состояние и пути решения проблемы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №2. — С. 15-26. doi: https://doi.org/10.14341/ket12801

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Makolina NP, Platonova NM, Isaeva MP, Ivanova AA, Nikankina LV, Galieva MO, Elfimova AR, Prilepa SA, Dailnev VI. Iodine deficiency and prevalence of iodine deficiency diseases in the Tula region: current status and ways to solve the problem. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(2):15-26. doi: https://doi.org/10.14341/ket12801

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ ПО ДАННЫМ ВСЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА

© Р.Х. Салимханов*, Е.В. Ковалева, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милютина, Е.Е. Бибик, А.М. Горбачева, О.К. Викулова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Хронический гипопаратиреоз (ГипоПТ) — редкое эндокринное заболевание, требующее пожизненной многокомпонентной терапии. Целью лечения ГипоПТ является достижение целевых значений основных показателей кальций-фосфорного обмена, прежде всего — кальциемии, а также профилактика острых и отсроченных осложнений, включая патологию почек, органа зрения, головного мозга, других тканей и систем. Одним из способов повышения качества медицинской помощи, определения оптимальных клинических и терапевтических стратегий ведения пациентов, а также поиска прогностических маркеров ГипоПТ является анализ крупных баз данных. Указанный подход позволяет не только лучше понять особенности течения заболевания, но и оценить эффективность различных схем терапии.

ЦЕЛЬ. Оценить клинико-биохимический профиль, медикаментозную терапию и долгосрочные осложнения у пациентов с хроническим послеоперационным (п/о) и нехирургическим (н/х) ГипоПТ по данным Всероссийского регистра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. На базе Всероссийского регистра пациентов с хроническим п/о и н/х ГипоПТ проведено обсервационное, непрерывное исследование. В исследование включены 1776 пациентов из 81 субъекта Российской Федерации (РФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследуемой популяции хронический ГипоПТ преобладал среди женщин (86,5%), большинство пациентов имели п/о этиологию заболевания (70,1%), при этом наиболее часто хронический п/о ГипоПТ развивался вследствие хирургических вмешательств на органах шеи по поводу высокодифференцированного рака щитовидной железы (ЩЖ) (44,1%). Целевые значения кальциемии были достигнуты у 44,6% пациентов, фосфатемии — у 54,7%. При анализе ассоциированных осложнений структурная патология почек (нефрокальциноз/нефролитиаз) наблюдались у 33,4 и 10,7% соответственно; снижение рСКФ до хронической болезни почек (ХБП) 3а-5 стадий — у 17,4%. Катаракта диагностирована в 34,7% случаев. В исследуемой популяции минеральная плотность костной ткани (МПК) в основных отделах (поясничный отдел позвоночника, бедренная и лучевая кости) находилась в пределах ожидаемых по возрасту значений вне зависимости от этиологии ГипоПТ, признаков феномена высокой костной плотности на наблюдалось. Трабекулярный костный индекс (ТКИ) соответствовал нормальной костной микроархитектонике. 70,4% пациентов получали классическую терапию ГипоПТ — комбинацию препаратов активных метаболитов витамина D и кальция. Дополнительные препараты (магния, рекомбинантного человеческого ПТГ (рчПТГ), тиазидные диуретики) назначались в 5,9% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Эпидемиологические сведения о распространенности и заболеваемости ГипоПТ в РФ ограничены, что прежде всего связано с отсутствием официального статистического учета данной нозологии. Изучение анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик ГипоПТ у пациентов в российской популяции — важный этап на пути оптимизации лечения и диагностики заболевания в данной когорте пациентов. Проведенный анализ указывает на недостаточный лабораторный контроль за заболеванием, а также охват пациентов в отношении скрининга долгосрочных осложнений. Решение указанной проблемы возможно путем совершенствования действующих клинических рекомендаций, а также повышения осведомленности врачей и пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопаратиреоз; активный витамин D; препараты кальция; осложнения; база данных.

CLINICAL PROFILE OF PATIENTS WITH CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM ACCORDING TO THE ALL-RUSSIAN REGISTRY

© Rustam Kh. Salimkhanov*, Elena V. Kovaleva, Alina R. Elfimova, Anna K. Eremkina, Anastasia P. Pershina-Miliutina, Ekaterina E. Bibik, Anna M. Gorbacheva, Olga K. Vikulova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. Chronic hypoparathyroidism (HypoPT) is a rare endocrine disorder that requires lifelong multi-component therapy. The goal of HypoPT treatment is to reach the target values of the main indicators of calcium-phosphorus metabolism, first of all — calciemia, as well as to prevent acute and delayed complications, including pathology of kidneys, eyes, brain and other organs. One of the ways to improve the quality of medical care, determine optimal clinical and therapeutic management strategies, and find prognostic markers for HypoPT is to analyze large databases. This approach allows not

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 05.10.2024. Accepted: 12.11.2024.

only a better understanding of the peculiarities of disease progression, but also the evaluation of the efficacy of different therapeutic regimens.

AIM. To evaluate the clinical and biochemical profile, medication therapy, and long-term complications in patients with chronic postoperative and nonsurgical HypoPT according to the data of the Russian Registry.

MATERIALS AND METHODS. The observational, continuous study was based on the data of the Russian Registry of Patients with Chronic Postoperative and Nonsurgical HypoPT; 1776 patients from 81 regions of the Russian Federation were included in the study.

RESULTS. In the study population, chronic HypoPT was predominant in women (86.5%), most patients had a postoperative etiology of the disease (70.1%), with the most common development of chronic postoperative HypoPT due to neck surgery for highly differentiated thyroid cancer (44.1%). Target calciemia was achieved in 44.6% of patients and target phosphatemia in 54.7%. Structural renal pathology (nephrocalcinosis/nephrolithiasis) was observed in 33.4% and 10.7% of patients, respectively, and a decrease in glomerular filtration rate to chronic kidney disease stages 3a-5 in 17.4% of patients. Cataract occurred in 34.7%. In general, bone mineral density in the main zones (lumbar spine, femur, and radius) was within the values expected for the age of patients with both postoperative and nonsurgical HypoPT, and there was no evidence of high bone density phenomenon. The trabecular bone index corresponded to normal bone microarchitecture. 70.4% of patients received classical HypoPT therapy — a combination of preparations of active metabolites of vitamin D and calcium. Additional medications (magnesium, potassium, recombinant human PTH, thiazide diuretics) were present in 5.9% of patients.

CONCLUSION. Currently, there are limited epidemiologic data on the prevalence and morbidity of HypoPT in the Russian Federation, mainly due to the lack of nosology in the official statistical forms. The study of anamnestic, laboratory and instrumental characteristics of HypoPT in patients of the Russian population is an important step on the way to optimize the treatment and diagnosis of the disease. The analysis shows that the laboratory control of the disease is inadequate, as well as the coverage of patients with regard to the screening for long-term complications. Improving current clinical guidelines and raising awareness among physicians and patients can help overcome this problem.

KEYWORDS: hypoparathyroidism; active vitamin D; calcium medications; complications; database.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипопаратиреоз (ГипоПТ) — редкое заболевание эндокринной системы, характеризующееся снижением или полным отсутствием секреции паратгормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ) и, как следствие, развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии [1]. В условиях недостаточной сывороточной концентрации ПТГ изменяется гомеостаз кальция крови: замедляется его мобилизация из костной ткани, снижается реабсорбция в почечных канальцах, а также нарушается $1,25(OH)_2$витамин D-опосредованный механизм всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте [2]. Помимо гипокальциемии и гиперфосфатемии, у пациентов с ГипоПТ нередко отмечается гиперкальциурия.

Выраженность клинических проявлений ГипоПТ варьирует в диапазоне от минимальных симптомов гипокальцемии — легких парестезий до значительных спазмов, судорог вследствие усиления нервно-мышечной возбудимости. Тяжесть проявлений определяется как степенью, так и скоростью развития гипокальциемии. Пациенты с хроническим ГипоПТ, длительно пребывающие в декомпенсации заболевания, со временем могут адаптироваться к низким значениям кальциемии, поэтому при идентичных показателях кальций-фосфорного обмена у разных пациентов симптомы могут варьировать. К классическим признакам ГипоПТ относятся парестезии в акральных областях, фибриллярные подергивания, тонические судороги, ларинго- и бронхоспазм. Психоневрологические проявления ГипоПТ включают спутанность сознания, депрессию, головокружение и раздражительность.

В зависимости от стойкости нарушений выделяют транзиторный (обратимый) ГипоПТ и хронический, диагностируемый у пациентов со сниженной сывороточной концентрацией ПТГ и кальция ≥6–12 месяцев. К наиболее частой причине хронического ГипоПТ относятся хирургические вмешательства на органах шеи, ассоциированные с повреждением непосредственно ОЩЖ или нарушением их кровоснабжения. П/о ГипоПТ составляет ~75% всех случаев заболевания, при этом частота его развития после операций на органах шеи достигает 8%, из которых до 75% случаев являются транзиторными (при которых функция ОЩЖ восстанавливается в течение первых 6 месяцев) [1–3]. Количество интактных ОЩЖ коррелирует с риском развития хронического ГипоПТ: в случае сохранных 1–2-х ОЩЖ риск оценивается в 16%, 3-х — 6%, 4-х — 2,5% [2, 3]. При этом п/о ГипоПТ может возникать отсрочено, спустя годы после хирургического лечения [4]. К другим, более редким причинам ГипоПТ, относят аутоиммунное поражение (преимущественно в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа (АПС-1)), генетические синдромы и инфильтративные заболевания, например, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, метастазы злокачественных опухолей, а также повреждение ОЩЖ в результате воздействия ионизирующего излучения; некоторые случаи остаются идиопатическими [5].

Распространенность ГипоПТ варьирует в зависимости от популяции, наибольшая отмечается в США — примерно 37/100 000 человек, из которых до 8/100 000 н/х этиологии [1, 2]; в Дании — 22/100 000 [6,7], где н/х ГипоПТ составляет 2,3/100 000, в Норвегии — 10,2/100 000, в Италии — 5,3–27/100 000 человек [8, 9]. В РФ истинная распространенность хронического ГипоПТ неизвестна, что прежде всего связано с отсутствием официального статистического учета данной нозологии. По данным Всероссийского регистра на 01.01.2024 г., распространенность ГипоПТ составила 0,8/100 000 человек, что не может расцениваться как истинная эпидемиологическая ситуация и требует дальнейшего накопления и анализа информации.

Основной целью лечения при хроническом ГипоПТ, вне зависимости от этиологии, является достижение целевых значений показателей кальций-фосфорного обмена за счет назначения пациентам многокомпонентой терапии. При подборе схем терапии крайне важно учитывать индивидуальные особенности пациента — потребность в препаратах, режим питания, физическую активность, наличие других сопутствующих заболеваний и др. [2]. Отсутствие регулярного наблюдения за пациентами с хроническим ГипоПТ значительно увеличивает вероятность развития отсроченных осложнений заболевания с последующим ухудшением качества жизни [10]. У пациентов при отсутствии компенсации ГипоПТ в сравнении с общей популяцией существенно повышается риск структурных (нефрокальциноз/нефролитиаз) и функциональных (снижение фильтрационной функции) изменений почек, катаракты, психоневрологических нарушений [6, 7, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-биохимический профиль, медикаментозную терапию и долгосрочные осложнения у пациентов с хроническим п/о и н/х ГипоПТ по данным Всероссийского регистра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное, непрерывное исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва) на базе Российского онлайн-регистра хронического п/о и н/х ГипоПТ.

Техническая разработка и запуск регистра с онлайн-вводом данных были осуществлены в 2020 г. (http://gipopt.clin-reg.ru/). Регистр представляет собой информационно-аналитическую платформу, состоящую из блока для внесения информации о пациентах (в режиме «визитов») и аналитического блока. В настоящем исследовании проанализированы ретроспективные данные пациентов по первому «визиту», внесенных в регистр в период с 07.2020 по 06.2024 гг.

В базу данных вошли пациенты с хроническим п/о и н/х ГипоПТ всех возрастов. Диагноз хронического п/о ГипоПТ устанавливался на основании результатов лабораторных исследований: стойкая гипокальциемия (концентрация кальция крови ниже нижней границы референсного диапазона) в сочетании со сниженной или низконормальной концентрацией ПТГ крови не менее чем через 6 месяцев после хирургического вмешательства на органах шеи. Коды по МКБ-10 для включения пациента в регистр: E89.2 (ГипоПТ, вторичный по отношению к процедурам), E20.8 (другие типы ГипоПТ), E20.0 (идиопатический ГипоПТ), D82.1 (синдром Ди Джорджи), E31.0 (аутоиммунная полигландулярная недостаточность). Критерии исключения: функциональный ГипоПТ (в результате нарушения метаболизма магния); транзиторный п/о ГипоПТ (длительность заболевания менее 6 месяцев), псевдоГипоПТ. Термин «идиопатический ГипоПТ» использовался в тех случаях, когда основная причина была неизвестна или не оценивалась (отсутствовали генетические исследования). Все клинические данные пациентов собирались анонимно с использованием онлайн-медицинской карты на платформе регистра. Информированные согласия были получены в соответствии с общим разрешением на обработку персональных данных для научных исследований.

Были проанализированы следующие данные: демографические переменные (пол, возраст); возраст манифестации заболевания; длительность ГипоПТ; этиология хронического ГипоПТ, тип хирургического вмешательства на ЩЖ/ОЩЖ (в случае п/о ГипоПТ); результаты гормональных и биохимических исследований крови (ПТГ, 25(OH)витамин D (25(OH)D), кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, магний, альбумин, маркеры костного ремоделирования (щелочная фосфатаза (ЩФ), остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена I типа (CTx)), креатинин с рСКФ по CKD-EPI, креатинфосфокиназа), анализа суточной мочи на кальций; генетических исследований (в случае н/х ГипоПТ — при наличии); клинические симптомы и проявления, связанные с гипокальциемией; отсроченные осложнения заболевания; медикаментозная терапия (дозы препаратов кальция, витамина D, тиазидных диуретиков, рчПТГ); контроль заболевания; количество госпитализаций по поводу острой гипокальциемии. Для всех лабораторных показателей использовался референсный интервал конкретной лаборатории с обязательным указанием нижней и верхней границ, для пациентов, обследованных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России референсный интервал для ЩФ крови 40–150 Ед/л, остеокальцина 15–46 нг/мл, CTx 0,3–1,1 нг/мл). Наличие или отсутствие осложнений, связанных с хроническим ГипоПТ, диагностировалось на основании лабораторных и инструментальных обследований. Количественная оценка состояния костной ткани проводилась в поясничном отделе позвоночника (L_{2-4}), проксимальном отделе бедренной кости (шейка бедренной кости (Femur Neck), бедренная кость в целом (Total Hip)) и лучевой кости (средняя треть (Radius 33%) и лучевая кость в целом (Radius Total)) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) (для пациентов, обследованных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России — Lunar iDXA, GE Healthcare). МПК оценивалась по Z-критерию. Структурные изменения почек оценивались по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и/или компьютерная томография (КТ) почек. Специфических факторов, которые могли бы повлиять на внешнюю генерализацию результатов исследования, не было.

Принципы расчета объема выборки

Расчет объема выборки не требовался.

Статистический анализ

Статический анализ проводился с использованием прикладной программы Statistica 13 (Tibco, США) и языка программирования Python 39. Описательная статистика количественных данных представлена медианами и интерквартильными диапазонами (Me [Q1; Q3]), качественных данных — в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применялся тест Манна-Уитни (U-тест). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При

множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони, корректируя критический уровень значимости.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №1 от 22.01.2020 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой популяции преобладали женщины — 86,5% (1537/1776), соотношение женщин/мужчин составило 6,4/1 (табл. 1). Средний возраст пациентов с ГипоПТ на момент первого «визита» был 58 [42; 67] лет: 60 [45; 68] лет у женщин и 44 [20; 60] года у мужчин. В регистр включены сведения о 106 (6,0%) детях, 8 беременных пациентках (3 пациентки — I триместр, 2 — II и 3 — III). Информация об исходах беременностей не доступна.

Средний возраст манифестации в общей когорте составил 47 [34; 59] лет, для п/о ГипоПТ — 47 [35; 58] лет, для н/х ГипоПТ — 8 [4; 31] лет.

Основные клинические проявления ГипоПТ в зависимости от степени компенсации представлены на рисунке 1. Наиболее частые жалобы при декомпенсации заболевания —судороги и общая слабость (более чем у половины пациентов указанной группы). Клинические проявления при субкомпенсации ГипоПТ были сходными, однако имели место менее чем у половины пациентов. Пациенты, лабораторный профиль которых соответствовал компенсации, отмечали общую слабость и реже парестезии — в 21,9% случаев.

Этиология

В большинстве случаев диагностировался хронический п/о ГипоПТ — у 1244 пациентов (70,0%); н/х ГипоПТ суммарно был диагностирован у 531 пациента (30,0%), из которых идиопатический — у 390 (73,4%), АПС-1 — у 80 (15,1%), другие синдромальные формы ГипоПТ (ассоциированные с генетическими мутациями, за исключением гена *AIRE*) наблюдались у 15 человек (2,8%). ГипоПТ иной этиологии отмечен у 46 пациентов (8,7%) (табл. 2).

Наиболее часто хронический п/о ГипоПТ развивался вследствие хирургических вмешательств на органах шеи по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ (44,1%), нетоксического (23,3%) или токсического зоба (13,2%), реже — вследствие паратиреоидэктомии у пациентов с первичным или вторичным гиперпаратиреозом вследствие ХБП (4,6%) (табл. 2).

Лабораторные показатели

Биохимические показатели минерального обмена (концентрация кальция, фосфора, магния крови и суточная кальциурия) при исследовании у пациентов с хроническим ГипоПТ на «первом» визите часто находились в нецелевом диапазоне вне зависимости от этиологии заболевания (табл. 3).

Информация о концентрации общего кальция крови была доступна у 81,8% пациентов, медиана составила 2,20 [2,00; 2,27] ммоль/л. Альбумин-скорректированный кальций был оценен в 25,7% случаев, медиана его составила 2,08 [1,90; 2,25] ммоль/л. Кальций ионизированный был проанализирован у 45,1%, при этом в референсном интервале (1,03–1,29 ммоль/л) он находился в 52,2%

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов с хроническим гипопаратиреозом

Признак		N	n (%)
Пол	Мужской	1776	239 (13,5%)
	Женский	1776	1537 (86,5%)
Возраст, лет	<18	1776	106 (6,0%)
	18–34	1776	156 (8,8%)
	35–44	1776	226 (12,7%)
	45–54	1776	264 (14,9%)
	55–64	1776	419 (23,6%)
	65+	1776	605 (34,1%)
Этиология ГипоПТ	Послеоперационный	1775	1244 (70,1%)
	• Высокодифференцированный рак ЩЖ	1244	549 (44,1%)
	• Нетоксический одно-/многоузловой зоб		290 (23,3%)
	• Диффузный токсический зоб		164 (13,2%)
	• Гиперпаратиреоз		57 (4,6%)
	• Другое		32 (2,6%)
	• Нет данных		152 (12,2%)
	Наследственный (кроме АПС-1)	1775	15 (0,8%)
	Аутоиммунный (АПС-1)	1775	80 (4,5%)
	Идиопатический	1775	390 (22,0%)
	Другое	1775	46 (2,6%)

ЩЖ — щитовидная железа, АПС — аутоиммунный полигландулярный синдром.

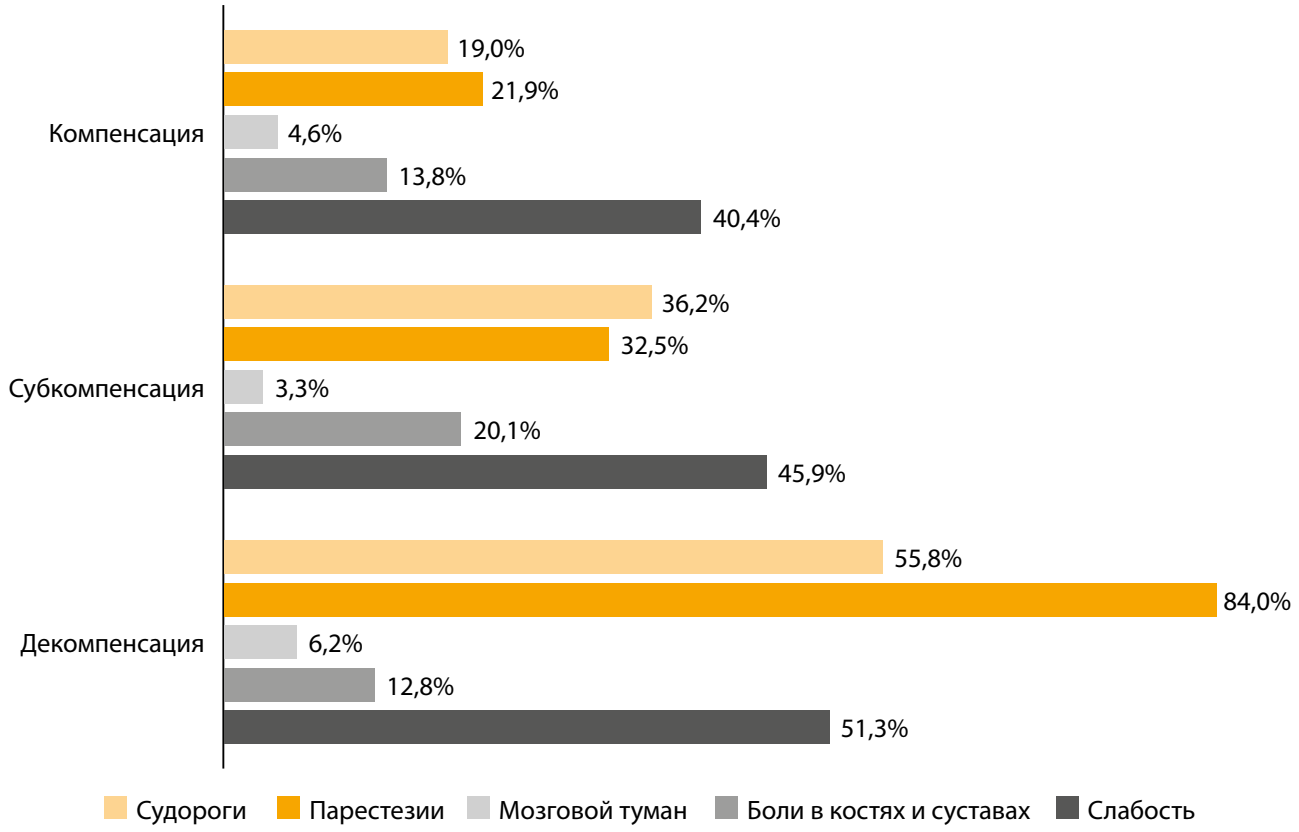


Рисунок 1. Проявления гипопаратиреоза в зависимости от степени компенсации заболевания.

Таблица 2. Демографические характеристики пациентов с хроническим гипопаратиреозом в зависимости от этиологии заболевания

Признак		Мужской пол		Женский пол		Возраст манифестации, годы	
		N	n (%)	N	n (%)	N	Me [Q_1; Q_3]
Этиология	Послеоперационный	239	123 (51,5%)	1536	1121 (73,0%)	1244	47 [35; 58]
	• Высокодифференцированный рак ЩЖ	123	63 (51,2%)	1121	486 (43,4%)		
	• Нетоксический одно-/многоузловой зоб		18 (14,6%)		272 (24,3%)		
	• Диффузный токсический зоб		13 (10,6%)		151 (13,5%)		
	• Гиперпаратиреоз		12 (9,8%)		45 (4,0%)		
	• Другое		3 (2,4%)		29 (2,6%)		
	• Нет данных		14 (11,4%)		138 (12,3%)		
	Наследственный (кроме АПС-1)	239	11 (4,6%)	1536	4 (0,3%)	15	8 [4; 13]
	Аутоиммунный (АПС-1)	239	28 (11,7%)	1536	52 (3,4%)	79	5 [3; 8]
	Идиопатический	239	65 (27,2%)	1536	325 (21,2%)	390	55 [40; 65]
	Другое	239	12 (5,0%)	1536	34 (2,2%)	46	43 [31; 53]

измерений, ниже 1,03 ммоль/л — в 44,6% (гипокальциемия), выше 1,29 ммоль/л — в 3,2% (гиперкальциемия), медиана кальция ионизированного крови достигала 1,05 [0,95; 1,12] ммоль/л. Среди пациентов с известным на момент первого «визита» уровнем кальция общего крови целевые значения были достигнуты в 44,6%, гипокальциемию имели 35,6%, а истинную гиперкальциемию — 2,7%.

Данные о фосфатемии были известны более чем в половине случаев — 52,3% (1,49 [1,30; 1,71] ммоль/л). Концентрация фосфора крови находилась в пределах референсных значений (0,74–1,52 ммоль/л) только у 54,7% пациентов. Гиперфосфатемия более 1,52 ммоль/л регистрировалась в 45,1% наблюдений, в то время как значительная гиперфосфатемия более 2,0 ммоль/л — в 10,5%.

Концентрация магния крови была оценена у 29,2% пациентов (0,75 [0,70; 0,81] ммоль/л). В большинстве случаев (76,5%) магниемия соответствовала референсному диапазону 0,7–1,05 ммоль/л, гипомагниемия (<0,7 ммоль/л)

Таблица 3. Лабораторные показатели кальций-фосфорного обмена пациентов с хроническим гипопаратиреозом на момент первого «визита»

Признак		N	П/о ГипоПТ, N	Н/х ГипоПТ, N	Частота, %
Ca общий, ммоль/л	Всего	1452	1047	405	81,8
	<2,1	517	465	52	35,6
	2,1–2,3	648	384	264	44,6
	2,3–2,55	248	177	71	17,1
	>2,55	39	21	18	2,7
Ca ионизированный, ммоль/л	Всего	801	655	146	45,1
	<1,03	357	292	65	44,6
	1,03–1,29	418	342	76	52,2
	>1,29	26	21	5	3,2
P, ммоль/л	Всего	929	762	167	52,3
	<0,74	2	1	1	0,2
	0,74–1,52	508	449	59	54,7
	>1,52	419	312	107	45,1
	>2	98	41	57	10,5
Mg, ммоль/л	Всего	519	425	94	29,2
	<0,7	119	90	29	22,9
	0,7–1,05	397	332	65	76,5
	>1,05	3	3	0	0,6
Ca суточной мочи, ммоль/сут	Всего	376	324	52	21,2
	<2,5	65	54	11	17,3
	2,5–6,25 (жен.)	123	113	10	32,7
	2,5–7,5 (муж.)	31	16	15	8,2
	>6,25 (жен.)	140	131	9	37,2
	>7,5 (муж.)	17	10	7	4,5

Ca — кальций, P — фосфор, Mg — магний, п/о — послеоперационный, н/х — нехирургический

наблюлась в 22,9%, гипермагниемия (>1,05 ммоль/л) встречалась лишь у 0,6% пациентов.

Сведения о суточной кальциурии были известны для 21,2% пациентов с хроническим ГипоПТ (5,5 [3,4; 8,6] ммоль/сут), среди взрослых мужчин суточная гиперкальциурия (более 7,5 ммоль/сут) отмечалась в 4,5% наблюдений, женщин (более 6,25 ммоль/сут) — в 37,2%.

Концентрация 25(OH)D крови была доступна у 12,6% (n=224) пациентов с хроническим ГипоПТ, среди них — недостаточность/дефицит (менее 30 нг/мл) имели место почти в половине случаев — 48,2% (n=108).

Осложнения

Тяжелая гипокальциемия, потребовавшая госпитализации, наблюдалась в 1,4% случаев (n=24), из них 79,2% (n=19) составили пациенты с п/о ГипоПТ, 12,5% (n=3) — с АПС-1 и 8,3% (n=2) — с идиопатическим ГипоПТ.

УЗИ и КТ почек были выполнены 24,2% (n=430) пациентам, среди которых нефролитиаз/нефромикролитиаз был диагностирован у 33,4% (n=137), а нефрокальциноз — у 10,7% (n=31). Нефрокальциноз чаще носил двухсторонний характер — 93,5% (n=29). Данные по уровню креатинина и рСКФ были доступны более чем в 60% наблюдений (n=1130), из которых в 17,4% случаев определялось значимое снижение рСКФ, соответствующее ХБП 3а-5 стадий (рСКФ по CKD-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м^2).

Катаракта была диагностирована у 34,7% (n=116) пациентов, 75% (n=87) из них имели п/о ГипоПТ, 12,1% (n=14) — аутоиммунный (в рамках АПС-1), 7,8% (n=9) — идиопатический, 2,6% (n=3) — другой этиологии.

КТ головного мозга без контрастного усиления проводилась 6% (n=112) пациентам с хроническим ГипоПТ и специфическими неврологическими жалобами, среди них кальцификация базальных ганглиев была выявлена более чем в половине случаев — 56,2% (n=63). Психоневрологические нарушения были диагностированы у 3,8% (n=67) пациентов, из которых более половины — 53,7% (n=36) имели п/о ГипоПТ, по 17,9% (n=12) идиопатический и аутоиммунный (АПС-1) и 6,0% (n=4) — другой наследственный ГипоПТ (2 пациента с аутосомно-доминантной гипокальциемией с гиперкальциурией 1 типа/синдромом Барттера 5 типа, 1 — с синдромом Кенни-Каффи 2 типа и 1 — с синдромом Ди Джорджи 1 типа).

Нарушения ритма и/или проводимости сердца в ходе обследования были выявлены у 4,5% (n=80) пациентов, дилатационная кардиомиопатия — у 1,4% (n=5).

DXA была проведена 7,0% (n=124) взрослых пациентов. В обследованной группе МПК в основных областях (поясничный отдел позвоночника, бедренная и лучевая

Таблица 4. Минеральная плотность костной ткани при DXA у пациентов с послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом

Признак	П/о ГипоПТ				Н/х ГипоПТ	
	18–50 лет		>50 лет		≥18 лет	
	N	Me [Q_1; Q_3]	N	Me [Q_1; Q_3]	N	Me [Q_1; Q_3]
DXA L_{1-4}, Z-кр.	50	0,7 [-0,8; 1,8]	59	1,1 [-0,9; 2,3]	15	0,6 [-0,7; 1,5]
DXA L_{1-4}, МПК	21	1,317 [1,221; 1,483]	34	1,300 [1,110; 1,444]	4	0,928; 1,367; 1,304; 1,043
DXA Femur Neck, Z-кр.	44	-0,2 [-1,0; 1,0]	56	0,6 [-0,7; 1,7]	13	0,3 [-1,1; 0,8]
DXA Femur Neck, МПК	22	1,016 [0,937; 1,136]	37	1,017 [0,930; 1,171]	4	0,799; 1,055; 1,114; 1,042
DXA Total Hip, Z-кр.	43	0,4 [-0,8; 1,4]	51	1,3 [0,3; 2,1]	13	0,1 [-0,5; 0,5]
DXA Total Hip, МПК	22	1,073 [0,987; 1,248]	37	1,141 [1,002; 1,276]	4	0,834; 0,998; 1,144; 0,996
DXA Radius Total, Z-кр.	40	0,1 [-0,7; 0,9]	44	0,5 [-0,7; 1,7]	8	0,9 [-0,7; 1,0]
DXA Radius Total, МПК	20	0,690 [0,674; 0,750]	28	0,714 [0,605; 0,765]	4	0,509; 0,751; 0,817; 0,643
DXA Radius 33%, Z-кр.	38	0,1 [-0,7; 0,4]	46	0,2 [-1,5; 1,0]	8	-0,5 [-1,3; 0,1]
DXA Radius 33%, МПК	20	0,897 [0,850; 0,947]	29	0,846 [0,734; 0,977]	4	0,733; 0,949; 0,915; 0,868
DXA ТКИ	14	1,54 [1,44; 1,57]	25	1,38 [1,29; 1,48]	3	1,37; 1,64; 1,48

DXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; МПК — минеральная плотность костной ткани; ТКИ — трабекулярный костный индекс; п/о — послеоперационный; н/х — нехирургический.

кости) находилась в пределах ожидаемых по возрасту значений при ГипоПТ любой этиологии (табл. 4). Признаков феномена высокой костной плотности на наблюдалось. ТКИ соответствовал нормальной костной микроархитектонике. Концентрация ЩФ крови исследовалась в 20,8% случаев (n=370), остеокальцина — в 6,8% (n=120) и СТх — в 5,1% (n=90) (табл. 5). Медиана концентрации ЩФ составила 63 [50; 86] для п/о и 131 [70; 182] для н/х ГипоПТ (p<0,001), различий по концентрациям остеокальцина и СТх крови в зависимости от этиологии ГипоПТ выявлено не было. У пациентов с п/о ГипоПТ снижение ЩФ крови отмечалось в 12% случаев, остеокальцина и СТх — в 58 и в 70% соответственно. При н/х ГипоПТ концентрация ЩФ ниже референсного интервала была зарегистрирована у 2% пациентов, остеокальцина — у 36%, СТх — у 33%.

Медикаментозная терапия

Информация о медикаментозной терапии была доступна для 1148 пациентов (64,8%), из которых большинство — 808 человек (70,4%) — получало рациональную комбинацию препаратов активных метаболитов витамина D (альфакальцидол или кальцитриол) и кальция (карбонат, цитрат или другие соли). Средняя доза альфакальцидола составила 1,5 (min 0,25, max 12,0) мкг/сут; кальцитриола — 1,0 (min 0,25, max 5,0) мкг/сут; элементарного кальция — 1500 (min 250, max 8000) мг/сут. У 168 (9,5%) пациентов отмечалась потребность в элементарном кальции более 2500 мг/сут, у 64 (3,6%) — в альфакальцидоле более 3,0 мкг/сут. Колекальциферол принимал 491 (42,8%) пациент в средней дозе 2000 (min 4, max 10 000) МЕ/сут. Терапия расценивалась как рациональная в 45,5% (n=808) случаях, как нерациональная — в 19,1% (n=340), в 35,4% (n=628) информация для анализа не была доступна.

Среди 8 беременных пациенток 6 находились на комбинированной терапии альфакальцидолом (средняя доза 1,5 (min 0,2, max 4,0) мкг/сут) или кальцитриолом (средняя доза 1,0 (min 0,25, max 5,0) мкг/сут) в сочетании с карбонатом кальция (средняя доза 1000 (min 500, max 2500) мг/сут), 1 пациентка получала колекальциферол 2000 МЕ/сут и кальция карбонат 1000 мг/сут.

Таблица 5. Маркеры костного ремоделирования у пациентов с послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом

Признак	П/о ГипоПТ		Н/х ГипоПТ		p, критерий Манна-Уитни
	N	Me [Q_1; Q_3]	N	Me [Q_1; Q_3]	
ЩФ, Ед/л	283	63 [50; 86]	87	131 [70; 182]	<0,001
Остеокальцин, нг/мл	106	14,1 [10,0; 19,3]	14	16,5 [13,8; 25,5]	0,040
СТх, нг/мл	81	0,20 [0,14; 0,31]	9	0,36 [0,24; 0,38]	0,053
*с учетом поправки Бонферрони, p_0=0,017					
	N	n (%)	N	n (%)	
ЩФ <40 Ед/л	283	33 (12%)	87	2 (2%)	
Остеокальцин <15 нг/мл	106	62 (58%)	14	5 (36%)	
СТх <0,3 нг/мл	81	57 (70%)	9	3 (33%)	

ЩФ — щелочная фосфатаза; СТх — С-концевой телопептид коллагена I типа.

Дополнительные препараты (магния, калия, рчПТГ, тиазидные диуретики) присутствовали в схеме терапии 105 (5,9%) пациентов. Препараты магния принимали 77 (4,3%) человек, калия — 10 (0,6%), гидрохлоротиазид — 70 (3,9%), рчПТГ — 6 (0,3%), из которых 1 мужчина и 5 женщин, 5 пациентов с п/о ГипоПТ и 1 с идиопатическим ГипоПТ, суточная доза препарата варьировалась в пределах 20–40 мкг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Преобладание п/о ГипоПТ в структуре заболевания, особенно среди молодых женщин репродуктивного возраста, согласуется с результатами исследований, проведенных в популяции США, Европы, РФ и других стран [12]. Демографические характеристики ГипоПТ, более вероятно, обусловлены большей приверженностью к регулярному обследованию указанной группы пациентов и, как следствие, к более высокой частоте хирургических вмешательств на органах шеи. В соответствии с результатами анализа базы данных пациентов с хроническим ГипоПТ (Италия, n=537) за исключением п/о наиболее часто диагностировался идиопатический ГипоПТ (14,6%), в нашем исследовании — в 22,0%. Высокий процент идиопатического ГипоПТ, наиболее вероятно, обусловлен отсутствием генетических исследований у многих пациентов с н/х этиологией, что актуализирует потребность в их проведении в указанной группе. Такой подход позволит переклассифицировать ГипоПТ в зависимости от причины его возникновения, поспособствует открытию и изучению новых мутаций, связанных с заболеванием, в т.ч. в рамках генетически-опосредованных наследственных синдромов, которые, согласно нашему анализу, встречались редко [13].

В настоящее время особое внимание уделяется проблеме «неконтролируемого» ГипоПТ, связанного не только с трудностями достижения целевых значений показателей кальций-фосфорного обмена, но и с отсроченными осложнениями заболевания, выраженными симптомами гипокальциемии и снижением качества жизни пациентов [14]. При оценке степени компенсации хронического ГипоПТ в нашем исследовании целевые значения кальциемии (2,1–2,3 ммоль/л) выявлялись менее чем в половине случаев — в 44,6%, фосфатемии (0,74–1,52 ммоль/л) — в 54,7%, что указывает на отсутствие оптимального контроля заболевания у значительного числа пациентов и актуализирует потребность в их динамическом мониторинге, регулярной коррекции терапии [15].

Почти половина пациентов с хроническим ГипоПТ (48,2%), у которых была доступна информация о концентрации 25(OH)D крови, имели недостаточность/дефицит витамина D (менее 30 нг/мл). Поддержание оптимальных значений 25(OH)D в указанной группе пациентов необходимо как для интенсификации кишечной абсорбции, почечной реабсорбции кальция из пищи и лекарственных препаратов, так и для реализации плейотропных эффектов витамина D [16].

В исследуемой популяции среди пациентов с хроническим ГипоПТ наблюдались структурные (нефролитиаз/нефромикролитиаз — 33,4%, нефрокальциноз — 10,7%) и функциональные нарушения почек (ХБП 3а-5 стадий — 17,4%). Частота развития почечных осложнений при ГипоПТ, по данным литературы, различается прежде всего в зависимости от количества обследованных пациентов (примерно от 15 до 33%). При ретроспективном анализе данных 120 пациентов с хроническим ГипоПТ (n=120) структурная патология почек была выявлена у 31% пациентов и у большинства протекала бессимптомно в сравнении с контрольной группой при ГипоПТ ХБП 3а-5 стадий развивалась в 2–17 раз чаще [17].

Кальцификация структур головного мозга (преимущественно — базальных ганглиев, а также мозжечка, таламуса и зубчатых ядер), классическое отсроченное осложнение хронического ГипоПТ [18], было выявлено у более чем половины пациентов (56,2%), которым проводилось КТ-исследование (6% от общей группы). Высокий процент кальцификации базальных ганглиев характерен для КТ-скрининга патологии при наличии следующих показаний — длительного анамнеза ГипоПТ при неудовлетворительной компенсации и/или наличия жалоб и симптомов психоневрологического характера. Согласно другим работам, частота осложнения варьирует в пределах 12–75% [13, 19]. Одними из ключевых факторов, способствующих прогрессии кальцификации структур головного мозга, считаются длительность заболевания и недостижение целевых показателей кальций-фосфорного обмена (высокое кальций-фосфорное соотношение) [18].

Пациенты с хроническим ГипоПТ, особенно в случае неоптимального контроля заболевания, демонстрируют ухудшение психоневрологического состояния. Подобные нарушения в нашей группе были зарегистрированы лишь у 3,8% пациентов, из которых большинство имело п/о этиологию ГипоПТ. Целью настоящего исследования не была подробная оценка неврологического и психического статуса пациентов, поэтому мы не применяли валидированные опросники среди большинства из них. Доступные литературные источники свидетельствуют о большей частоте специфических жалоб по результатам опросников SCL-90-R (p=0,020), B-L Zerssen (p=0,002) и GBB-24 (p=0,036) у пациентов с ГипоПТ в сравнении с контрольной группой (преимущественно по субшкалам тревоги, фобической тревоги и их физических эквивалентов) [20]. В исследовании Sameer Aggarwal et al. неврологические проявления регистрировались у 35,5% пациентов с ГипоПТ и ассоциировались с длительностью заболевания, женским полом, кальциемией, соотношением кальция к фосфору крови, но не с кальцификацией структур головного мозга [21].

У 34,7% пациентов была диагностирована катаракта, 75% из них с п/о ГипоПТ. Известно, что катаракта ассоциирована как с п/о (55%) [20], так и с идиопатическим ГипоПТ (41%) [22]. Наиболее значимым фактором риска осложнений органа зрения при хроническом ГипоПТ является большая длительность заболевания.

Патология костной ткани при ГипоПТ возникает по причине отсутствия или недостаточной секреции ПТГ и, как следствие, замедления костного ремоделирования [23]. Снижение активности обмена костной ткани, как правило, сопровождается постепенным увеличением МПК при DXA в сравнении с контрольной группой пациентов, сопоставимых по полу и возрасту [24, 25], а также способствует изменениям микроархитектоники костей, регистрируемой такими методами как биопсия,

микро-КТ, периферической количественной КТ [26]. В своем исследовании Rubin et al. подтвердили увеличение объема губчатой кости, толщины трабекул, их количества и соединений между ними у пациентов с ГипоПТ по сравнению с контрольной группой [27]. С одной стороны, при ГипоПТ наблюдается нарушение структуры костной ткани, что можно расценивать как фактор, снижающий ее прочность, с другой — наблюдается увеличение МПК. Большинство исследований не подтвердили связи между ГипоПТ и увеличением рисков переломов [28], хотя отдельные работы свидетельствуют об увеличении при ГипоПТ рисков переломов исключительно костей верхних конечностей в сравнении с контрольной группой [29]. В настоящее время данный вопрос остается открытым и требует дальнейшего изучения, в том числе в рамках проспективных исследований [25, 30]. Как у пациентов с хроническим п/о, так и н/х ГипоПТ при DXA мы не выявили тенденцию к увеличению МПК выше ожидаемых по возрасту значений в поясничном отделе позвоночника, бедренной и лучевой костях. Настоящие результаты соответствовали прошлому анализу данных Всероссийского регистра от 2022 г. [31] и оказались полностью воспроизводимы на более крупной выборке. Отсутствие феномена избыточной МПК при хроническом ГипоПТ может быть объяснено исходной неоднородностью исследуемой группы пациентов на момент первого «визита» (различные демографические характеристики, длительность заболевания и другие). Мы не учитывали прочие факторы, потенциально влияющие на МПК, включая терапию глюкокортикостероидами, курение, сопутствующие заболевания, что является ограничением исследования. Мы выявили умеренно сниженные или нормальные концентрации маркеров костного ремоделирования крови у пациентов с ГипоПТ, что соотносилось с результатами других исследований [32].

ТКИ применяется в качестве инструмента для оценки качества костной ткани при различных заболеваниях, преимущественно при постменопаузальном остеопорозе. Средние значения ТКИ у пациентов с хроническим ГипоПТ, как в нашем, так и в исследовании Cipriani et al., соответствовали нормальном диапазону. В работе Sakane et al. у 32,2% пациентов ТКИ составил менее 1,310, однако авторы объяснили изменения сопутствующими факторами (сахарный диабет 2 типа, менопауза и др.) [33)].

Классическая схема терапии хронического ГипоПТ представляет собой комбинацию пероральных препаратов активного витамина D и кальция. Целью терапии является достижение оптимальных значений кальциемии и фосфатемии в условиях недостаточного поступления кальция с пищей. С целью коррекции гиперкальциурии в некоторых случаях могут применяться тиазидные диуретики. При отсутствии достижения компенсации заболевания на классических схемах терапии пациентам с хроническим ГипоПТ возможно назначение рчПТГ [1–84]. Средние суточные дозы альфакальцидола/кальцитриола у большинства (до 93%) пациентов составляют 0,5–3,0 мкг, препаратов кальция — 1000–2000 мг/сут. [34]. В нашем исследовании 70,4% пациентов получали комбинированную терапию препаратами активного витамина D и кальция, при этом в 3,6% случаев потребность в альфакальцидоле/кальцитриоле превышала 3,0 мкг/сут и в 9,5% суточная доза кальция карбоната/цитрата и других солей составила 2500 мг/сут и более. Почти половина пациентов с хроническим ГипоПТ дополнительно получала нативную форму витамина D — колекальциферол в средней дозе 2000 МЕ/сут. Необходимость терапии препаратами неактивного метаболита витамина D обусловлена прежде всего плейотропными эффектами колекальциферола и его активацией во многих тканях, имеющих собственную изоформу 1α-гидроксилазы, что благоприятно сказывается на функционировании других систем организма [35, 36]. Магний — важный элемент, участвующий в регуляции кальций-фосфорного обмена. Дефицит магния нарушает как секрецию, так и действие ПТГ. Гипомагниемия клинически может проявляться симптомами гипокальциемии, поэтому пациентам с хроническим ГипоПТ необходим регулярный контроль концентрации магния крови с медикаментозной коррекцией его дефицита при необходимости [34]. В анализируемой популяции препараты магния принимали 4,3% человек. Терипаратид — единственный доступный в РФ препарат рчПТГ [1–34], зарегистрированный в качестве средства анаболической антиостеопоротической терапии. В настоящее время накоплены долгосрочные данные применения терипаратида у взрослых и детей с хроническим ГипоПТ, однако оценка безопасности препарата в разных возрастных группах нуждается в уточнении посредством проведения крупных рандомизированных клинических исследований. Терапия рчПТГ [1–34] способствовала снижению потребности в препаратах витамина D и кальция, положительной динамике маркеров костного ремоделирования. В нашем исследовании 6 пациентов получали терапию рчПТГ [1–34], препарат назначался по жизненным показаниям на основании неудовлетворительного контроля заболевания при использовании высоких доз препаратов активного витамина D и кальция. Решение об инициации терапии терипаратидом принимали врачебные комиссии специализированных эндокринологических центров.

Ограничения исследования

С учетом ретроспективного характера исследования основным ограничением была возможная потеря данных, внесенных в регистрационную форму. Кроме того, многоцентровое исследование подразумевало использование лабораторных показателей, определяемых в разных лабораториях, а инструментальные исследования проводились разными специалистами на разном оборудовании. Российские клинические рекомендации по ГипоПТ были разработаны и утверждены в 2021 г., ранее отсутствовал единый официальный стандарт обследования при ГипоПТ, в связи с чем часть пациентов не имела данных об осложнениях заболевания. Расширенное обследование в нашем исследовании проводилось преимущественно у пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические сведения о распространенности и заболеваемости ГипоПТ в РФ ограничены, что прежде всего связано с отсутствием официального статистического учета данной нозологии. Изучение анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик ГипоПТ

у пациентов в российской популяции — важный этап на пути оптимизации лечения и диагностики заболевания в данной когорте пациентов. Проведенный анализ указывает на недостаточный лабораторный контроль за заболеванием, а также охват пациентов в отношении скрининга долгосрочных осложнений. Преодоление данной ситуации возможно путем совершенствования действующих клинических рекомендаций, а также повышения осведомленности врачей и пациентов по проблеме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Государственное задание №123021300171-7 «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания, контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений» (2023–2025 гг.).

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

Участие авторов. Салимханов Р.Х. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Ковалева Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, редактирование текста статьи; Елфимова А.Р. — обработка материала, статистический анализ данных; Еремкина А.К. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, редактирование текста статьи; Першина-Милютина А.П. — обработка материала, статистический анализ данных; Бибик Е.Е. — анализ данных, сбор материала, редактирование текста статьи; Горбачева А.М. — анализ данных, сбор материала, редактирование текста статьи; Викулова О.К. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, редактирование текста 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.

Благодарности. Выражается благодарность всем пациентам, участвовавшим в исследовании, а также всем сотрудникам ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России и других медицинских учреждений, участвовавших в лечении и обследовании пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2284–2299. doi: https://doi.org/10.1210/JC.2015-3908
2. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker R V, Hannan FM, Clarke BL, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3: doi: https://doi.org/10.1038/NRDP.2017.55
3. Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47:797–808. doi: https://doi.org/10.1016/J.ECL.2018.07.006
4. Halperin I, Nubiola A, Vendrell J, Vilardell E. Late-onset hypocalcemia appearing years after thyroid surgery. *J Endocrinol Invest.* 1989;12:419–420. doi: https://doi.org/10.1007/BF03350718
5. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2300–2312. doi: https://doi.org/10.1210/JC.2015-3909
6. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1738–1744. doi: https://doi.org/10.1002/JBMR.2501
7. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical Hypoparathyroidism—Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014;29:2504–2510. doi: https://doi.org/10.1002/JBMR.2273
8. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, Manai R, Biondi P, et al. The Epidemiology of Hypoparathyroidism in Italy: An 8-Year Register-Based Study. *Calcif Tissue Int.* 2017;100:278–285. doi: https://doi.org/10.1007/S00223-016-0222-7
9. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Marcucci G, Cipriani C, et al. Prevalence of Chronic Hypoparathyroidism in a Mediterranean Region as Estimated by the Analysis of Anonymous Healthcare Database. *Calcif Tissue Int.* 2018;103:144–150. doi: https://doi.org/10.1007/S00223-018-0405-5
10. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:G1–G20. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628
11. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2013;28:2277–2285. doi: https://doi.org/10.1002/JBMR.1979
12. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res.* 2013;28:2570–2576. doi: https://doi.org/10.1002/JBMR.2004
13. Marcucci G, Cianferotti L, Parri S, Altieri P, Arvat E, et al. HypoparaNet: A Database of Chronic Hypoparathyroidism Based on Expert Medical-Surgical Centers in Italy. *Calcif Tissue Int.* 2018;103:151–163. doi: https://doi.org/10.1007/S00223-018-0411-7
14. Siggelkow H, Clarke BL, Germak J, Marelli C, Chen K, et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92:159–168. doi: https://doi.org/10.1111/cen.14128
15. Cusano NE, Bilezikian JP. Signs and Symptoms of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47:759–770. doi: https://doi.org/10.1016/J.ECL.2018.07.001
16. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2273–2283. doi: https://doi.org/10.1210/JC.2015-3907
17. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4507–4514. doi: https://doi.org/10.1210/JC.2012-1808
18. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:200–206. doi: https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2012.04353.X
19. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008;23:2018–2024. doi: https://doi.org/10.1359/JBMR.080803
20. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:215–222. doi: https://doi.org/10.1530/EJE.0.1460215
21. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, Tripathi M, Sreenivas V, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:895–903. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-12-0946
22. Goswami R, Brown EM, Kochupillai N, Gupta N, Rani R, Kifor O, Chattopadhyay N. Prevalence of calcium sensing receptor autoantibodies in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:9–18. doi: https://doi.org/10.1530/EJE.0.1500009

23. Rubin MR. Skeletal Manifestations of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47:825–837. doi: https://doi.org/10.1016/J.ECL.2018.07.008
24. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97:4507–4514. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2012-1808
25. Laway BA, Goswami R, Singh N, Gupta N, Seith A. Pattern of bone mineral density in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:405–409. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02479.x
26. Sakane EN, Vieira MCC, Lazaretti-Castro M, Maeda SS. Predictors of Poor Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score in Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5795–5803. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2019-00698
27. Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, Stauber M, Zhou H, et al. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone.* 2010;46:190–195. doi: https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.09.020
28. Chawla H, Saha S, Kandasamy D, Sharma R, Sreenivas V, Goswami R. Vertebral Fractures and Bone Mineral Density in Patients With Idiopathic Hypoparathyroidism on Long-Term Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:251–258. doi: https://doi.org/10.1210/JC.2016-3292
29. Yao L, Hui X, Li M, Li J, Ahmed MM, et al. Complications, Symptoms, Presurgical Predictors in Patients With Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2022;37:2642–2653. doi: https://doi.org/10.1002/JBMR.4673
30. Chan FKW, Tiu S-C, Choi K-L, Choi C-H, Kong APS, Shek C-C. Increased Bone Mineral Density in Patients with Chronic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3155–3159. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2002-021388
31. Kovaleva EV, Eremkina AK, Elfimova AR, Krupinova JA, Bibik EE, et al. The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.800119
32. Clarke BL. Bone disease in hypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58:545–552. doi: https://doi.org/10.1590/0004-2730000003399
33. Sakane EN, Vieira MCC, Lazaretti-Castro M, Maeda SS. Predictors of Poor Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score in Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5795–5803. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2019-00698
34. Tecilazich F, Formenti AM, Frara S, Giubbini R, Giustina A. Treatment of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:955–964. doi: https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.12.002
35. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, et al. Management of hypoparathyroidism: Summary statement and guidelines. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2016;101:2273–2283. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2015-3907
36. Chang YK, Lang BHH. To identify or not to identify parathyroid glands during total thyroidectomy. *Gland Surg.* 2017;6:S20–S29. doi: https://doi.org/10.21037/gs.2017.06.13

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Салимханов Рустам Халилович** [**Rustam Kh. Salimkhanov**, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8694-9679; eLibrary SPIN: 3988-3140; e-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com

Ковалева Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9258-2591; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com
Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6935-3187; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru
Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6667-062X; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com
Першина-Милютина Анастасия Павловна [Anastasia P. Pershina-Miliutina]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9462-8522; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com
Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5952-5846; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru
Горбачева Анна Максимовна, к.м.н. [Anna M. Gorbacheva, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2669-9457; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru
Викулова Ольга Константиновна, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0571-8882; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru
Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 05.10.2024. Рукопись одобрена: 12.11.2024. Received: 05.10.2024. Accepted: 12.11.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Салимханов Р.Х., Ковалева Е.В., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Першина-Милютина А.П., Бибик Е.Е., Горбачева А.М., Викулова О.К., Мокрышева Н.Г. Клинический портрет пациентов с хроническим гипопаратиреозом по данным Всероссийского регистра // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №2. — С. 27-37. doi: https://doi.org/10.14341/ket12802

TO CITE THIS ARTICLE:

Salimkhanov RKh, Kovaleva EV, Elfimova AR, Eremkina AK, Pershina-Miliutina AP, Bibik EE, Gorbacheva AM, Vikulova OK, Mokrysheva NG. Clinical profile of patients with chronic hypoparathyroidism according to the All-Russian registry. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(2):27-37. doi: https://doi.org/10.14341/ket12802

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ МЭН1-АССОЦИИРОВАННОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА

© С.В. Пылина*, А.К. Еремкина, Е.И. Ким, А.Р. Елфимова, А.М. Горбачева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. МЭН1-ассоциированный гиперпаратиреоз (мПГПТ) — редкая наследственная форма первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), развивающаяся вследствие герминальной мутации в гене *MEN1*. Доступные данные об особенностях костного обмена в данной группе скудны и противоречивы, что обусловлено орфанной природой заболевания, недостаточной выявляемостью заболевания ввиду ограниченности применения генетического скрининга и неоднородностью оцениваемых выборок.

ЦЕЛЬ. Изучить фенотипические особенности верифицированного МЭН1-ассоциированного ПГПТ, включая опосредованные им костные нарушения, в популяции пациентов Всероссийского онлайн-регистра

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено всероссийское, многоцентровое, неинтервенционное, наблюдательное, одномоментное исследование особенностей костного метаболизма в группе генетически верифицированного мПГПТ (N=86) и спорадического гиперпаратиреоза (сПГПТ) (N=3599) в активной фазе ПГПТ. Оценивались основные показатели кальциево-фосфорного обмена, а также минеральная плотность костной ткани (МПК) по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника, бедренной и лучевой костях.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По данным Всероссийского регистра, пациенты с мПГПТ имеют сопоставимые со спорадической формой заболевания параметры кальций-фосфорного обмена при более высоком уровне общего кальция (p=0,019) и более низком — ионизированного кальция (p=0,010). Частота изолированных костных осложнений (38 против 27%; p=0,081) и патологии почек (16 против 18%; p=0,086) сопоставима в обеих группах. К особенностям костного фенотипа при мПГПТ, после исключения возраст-ассоциированных факторов, относится бóльшая частота снижения МПК относительно возрастных значений в шейке бедренной кости (p=0,009).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По данным Всероссийского регистра, пациенты с мПГПТ по сравнению с пациентами со сПГПТ характеризуются сопоставимыми отклонениями в показателях фосфорно-кальциевого обмена, за исключением общего и ионизированного кальция, а также сопоставимой частотой костных и висцеральных осложнений. В подгруппе молодых пациентов с мПГПТ отмечены бóльшая частота снижения МПК относительно возрастных значений в шейке бедренной кости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; минеральная плотность костной ткани.

PHENOTYPIC FEATURES AND BONE METABOLISM IN MEN1-RELATED HYPERPARATHYROIDISM ACCORDING TO THE RUSSIAN REGISTRY OF HYPERPARATHYROIDISM

© Svetlana V. Pylina*, Anna K. Eremkina, Ekaterina I. Kim, Alina R. Elfimova, Anna M. Gorbacheva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: MEN1-related hyperparathyroidism (mPHPT) is a rare inherited form of primary hyperparathyroidism (PHPT) that is caused by a germline mutation in the *MEN1* gene. The available data on bone phenotypes in mPHPT are scarce and contradictory due to the orphan nature of the disease, the under-recognition of the disease due to the limited use of genetic screening, and the heterogeneity of the samples evaluated.

AIM: To evaluate the phenotypic features of verified MEN1-associated primary hyperparathyroidism, including associated bone complications, according to data from Russian register of primary hyperparathyroidism

MATERIALS AND METHODS: A nationwide, multicenter, non-interventional, observational, cross-sectional study was conducted to investigate the characteristics of bone metabolism in a group of verified mPHPT (N=86) and sporadic hyperparathyroidism (sPHPT) (N=3599) in the active phase of PHPT. The main parameters of calcium-phosphorus metabolism were evaluated, as well as bone mineral density (BMD) using the Z-score in the lumbar spine, femur, and radius.

RESULTS: According to the Russian registry of hyperparathyroidism, patients with mPHPT have the same parameters of calcium-phosphorus metabolism as the sporadic form of the disease, with higher levels of total (p=0.019) and the lower level of ionized calcium (p=0.010). The prevalence of isolated bone complications (38% vs. 27%; p=0.081) and renal pathology (16% vs. 18%; p=0.086) was comparable in both groups. After exclusion of age-related factors, the bone phenotype of mPHPT is characterized by a greater frequency of BMD loss in the femur neck (p=0.009).

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 17.09.2024. Accepted: 08.11.2024.

CONCLUSION: According to data from the Russian Registry of Hyperparathyroidism, patients with mPHPT and sPHPT are characterized by comparable deviations in the main parameters of phosphorus-calcium metabolism, except for total and ionized calcium, as well as the frequency of bone and visceral complications. A higher frequency of BMD loss at the femoral neck was observed in the subgroup of young patients with mPHPT.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; multiple endocrine neoplasia type 1; bone mineral density.

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1) — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, возникающее вследствие мутации в гене *MEN1* и проявляющееся развитием эндокринных опухолей. С наибольшей пенетрантностью (в 90% случаев [1]) поражаются околощитовидные железы (ОЩЖ) с развитием первичного гиперпаратиреоза (мПГПТ), характеризующегося значительным снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) и, как следствие, низкоэнергетическими переломами. Как правило, мПГПТ манифестирует во второй декаде жизни, а у пациентов молодого возраста часто является первым проявлением синдрома МЭН1 [2]. На сегодняшний день особенности костно-метаболических нарушений при мПГПТ мало изучены, а результаты исследований по этой проблеме противоречивы. В основном анализ проводился на относительно малых выборках, что обусловлено орфанной природой заболевания, а в группу сравнения включались пациенты со спорадической формой ПГПТ (сПГПТ), не сопоставимые по полу и возрасту [3, 4, 5]. Более того, группы мПГПТ формировались не только на основании результатов генетического исследования, но и клинических и семейных критериев постановки диагноза МЭН1, предложенных Thakker R. и соавт., [6] что не всегда позволяло исключать фенокопии синдрома, а также своевременно выявлять пациентов с МЭН1, у которых ПГПТ на момент осмотра был единственным проявлением генетической патологии.

В мире существует лишь несколько крупных регистров пациентов с синдромом МЭН1, позволяющих анализировать особенности течения мПГПТ [7, 8, 9, 10, 11, 12], при этом не все из них включают результаты оценки МПК (в частности, рентгеновской денситометрии). Единственной работой, в которой описываются особенности костного фенотипа при мПГПТ, является исследование Marini F. и соавт. [9], проведенное с использованием Флорентийской базы данных. Однако и в этом исследовании анализ клинико-лабораторного профиля и тяжести костных нарушений при мПГПТ в сравнении со сПГПТ не проводился.

Актуальным является анализ тяжести поражения костной системы при мПГПТ в сравнении со сПГПТ, а также выявление особенностей костно-метаболических нарушений при мПГПТ для определения оптимальной стратегии диагностики и лечения. Использование базы данных регистров позволяет сформировать достаточно большую выборку пациентов с мПГПТ, несмотря на орфанный характер патологии. Анализ подобных баз данных позволяет выявить особенности и тенденции течения ПГПТ, в частности костной патологии, в рамках синдрома МЭН1.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить фенотипические особенности верифицированного мПГПТ, включая ассоциированные костные нарушения, в популяции пациентов из Всероссийского онлайн регистра ПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проведено на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — Центр) с использованием Всероссийского онлайн-регистра (http://pgpt.clin-reg.ru/) пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ, далее — Регистр), пополняющегося путем заполнения анкет при обращении больных в медицинские учреждения РФ. В исследование включены данные за период 12.12.2016–14.11.2023 гг. На момент анализа к онлайн-платформе Регистра был подключен 81 субъект РФ.

Дизайн исследования

Всероссийское, многоцентровое, наблюдательное, одномоментное исследование с использованием специального программного обеспечения. Этапы исследования и изучаемые популяции представлены на рисунке 1.

Изучаемые популяции: исследуемая группа — мПГПТ — МЭН1-ассоциированный первичный гиперпаратиреоз с наличием мутации в гене *MEN1*; группа сравнения — сПГПТ — спорадический гиперпаратиреоз.

В каждой группе проводилось деление на подгруппы молодого (мужчины до 50 лет/женщины до менопаузы) и старшего (мужчины старше 50 лет/женщины в менопаузе) возраста.

Критерии соответствия:

Исследуемая группа (мПГПТ)

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Диагноз «ПГПТ» (код по МКБ-10 — E21.0) в активной фазе заболевания на момент первого визита.
3. Наличие мутации в гене *MEN1,* подтвержденное результатами генетического исследования.

Критерии невключения: ремиссия ПГПТ.

Группа сравнения (сПГПТ)

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Диагноз «ПГПТ» (код по МКБ-10 — E21.0) в активной фазе заболевания на момент первого визита.
3. Отсутствие сведений о наличии мутации в гене *MEN1* или отсутствие мутации в гене *MEN1* по результатам генетического исследования.

Критерии невключения: ремиссия ПГПТ.

Способ формирования выборки: сплошной.

Рисунок 1. Дизайн исследования.

Методы исследований

Клинические данные

Верификация диагноза ПГПТ проводилась согласно действующим Национальным клиническим рекомендациям [13]. Для сравнительного анализа использовались данные пациентов в активной фазе заболевания (до проведения радикального лечения), внесенные на момент «первого визита». «Первый визит» — первое заполнение карты Регистра при включении пациента в исследование. У всех пациентов оценивались форма заболевания и демографические параметры (возраст на момент манифестации ПГПТ, пол). Симптомная форма ПГПТ определялась наличием клинически значимой гиперкальциемии (повышении концентрации кальция крови более чем на 0,25 ммоль/л от верхней границы референса локальной лаборатории), гиперкальциурии (более 10 ммоль/сут) и/или осложнений со стороны костной и мочевыделительной систем. Костные нарушения определялись по наличию низкоэнергетических переломов в анамнезе и/или по результатам рентгеновской денситометрии (DEXA). Снижение МПК ниже ожидаемых возрастных значений диагностировалось при значении Z-критерия ≤–2,0 SD у лиц молодого возраста; у лиц старшей возрастной группы устанавливали наличие остеопении (снижение МПК по Т-критерию в диапазоне от –1,0 до –2,5 SD) или остеопороза (снижение МПК по Т-критерию ≤–2,5 SD). Осложнения со стороны почек определялись при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по CKD-EPI <60 мл/мин/1,73 м^2 и/или подтверждении нефролитиаза/нефрокальциноза по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и/или компьютерной томографии (КТ). Подозрение на наследственную природу ПГПТ определялось на основании 1 или нескольких факторов: множественное поражение ОЩЖ; рецидив ПГПТ; возраст манифестации заболевания <40 лет; сопутствующая эндокринная патология; подтверждение генетической природы ПГПТ у родственников первой линии родства. К значимой сопутствующей эндокринной патологии, подозрительной в отношении наследственной формы ПГПТ, были отнесены нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы (НЭН ПЖ) и желудочно-кишечного тракта, опухоли гипофиза, надпочечников, карциноиды легкого или тимуса.

Лабораторные исследования

Оценивались показатели кальциево-фосфорного обмена: кальций общий, ммоль/л; альбумин-скорректированный кальций (альбумин-скорр. кальций), ммоль/л, (рассчитанный по формуле: альбумин-скорр. кальций (ммоль/л) = измеренный общий кальций сыворотки крови (ммоль/л) +0,02 х (40 — измеренный уровень альбумина г/л); кальций ионизированный, ммоль/л; фосфор, ммоль/л; кальций суточной мочи, ммоль/сут; рСКФ, мл/мин/1,73 м^2 по формуле CKD-EPI 2009, а также концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ, пг/мл). Для всех лабораторных показателей использовался референсный интервал локальной лаборатории с обязательным указанием верхней границы.

Генетические исследования

Генетические анализы выполнялись в различных медицинских организациях. В карту регистра вносилась информация по наличию/отсутствию мутации, в ряде случаев врач в качестве дополнения указывал конкретную мутацию.

Инструментальные методы

Оценка МПК по Z или T критерию проводилась в поясничном отделе позвоночника L1–L4 (LS-lumbar spine), бедренной кости в целом (TH-total hip), шейке бедренной кости (FN-femur neck), лучевой кости в целом (RT-radius total) и дистальной трети лучевой кости (R33%-radius 33%). Исследование проводилось на различных денситометрах и разными операторами.

Статистический анализ

Статистический анализ исследуемых групп выполнен с помощью языка программирования Python 3.11 (Python Software Foundation). Описательная статистика количественных переменных представлена медианами (Me), первым и третьим квартилем [Q1; Q3], категориальных — абсолютными и относительными частотами (n (%)). Сравнительный анализ двух независимых групп по категориальным признакам проведен с помощью точного двустороннего критерия Фишера ($ТФК_2$). Сравнительный анализ количественных признаков двух независимых групп проведен с использованием критерия Манна-Уитни (U-тест). Уровень значимости (p-value) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для нивелирования проблемы множественных сравнений применялась поправка Бенджамини-Хохберга (p_0-value). Значения p-value интерпретировались как статистически значимые при $p<p_0$-value. Значения p-value меньше 0,05, но выше уровня статистической значимости интерпретировались как статистическая тенденция.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета Центра от 17.01.2018 (протокол №1). Протокол исследования и информированного согласия соответствует этическим принципам, принятым в Хельсинкской декларации на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и измененным на 64-й Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент проведения анализа в Регистр были внесены данные 6480 пациентов с ПГПТ: 5979 женщин и 501 мужчины (12:1). Возраст на момент постановки диагноза составил 52 [37; 64] года у мужчин и 59 [51; 66] лет у женщин (p<0,001, U-тест). Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рисунке 2.

Согласно данным Регистра, подозрение на наследственную причину ПГПТ имели 16% пациентов (N=837/5333) — преимущественно в рамках синдрома МЭН1. Наличие двух и более МЭН1-ассоциированных новообразований определялось в 41% (N=346/837). К наиболее частым компонентам синдрома относились аденомы гипофиза 39% (N=183/471), реже встречались НЭН ПЖ — 23% (N=105/449) и новообразования надпочечников — 38% (N=179/467); изолированный ПГПТ составил 59% (N=491/837) наблюдений.

Среди пациентов с подозрением на наследственную форму заболевания генетический анализ был проведен у 185/837 (22%), при этом мутации в генах *MEN1, CDC73, RET* были выявлены в 108/161 (58%), 6/108 (3%) и 2/102 (1%) случаях соответственно. Согласно полученным результатам, 27/55 (49%) пациентов с герминальной

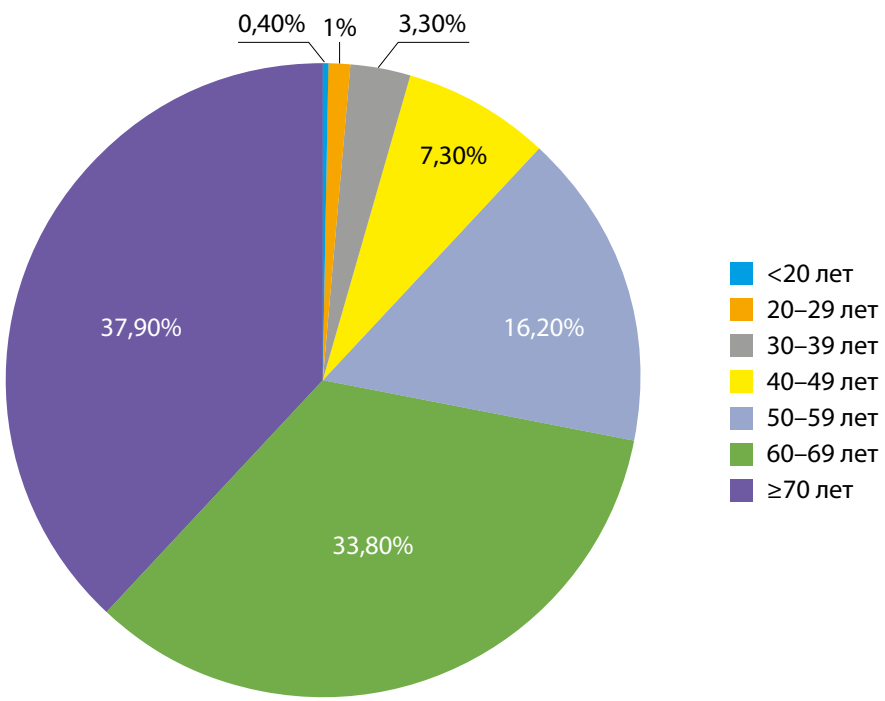


Рисунок 2. Распределение пациентов с ПГПТ по возрастным группам.

мутацией в гене *MEN1* имели отягощенный семейный анамнез. Множественное поражение ОЩЖ на момент диагностики ПГПТ было зарегистрировано у 28/86 (33%) пациентов с мПГПТ. Первичное хирургическое лечение было проведено в 77% случаев (83/108), в 29% (24/83) возник рецидив.

В группе пациентов мПГПТ в активной фазе заболевания в 64% случаев (55/86) отмечалось сочетание с аденомой гипофиза, в 48% (41/86) — с НЭН ПЖ, в 45% (39/86) — с опухолями надпочечников и в 2% (2/86) — с НЭН тимуса. Наличие 3-х основных компонентов синдрома на момент первого визита было отмечено у 33% (28/86) пациентов.

Пациенты с мПГПТ имели сопоставимые со сПГПТ концентрации ПТГ, фосфора, альбумин-скорректированного кальция сыворотки крови и суточной кальциурии. Однако уровень кальция общего был выше в группе мПГПТ (p=0019), а ионизированного — в сПГПТ (p=0,010). Также при мПГПТ была выявлена меньшая распространенность сочетанных костных и почечных осложнений (p=0,001). рСКФ была выше у пациентов с мПГПТ по сравнению с сПГПТ (p=<0,001), что, наиболее вероятно, связано с более старшим возрастом пациентов со спорадическим заболеванием. У 67% (58/86) пациентов с МЭН1 наблюдалась симптомная форма ПГПТ. Стоит отметить, что суммарная частота изолированных костных нарушений в группе мПГПТ составила 38 против 27% в группе сПГПТ; однако различия не достигли статистической значимости. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 1.

На следующем этапе для уточнения степени тяжести костных нарушений при мПГПТ были проанализированы частота низкоэнергетических переломов, а также результаты рентгеновской денситометрии (Z- и T-критерий) пациентов молодого возраста в сравнении со старшей возрастной группой. Описательная статистика представлена в таблице 2. Одним из ограничений на данном этапе исследования стала низкая доступность результатов денситометрического исследования в группе мПГПТ в активной стадии заболевания: по шейке бедренной кости данные имелись у 47% (40/86) пациентов; в бедре в целом — 38% (33/86); в поясничных позвонках —

Таблица 1. Сравнительный анализ основных клинико-лабораторных характеристик пациентов с мПГПТ и сПГПТ по данным Регистра

Параметр	мПГПТ		сПГПТ		p-value	p_0-value
	N	Me [Q_1; Q_3] или n (%)	N	Me [Q_1; Q_3] или n (%)		
Мужской пол	86	24 (28%)	3599	234 (7%)	**<0,001**[2]	0,004
Возраст при манифестации, лет	86	32 [25; 47]	3599	61 [53; 67]	**<0,001**[1]	0,007
Кальций общий, ммоль/л	82	2,80 [2,67; 2,97]	3599	2,74 [2,62; 2,88]	**0,019**[1]	0,029
Кальций ион., ммоль/л	73	1,31 [1,24; 1,43]	2526	1,37 [1,29; 1,47]	**0,010**[1]	0,025
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	11	2,80 [2,67; 2,97]	3451	2,68 [2,58; 2,83]	0,382[1]	0,039
Фосфор, ммоль/л	58	0,90 [0,77; 1,04]	2505	0,89 [0,77; 1,01]	0,565[1]	0,043
ПТГ, пг/мл	86	144,6 [97,8; 221,5]	3570	135,0 [93,0; 210,8]	0,364[1]	0,036
Суточная кальциурия, ммоль/сут.	26	8,25 [5,83; 10,08]	1662	7,50 [4,91; 10,09]	0,636[1]	0,046
рСКФ-EPI мл/мин/1,73 м^2	63	103 [83; 119]	2528	77 [62; 90]	**<0,001**[1]	0,011
Симптомная форма	86	58 (67%)	3599	2928 (81%)	**0,002**[2]	0,021
Изолированные костные нарушения	61	23 (38%)	2846	773 (27%)	0,081[2]	0,032
Изолированная патология почек	86	14 (16%)	3599	641 (18%)	0,886[2]	0,050
Сочетание костных и почечных осложнений	76	10 (13%)	3327	1037 (31%)	**0,001**[2]	0,018
Множественное поражение ОЩЖ	86	28 (33%)	3599	238 (7%)	**<0,001**[2]	0,014

Примечание: сравнение показателей с использованием критерия Манна-Уитни ([1]U-тест) и точного двустороннего критерия Фишера ([2]ТФК$_2$). Статистически значимые параметры выделены полужирным шрифтом (при p<p_0-value).

Таблица 2. Характеристика МПК пациентов с мПГПТ (N=86) разных возрастных групп по данным рентгеновской денситометрии

Показатель	мПГПТ (молодой возраст)		мПГПТ (старшая возрастная группа)	
	Z-критерий		T-критерий	
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]
FN	29	-1,8 [-2,5; -1,0]	11	-1,7 [-2,2; -0,7]
TH	23	-1,4 [-2,3; -0,6]	10	-1,35 [-1,95; -0,95]
LS	33	-1,6 [-2,3; -0,8]	14	-2,00 [-2,40;-0,77]
R33%	18	-1,8 [-2,3; -1,3]	13	-3,6 [-4,3; -3,0]
RT	18	-1,7 [-2,6; 0,1]	10	-3,0 [-4,8; -2,25]

Таблица 3. Частота снижения МПК по Z и T критерию у пациентов с мПГПТ

Показатель	мПГПТ (молодой возраст)		мПГПТ (старшая возрастная группа)		p-value $ТКФ_2$	p_0-value
	Снижение МПК ≤–2,0 SD по Z-критерию		Снижение МПК ≤–2,5 SD по T-критерию			
	N	n (%)	N	n (%)		
FN	29	14 (48%)	11	1 (9%)	0,030	0,010
TH	23	6 (26%)	10	1 (10%)	0,397	0,050
LS	33	14 (21%)	14	3 (21%)	0,204	0,030
R33%	18	8 (44%)	13	11 (85%)	0,129	0,020
RT	18	6 (33%)	10	6 (60%)	0,243	0,040

Примечание: сравнение показателей с использованием точного двустороннего критерия Фишера — $ТФК_2$.

в 55% (47/86); в дистальной трети лучевой кости — в 36% (31/86) и лучевой кости в целом —33% (28/86).

Наибольшая частота снижения МПК в старшей возрастной группе отмечена в дистальной трети лучевой кости и лучевой кости в целом (87 и 60% соответственно), что указывает на преимущественное поражение именно кортикального слоя. В молодой группе (женщины до менопаузы и мужчины моложе 50 лет) снижение МПК ≤-2,0 SD по Z-критерию в лучевой кости отмечалось менее чем в 33 и 44% случаев соответственно. По сравнению со старшей возрастной группой, у более молодых пациентов была выявлена статистическая тенденция к более низкой частоте снижения МПК в шейке бедренной кости (p=0,030) (см. табл. 3). Низкоэнергетические переломы отмечены в трех случаях (5%), причем только в группе пациентов молодого возраста (N=66).

Для исключения возраст-ассоциированного влияния на состояние костной ткани, являющееся значимым ограничением при сравнении групп, последующая оценка результатов денситометрии проводилась только у пациентов молодого возраста. В сформированных группах пациентов с мПГПТ и сПГПТ с включением женщин до менопаузы и мужчин до 50 лет также оценивалась рСКФ, являющаяся независимым фактором, влияющим на МПК. Согласно полученным результатам, возраст манифестации ПГПТ в группах пациентов молодого возраста составил 28 [19; 35] лет для мПГПТ и 42 [35; 47] года для сПГПТ (p<0,001, U-тест). рСКФ была выше в группе мПГПТ по сравнению с сПГПТ (p=<0,001). Снижение МПК относительно ожидаемых возрастных значений в шейке бедренной кости чаще отмечалось при мПГПТ (p=0,009) в сравнении со сПГПТ. По другим отделам статистически значимых различий между группами выявлено не было. Детализация результатов представлена в таблице 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлены результаты первого всероссийского многоцентрового исследования по анализу фенотипических особенностей и состояния костного метаболизма при мПГПТ с использованием онлайн-Регистра ПГПТ. Важным преимуществом в нашем исследовании является включение в группу мПГПТ только пациентов с подтвержденной мутацией в гене *MEN1*, что позволило исключить фенокопии заболевания.

Согласно литературным данным, мПГПТ в отличие от сПГПТ характеризуется более ранней манифестацией (20 лет против 55 лет), отсутствием половых различий в распространенности (1:1 против 1:3) и менее выраженными отклонениями в показателях кальциево-фосфорного обмена [6]. В проведенном нами исследовании пациенты с мПГПТ были моложе пациентов со спорадической формой заболевания (32 против 61 года; p≤0,001), что сопоставимо со средним возрастом манифестации мПГПТ в итальянском регистре и исследовании GENEM (39,5±13,3 года) [11, 12]. В японской популяции мПГПТ манифестировал значительно позже (46,8±13,1 года), однако в случае семейных форм возраст постановки диагноза составил 39,8±14,6 года [8], что может быть связано с более прицельным диспансерным наблюдением за данной категорией пациентов.

Таблица 4. Оценка МПК по Z-критерию в группах пациентов молодого возраста с мПГПТ и сПГПТ

	Параметр	мПГПТ молодой возраст		сПГПТ молодой возраст		p-value	p_0-value
		N	Me [Q1; Q3] или n (%)	N	Me [Q1; Q3] или n (%)		
1	Возраст при манифестации, лет	66	28 [19; 35]	1094	42 [35; 47]	**<0,001[1]**	0,004
2	рСКФ-EPI мл/мин/1,73 м^2	45	111 [95; 123]	744	94 [78; 106]	**<0,001[1]**	0,008
3	Z-критерий ≤-2,0 SD (FN)	29	14 (48%)	402	100 (25%)	**0,009[2]**	0,013
4	Z-критерий FN	29	-1,8 [-2,5; -1,0]	402	-1,1 [-1,9; -0,2]	0,019[1]	0,017
5	Z-критерий ≤-2,0 SD (TH)	23	6 (26%)	241	48 (20%)	0,587[2]	0,046
6	Z-критерий TH	23	-1,4 [-2,3; -0,6]	241	-0,8 [-1,7; 0,1]	0,055[1]	0,025
7	Z-критерий ≤-2,0 SD (LS)	33	14 (42%)	464	135 (29%)	0,241[2]	0,029
8	Z-критерий LS	33	-1,6 [-2,3; -0,6]	464	-1,2 [-2,2; -0,3]	0,390[1]	0,038
9	Z-критерий ≤-2,0SD (R33%)	18	8 (44%)	289	100 (35%)	0,449[2]	0,042
10	Z-критерий R33%	18	-1,8 [-2,3; -1,3]	289	-1,1 [-2,5; -0,1]	0,043[1]	0,021
11	Z-критерий ≤-2,0 SD (RT)	18	6 (33%)	231	67 (29%)	0,789[2]	0,050
12	Z-критерий RT	18	-1,7 [-2,6; 0,1]	231	-0,8 [-2,3; 0,1]	0,315[1]	0,033

Примечание: сравнение показателей с использованием критерия Манна-Уитни ([1]U-тест) и точного двустороннего критерия Фишера ([2]ТФК$_2$). Статистически значимые параметры выделены полужирным шрифтом (при p<p_0-value).

В общей выборке пациентов с ПГПТ и в когорте мПГПТ женский пол преобладал над мужским (1:12 и 1:2,7 соответственно), что соотносится с данными Итальянского регистра по изучению МЭН1 [10], включавшего 64% женщин (259/405) и 36% мужчин (146/405). Кроме того, доля мужчин в группах мПГПТ и сПГПТ различалась и составила 28 и 7% соответственно (p≤0,001). Равная половая распространенность мПГПТ была продемонстрирована только при анализе Испанского регистра — 55% (40/89) мужчин против 45% (49/89) женщин [7]. Преобладание женщин в изучаемой нами группе мПГПТ может быть связано с их бóльшей обращаемостью за медицинской помощью и настороженностью пациенток в отношении костных нарушений, что часто и служит поводом для первичного обращения к эндокринологу.

По результатам оценки кальций-фосфорного обмена, группы были сопоставимы по уровню ПТГ, фосфора и кальция суточной мочи. Данные по кальцию крови были противоречивы: для мПГПТ был характерен более высокий уровень общего кальция (p=0,019), а для сПГПТ — ионизированного кальция (p=0,010), при этом альбумин-скорректированный кальций не различался в обеих группах (p=0,382). Отсутствие различий между группами по альбумин-скорректированному кальцию может быть связано с недостаточной выборкой по данному параметру в группе мПГПТ (был доступен только в 13 случаев (11/86). Но в любом случае можно сделать вывод о том, что в изучаемой нами группе мПГПТ не отмечалось более «мягких» отклонений в параметрах кальций-фосфорного обмена по сравнению с сПГПТ, что расходится с результатами ряда зарубежных исследований [3, 4, 14]. Выявленные изменения могут быть особенностью манифестации мПГПТ в российской популяции, а также являться результатом отсутствия систематического скрининга патологии минерального обмена, в том числе в группах риска.

При оценке распространенности осложнений в когорте пациентов с мПГПТ изолированные костные нарушения (38%, 23/61) преобладали над почечными (16%, 14/86) и сочетанными осложнениями (13%, 10/76), что отличается от структуры ПГПТ-ассоциированных осложнений при мПГПТ по данным Итальянского регистра [12], где на первом месте по распространенности был нефролитиаз (25,9%, 36/139), а частота изолированной костной и сочетанной патологии не различалась (6,5%, 9/139). Однако в исследовании Lourenco D.M. и соавт. [15], в которое

были включены 36 пациентов с мПГПТ разных возрастов (17–73 года), различий в распространенности нефролитиаза (75%, 27/36) и частоте снижения МПК (77,8%, 28/36), определенного по Z-критерию <-2,0 SD для молодой и Т-критерию <-1,0 SD для старшей возрастной группы, выявлено не было.

Данные по сравнительному анализу распространенности ПГПТ-ассоциированных осложнений при мПГПТ и сПГПТ противоречивы, что, прежде всего, обусловлено малыми выборками и различным дизайном исследований. В ряде работ [3, 4, 14] отмечена более высокая частота нефролитиаза/нефрокальциноза в группе мПГПТ по сравнению с сПГПТ. Однако в исследовании Eller-Vainicher C. и соавт. [16] различий по частоте осложнений со стороны почек между группами не было выявлено (61,1% при мПГПТ против 53,6% при сПГПТ, p=0,615), что соотносится с полученными нами результатами: группы были сопоставимы по частоте изолированных костных нарушений (мПГПТ 38% против сПГПТ 27%; p=0,081) и патологии почек (мПГПТ 16% против сПГПТ 18%; p=0,086). Несмотря на то, что различия не достигли статистической значимости, можно отметить высокий процент поражения костной ткани в исследуемой группе мПГПТ (38%).

В отличие от ранее проведенных пилотных исследований [3, 4, 5, 14, 16, 17] сравнительный анализ костных нарушений между группами МЭН1-ассоциированного и спорадического ПГПТ в нашей работе проводился только для лиц молодого возраста, что позволило исключить возраст-ассоциированное влияние на костную ткань, а оценка МПК по Z-критерию была выполнена не только в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости, но и в лучевой кости. Несмотря на то, что в подгруппах молодого возраста пациенты с мПГПТ были моложе пациентов со сПГПТ (p=<0,001) и имели более высокую рСКФ (p=<0,001), для мПГПТ была характерна более высокая частота снижения МПК относительно возрастных значений в шейке бедренной кости (p=0,009). Полученные результаты свидетельствуют о том, что костный фенотип при мПГПТ значимо отличается от спорадической формы заболевания. На сегодняшний день опубликовано лишь нескольких пилотных исследований с различным дизайном, посвященных данной проблеме. Так, в работе Mathew U.E. и соавт. [3] было продемонстрировано, что пациенты с мПГПТ имели более низкие значения МПК по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника (p=0,007) и шейке бедренной кости (p=0,007) по сравнению со сПГПТ, что свидетельствовало о комбинированном поражении костной ткани при мПГПТ. При этом в работе Wang W. и соавт. [17], где сравнительный анализ костных нарушений между группами проводился с применением количественной компьютерной томографии, различий по поражению кортикального и трабекулярного компонента костной ткани выявлено не было. Интересно, что в исследовании Song A. и соавт. [4] более длительное течение мПГПТ по сравнению с сПГПТ (6 лет [3,0; 13,5] против 2 лет [0,4; 6,0]; p≤0,001) было ассоциировано с преимущественным снижением МПК в поясничном отделе позвоночника (p≤0,001) и более низкими показателями трабекулярного костного индекса (p≤0,001) в группе мПГПТ. Существенным ограничением при анализе вышеперечисленных работ является несопоставимость оцениваемых групп по клинико-лабораторному течению мПГПТ с результатами нашего исследования.

Ограничения исследования

Основные ограничения данного исследования были связаны с ретроспективной оценкой данных Регистра. Отдельно стоит отметить низкую доступность результатов денситометрического исследования на момент манифестации заболевания, а также возможность оценки МПК только по суррогатным критериям (Z и Т-критерий), а не по абсолютным значениям МПК. Также в анкету Регистра не входит информация о гормональной активности других компонентов синдрома МЭН1 и ассоциированной с ними терапии, что может влиять на состояние костной ткани.

Направления дальнейших исследований

В качестве направления для дальнейших исследований мы планируем проведение сравнительного анализа костных осложнений у молодых пациентов с мПГПТ и сПГПТ при исключении других гормонально-активных компонентов МЭН1 для выявления особенностей изолированного влияния мПГПТ на костную ткань. В качестве группы сравнения планируется включить пациентов со спорадической формой заболевания, сопоставимых по полу и возрасту, а также отсутствием мутации в гене *MEN1*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в РФ проведен анализ фенотипических особенностей состояния костной ткани при мПГПТ в российской популяции на основании данных Регистра. Полученные результаты свидетельствуют о более тяжелых костных нарушениях при мПГПТ по сравнению со спорадической формой заболевания. Клинико-лабораторный профиль пациентов с мПГПТ в российской популяции значимо отличается от данных мировой литературы: он характеризуется более выраженной гиперкальциемией по сравнению со сПГПТ, а также преобладанием симптомных форм. Полученные результаты обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований с целью разработки алгоритмов ведения пациентов с мПГПТ, что позволит своевременно и эффективно оказывать медицинскую помощь.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 года № 075-15- 2022-310.

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 и добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(4):207-224. doi: https://doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3
2. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1568-1577. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2014-3659
3. Mathew UE, Goyal A, Upadhyay AD, et al. Clinical profile and treatment outcomes among patients with sporadic and multiple endocrine neoplasia syndrome-related primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;99(5):449-458. doi: https://doi.org/10.1111/cen.14945
4. Song A, Chen R, Guan W, et al. Trabecular Bone Score as a More Sensitive Tool to Evaluate Bone Involvement in MEN1-related Primary Hyperparathyroidism [published correction appears in J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):e1688. doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgae186]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;109(1):135-142. doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgad460
5. Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and Mineral Metabolism Phenotypes in MEN1-Related and Sporadic Primary Hyperparathyroidism, before and after Parathyroidectomy. *Cells*. 2021;10(8):1895. doi :https://doi.org/10.3390/cells10081895
6. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230
7. Lamas C, Navarro E, Casterás A, et al. MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the Spanish Registry: clinical characterictics and surgical outcomes. *Endocr Connect*. 2019;8(10):1416-1424. doi: https://doi.org/10.1530/EC-19-0321
8. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):533-539. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04227.x
9. Marini F, Giusti F, Iantomasi T, Cioppi F, Brandi ML. Bone phenotypes in multiple endocrine neoplasia type 1: survey on the MEN1 Florentine database. *Endocr Connect*. 2022;11(5):e210456. doi: https://doi.org/10.1530/EC-21-0456
10. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017;58(2):349-359. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-017-1234-4
11. Goudet P, Cougard P, Vergès B, et al. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type I: surgical trends and results of a 256-patient series from Groupe D'etude des Néoplasies Endocriniennes Multiples Study Group. *World J Surg*. 2001;25(7):886-890. doi: https://doi.org/10.1007/s00268-001-0046-z
12. Marini F, Giusti F, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1: extensive analysis of a large database of Florentine patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):205. doi: https://doi.org/10.1186/s13023-018-0938-8
13. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации "Первичный гиперпаратиреоз". 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/88_4. Ссылка активна на 14.09.2024
14. Kong J, Wang O, Nie M, et al. Clinical and Genetic Analysis of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Primary Hyperparathyroidism in Chinese. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166634. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166634
15. Lourenço DM Jr, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2382-2391. doi: https://doi.org/10.1002/jbmr.125
16. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404-1410. doi: https://doi.org/10.1359/jbmr.090304
17. Wang W, Nie M, Jiang Y, et al. Impaired geometry, volumetric density, and microstructure of cortical and trabecular bone assessed by HR-pQCT in both sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):165-173. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-019-05186-1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*__Пылина Светлана Викторовна__ [__Svetlana V. Pylina__, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4920-2143; SPIN-код: 1570-9474; e-mail: pylina.svetlana@endocrincentr.ru

__Еремкина Анна Константиновна__, к.м.н. [__Anna K. Eremkina__, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6667-062X; SPIN-код: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru
__Ким Екатерина Игоревна__ [__Ekaterina I. Kim__, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7879-8495; SPIN-код: 1628-2139; e-mail: kim.ekaterina@endocrincentr.ru
__Елфимова Алина Ринатовна__ [__Alina R. Elfimova__]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6935-3187; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: ainetdinova.alina@endocrincentr.ru
__Горбачева Анна Максимовна__, к.м.н. [__Anna M. Gorbacheva__, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2669-9457; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru
__Мокрышева Наталья Георгиевна__, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [__Natalia G. Mokrysheva__, MD, PhD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9717-9742; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 17.09.2024. Рукопись одобрена: 08.11.2024. Received: 17.09.2024. Accepted: 08.11.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пылина С.В., Еремкина А.К., Ким Е.И., Елфимова А.Р., Горбачева А.М., Мокрышева Н.Г. Фенотипические особенности и состояние костного метаболизма при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе по данным Российского регистра // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №2. — С. 38-47. doi: https://doi.org/10.14341/ket12800

TO CITE THIS ARTICLE:

Pylina SV, Eremkina AK, Kim EI, Elfimova AR, Gorbacheva AM, Mokrysheva NG. Phenotypic Features and Bone Metabolism in MEN1-related Hyperparathyroidism According to the Russian Registry of Hyperparathyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(2):38-47. doi: https://doi.org/10.14341/ket12800

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ»

© В.А. Петеркова[1], О.Б. Безлепкина[1], Е.В. Нагаева[1], Т.Ю. Ширяева[1], О.А. Чикулаева[1], Т.А. Вадина[1], Е.В. Шрёдер[2], Е.Б. Башнина[3], Е.Ю. Беляшова[4], Н.В. Болотова[5], О.В. Васюкова[1], Г.А. Галкина[6], М.В. Дегтярев[1], А.В. Кияев[7], М.Б. Конюхова[2], А.А. Колодкина[1], И.Б. Кострова[8], О.А. Малиевский[9], В.Б. Митькина[2], Е.Е. Петряйкина[10], Л.Н. Самсонова[11], Г.Н. Светлова[1], Т.Е. Таранушенко[12], М.С. Шеремета[1], Е.А. Шестопалова[13], И.С. Чугунов[1]

[1]Национальный медицинский центр эндокринологии, Москва, Россия
[2]Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия
[3]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[4]Оренбургская областная клиническая больница №2, Оренбург, Россия
[5]Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия
[6]Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
[7]Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
[8]Детская республиканская больница им. Н.М. Кураева, Махачкала, Россия
[9]Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
[10]Российская детская клиническая больница, филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
[11]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
[12]Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясеневского, Красноярск, Россия
[13]Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Врожденный гипотиреоз (ВГ) у детей является актуальной проблемой детской эндокринологии, при котором раннее выявление заболевания и своевременный старт терапии предотвращает развитие умственной отсталости. Неонатальный скрининг на ВГ в РФ проводится с 1993 г. Обновленные в 2024 г. клинические рекомендации являются основным рабочим инструментом практикующего врача. В них кратко и структурированно изложены основные сведения о заболевании, об эпидемиологии и современной классификации врожденного гипотиреоза, методах диагностики и лечения, базирующихся на принципах доказательной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный гипотиреоз; клинические рекомендации; дисгенезия щитовидной железы; дисгормоногенез; неонатальный скрининг.

CLINICAL GUIDELINES “CONGENITAL HYPOTHYROIDISM”

© Valentina A. Peterkova[1], Olga B. Bezlepkina[1], Elena V. Nagaeva[1], Tatyana U. Shiryaeva[1], Olga A. Chikulaeva[1], Tatiana A. Vadina[1]*, Ekaterina V. Shreder[2], Elena B. Bashnina[3], Elena U. Belyashova[4], Nina V. Bolotova[5], Olga V. Vasukova[1], Galina A. Galkina[6], Mikhail V. Degtyarev[1], Aleksei V. Kiyaev[7], Marina B. Konuhova[2], Anna A. Kolodkina[1], Irina B. Kostrova[8], Oleg A. Malievsky[9], Valentina B. Mitkina[2], Elena E. Petryaykina[10], Lubov N. Samsonova[11], Galina N. Svetlova[1], Tatiana E. Taranushenko[12], Marina S. Sheremeta[1], Elena A. Shestopalova[13], Igor S. Chugunov[1]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]Morozovskaya Children’s Hospital, Moscow, Russia
[3]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia
[4]Orenburg Regional Clinical Hospital 2, Orenburg, Russia
[5]Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia
[6]Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russia
[7]Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
[8]N.M. Kuraev Children’s Republican Clinical Hospital, Makhachkala, Russia
[9]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
[10]Russian Children’s Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[11]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
[12]Medical University of Krasnoyarsk, Krasnoyarsk, Russia
[13]Medical Genetic Research Bochkov’s center, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 17.09.2024. Accepted: 19.09.2024.

Congenital hypothyroidism (CH) is an important issue of pediatric endocrinology. Early detection of this disease and timely initiation of treatment can prevent the development of severe mental retardation. Neonatal screening for CH in Russian Federation has been conducted since 1993. Updated in 2024 clinical guidelines are the main tool of a physicians. They briefly and structurally present main information about congenital hypothyroidism, its epidemiology and modern classification, methods of diagnosis and treatment, based on the principles of evidence-based medicine.

KEYWORDS: congenital hypothyroidism; guidelines; thyroid dysgenesis; dyshormonogenesis; neonatal screening.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ВГ — врожденный гипотиреоз
ГГС — гипоталамо-гипофизарная система
ГП — гипопитуитаризм
ИМТ — индекс массы тела
ЛГ — лютеинизирующий гормон
МРТ — магнитно-резонансная томография
ППР — преждевременное половое развитие
РФП — радиофармацевтический препарат
ТГ — тиреоглобулин
ТРГ — тиреотропин-рилизинг гормон
ТТГ — тиреотропный гормон
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЩЖ — щитовидная железа
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
SD — стандартное отклонение
SDS — коэффициент стандартного отклонения
T_3 — трийодтиронин
T_4 — тироксин
ЦНС — центральная нервная система
IQ — intelligence quotient (с англ. коэффициент интеллекта)
WISC — Wechsler Intelligence Scale for Children (шкала оценки IQ для детей)

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Гипотироксинемия — это недостаточность тиреоидных гормонов.

Неонатальный скрининг — это массовое обследование всех новорожденных детей на гипотиреоз с определением ТТГ в капиллярной крови, позволяющее выявить большинство случаев заболевания на доклиническом этапе и своевременно назначать заместительную терапию.

Дисгенезия щитовидной железы (ЩЖ) — это структурное нарушение щитовидной железы, связанное с дефектом эмбрионального развития тиреоидной ткани, проявляющееся аплазией, гемиагенезией, гипоплазией или эктопией (дистопией).

Дисгормоногенез — это нарушение выработки или транспорта тиреоидых гормонов, возникающее вследствие ферментативных дефектов (транспорта йода, пероксидазной системы, синтеза тиреоглобулина, дейодирования).

Первичный гипотиреоз — это клинический синдром, развивающийся вследствие недостаточной продукции тиреоидных гормонов по причине первичной патологии в самой ЩЖ.

Вторичный гипотиреоз — это клинический синдром, развивающийся вследствие недостаточной продукции ТТГ при отсутствии первичной патологии самой ЩЖ, приводящей к снижению ее функции.

Транзиторный гипотиреоз — это состояние временной гипотироксинемии, сопровождающееся повышением ТТГ.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний 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 [1].

1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

ВГ — гетерогенная по этиологии группа заболеваний, обусловленных патологией ЩЖ, гипоталамо-гипофизарной системы или периферического действия тиреоидных гормонов.

Гипотироксинемия приводит к развитию метаболических нарушений, снижению скорости окислительных процессов и активности ферментных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости и накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена. Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста, дифференцировки всех тканей и систем организма.

Больше других от недостатка тиреоидных гормонов у ребенка страдает центральная нервная система. Низкий уровень тиреоидных гормонов, особенно в первые месяцы жизни, приводит к задержке процессов миелинизации нервных волокон, снижению накопления липидов и гликопротеидов в нервной ткани, что в конечном итоге вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейронов проводящих путей мозга.

Необратимость повреждений ЦНС при врожденном гипотиреозе в условиях отсутствия лечения связана с особенностями роста и созревания головного мозга новорожденного.

В период максимально роста и активного нейрогенеза, который приходится на первые 6 месяцев жизни ребенка, мозг оказывается особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям, в том числе к недостатку тироксина. Поэтому тиреоидная недостаточность в критическом периоде наиболее быстрого развития ЦНС задерживает ее созревание, приводя к необратимой умственной отсталости [2, 3, 4, 5, 6].

1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Частота врожденного первичного гипотиреоза колеблется от 1:3000–4000 новорожденных в Европе и Северной Америке, до 1:6000–7000 новорожденных в Японии. У лиц негроидной расы заболевание встречается достаточно редко (примерно 1:30 000), а у латиноамериканцев, напротив, часто (1:2000). У девочек заболевание встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков. Распространенность ВГ в Российской Федерации, по результатам неонатального скрининга, составляет 1 случай на 3600 новорожденных (1997–2015) [7–9].

1.4. ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ) ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

- **E03.0 Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом**. Зоб (нетоксический) врожденный паренхиматозный.
- **E 03.1 Врожденный гипотиреоз без зоба.** Аплазия щитовидной железы (с микседемой). Врожденная атрофия щитовидной железы.
- **E 07.1 Дисгормональный зоб. Семейный дисгормональный зоб. Синдром Пендреда.**
- **E 07.8 Другие уточненные болезни щитовидной железы.** Дефект тироксинсвязывающего глобулина. Кровоизлияние в щитовидную железу. Инфаркт щитовидной железы. Синдром нарушения эутиреоза.

МКБ-11: 5A00.0
ORPHAcode: ORPHA: 442

1.5. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Приводим объединенную классификацию ВГ, в основу которой положены уровень поражения, степень тяжести и степень компенсации заболевания [10].

I. По этиологии.

1. Первичный гипотиреоз.

А. Дисгенезия щитовидной железы.

- агенезия (аплазия);
- гипоплазия;
- дистопия (эктопия);
- гемиагенезия;
- дисгенезия щитовидной железы, ассоциированная с мутациями генов *NKX2-1, FOXE1, PAX-8, JAG1* и др.

Б. Дисгормоногенез.

- дефект транспорта йода (мутации генов *SLC5A5, SLC26A4*);
- дефект пероксидазной системы (мутации генов *DUOX2, DUOXA2, TPO)*;
- дефект синтеза тиреоглобулина (мутации гена *TG*);
- дефект дейодирования (мутации гена *IYD*).

2. Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный гипотиреоз).

- Гипотиреоз, вызванный недостаточностью факторов транскрипции, вовлеченных в процессы развития или функционирования гипофиза (мутации генов *HESX1, LH3, LH4, Pit1, PROP1)*.
- Изолированная недостаточность ТТГ (мутации гена, кодирующего α-субъединицу ТТГ).
- Недостаточность ТРГ (изолированная, синдром повреждения гипофизарной ножки, повреждение гипоталамуса).
- Резистентность к ТРГ (мутации гена рецептора ТРГ).

3. Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам.

- Резистентность к тиреоидным гормонам (мутации генов *THRA u THRB*).
- Нарушение транспорта тиреоидных гормонов (мутации гена *MCT8)*.
- Дефект гена рецептора ТТГ (мутации гена *TSHR*).
- Псевдогипопаратиреоз типа 1а (мутации гена *GNAS*).

4. Синдромальные формы гипотиреоза.

- Синдром Пендреда (гипотиреоз, глухота, зоб) — мутации гена *SLC26A4*.
- Синдром Бамфорда-Лазаруса (гипотиреоз, расщелина мягкого нёба, волосы с острыми прядями) — мутации гена *FOXE1 (TTF2)*.
- Синдром Кохера-Дебре-Семиланжа (мышечная псевдогипертрофия, гипотиреоз).
- Эктодермальная дисплазия, гипогидроз, гипотиреоз, цилиарная дискинезия;
- Хореоатетоз, гипотиреоз, респираторный дистресс-синдром- мутации гена *NKX2-1 (TTF1)*.
- Ожирение, колит, гипотиреоз, гипертрофия миокарда, задержка психического развития.
- Неонатальный сахарный диабет, врожденный гипотиреоз, врожденная глаукома, фибром печени – мутации гена *GLIS3*.

5. Транзиторный гипотиреоз.

- Прием матерью антитиреодных препаратов.
- Трансплацентарный перенос блокирующих антител к рецептору ТТГ.
- Дефицит или избыток йода у матери или новорожденного.
- Гомозиготные / компаунд гетерозиготные мутации гена *DUOX2*.
- Гетерозиготные мутации гена *DUOXA2*;
- Врожденная гемангиома или гемангиоэндотелиома печени.

Частота встречаемости различных форм и возможных молекулярно-генетических дефектов представлена в приложении.

II. По степени тяжести.

- **латентный (субклинический)** — повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне свободного T_4.
- **манифестный** — гиперсекреция ТТГ при сниженном уровне свободного T_4, наличие клинических проявлений.
- **осложненный,** при котором может быть кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза.

III. По степени компенсации.

- Компенсированный.
- Декомпенсированный.

Осложненный гипотиреоз (как правило, не распознанные вовремя, запущенные случаи заболевания) без

своевременно назначенной и правильно подобранной заместительной медикаментозной терапии может привести к развитию гипотиреоидной (микседематозной) комы.

В подавляющем большинстве случаев (85–90%) имеет место первичный врожденный гипотиреоз. Среди первичного гипотиреоза 85% случаев являются спорадическими, большинство из них обусловлено дисгенезией (эмбриопатией) ЩЖ. По данным различных авторов, агенезия ЩЖ встречается в 22–42% случаев, в 35–42% ткань железы эктопирована, в 24–36% имеет место гипоплазия ЩЖ [11–13].

Гораздо реже (5–10%) встречаются вторичный или третичный врожденный гипотиреоз, проявляющиеся изолированным дефицитом ТТГ или гипопитуитаризмом [14].

Особой формой ВГ является транзиторный гипотиреоз новорожденных. Эта форма заболевания чаще всего наблюдается в регионах, эндемичных по недостатку йода. Транзиторный гипотиреоз может возникнуть и в результате незрелости системы органификации йода, особенно у недоношенных, незрелых новорожденных. К развитию транзиторного гипотиреоза у новорожденного может приводить прием матерью во время беременности тиреостатических и других препаратов, нарушающих синтез тиреоидных гормонов щитовидной железой плода. Описана трансплацентарная передача материнских блокирующих антител к рецептору ТТГ [2].

В связи с развитием методов молекулярно-генетического анализа взгляды на этиологию врожденного гипотиреоза в последние годы во многом изменились. На сегодняшний день идентифицирован ряд генов, мутации которых приводят к нарушениям закладки, миграции, дифференцировки ЩЖ, дефектам синтеза тиреоидных гормонов, нарушениям гипоталамо-гипофизарной оси. Отсутствие специфических симптомов, характерных для определенного генетического дефекта, не позволяет проводить изолированную диагностику одного гена для идентификации мутации. Наиболее широко изучены варианты дисгенезии ЩЖ, однако показано, что нарушение закладки этого жизненно важного органа ассоциировано с мутациями генов только в 2% случаев, в остальных случаях причина остается неизвестной. В структуре наследственных форм заболевания преобладающими причинами развития ВГ являются дефекты генов дисгормоногенеза, о чем свидетельствуют результаты молекулярно-генетических анализов (подробная информация о дефектах генов, приводящих к врожденному гипотиреозу, представлена в приложении [15–19].

1.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.6.1. Клинические проявления гипотиреоза.

Клинические проявления первичного гипотиреоза в отсутствие заместительной терапии описываются следующими основными синдромами [1, 2, 20, 21].

1.6.1.1. Обменно-гипотермический синдром:

- постоянное чувство зябкости;
- пониженная температура тела;
- умеренное увеличение массы тела (вследствие уменьшения липолиза и задержки воды).

1.6.1.2. Трофические нарушения кожи и ее придатков.

Развитие этого синдрома связано с нарушением обмена гликозаминогликанов в условиях дефицита тиреоидных гормонов, следствием чего является повышение гидрофильности тканей.

Характерны:

- микседематозный плотный отек лица и конечностей;
- большие губы и язык с отпечатками зубов по латеральным краям;
- «старообразное лицо» с огрубевшими чертами;
- толстая, сухая, холодная, бледная кожа с желтоватым оттенком, не собираемая в складки; шелушение на локтях;
- медленно растущие тусклые, ломкие волосы, усиленное их выпадение на голове, бровях, конечностях вплоть до развития тотальной алопеции;
- тонкие ногти с продольной или поперечной исчерченностью.

1.6.1.3. Поражение нервной системы и органов чувств.

Развитие этого синдрома связано с угнетением высшей нервной деятельности и безусловных рефлексов в условиях недостатка тиреоидных гормонов.

Характерны:

- заторможенность;
- сонливость;
- снижение памяти;
- гипомимия.

К симптомам поражения периферической нервной системы относятся:

- парестезии;
- замедление сухожильных рефлексов.

Дисфункция органов чувств:

- снижение слуха (отек слуховых труб и среднего уха);
- нарушение обоняния (из-за набухания слизистой оболочки носа);
- затруднение носового дыхания;
- понижение тембра и огрубение голоса (вследствие отека и утолщения голосовых связок).

1.6.1.4. Поражение сердечно-сосудистой системы.

Изменения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе связаны с уменьшением влияния на сердце тиреоидных гормонов и катехоламинов, а также с развитием дистрофических изменений в миокарде.

Характерны:

- брадикардия;
- глухость тонов сердца;
- пониженное артериальное давление;
- снижение пульсового давления.

На ЭКГ:

- синусовая брадикардия;
- снижение вольтажа зубцов;
- депрессия сегмента ST;
- снижение, двухфазность или инверсия зубца Т.

Аритмии при гипотиреозе встречаются очень редко, однако могут появляться на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами.

На Эхо-КГ:
- снижение систолической и диастолической функции ЛЖ;
- уменьшение сократительной активности миокарда (фракции выброса);
- уменьшение сердечного выброса;
- уменьшение ударного объема.

1.6.1.5. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Характерны:
- запоры;
- дискинезия желчевыводящих путей;
- снижение аппетита.

1.6.1.6. Нарушения кроветворения (анемический синдром).

Одним из характерных проявлений гипотиреоза следует считать нарушения кроветворения.

Наблюдаются:
- железодефицитная анемия;
- B_{12}-дефицитная анемия (редко).

Характерны нарушения функции тромбоцитов:
- снижение их адгезивно-агрегационной способности;
- нормальное количество тромбоцитов.

1.6.1.7. Нарушение работы почек:
- снижение почечного кровотока (часто);
- снижение скорости клубочковой фильтрации;
- появление небольшой протеинурии (возможно).

1.6.1.8. Дисфункция репродуктивной системы.

При длительно декомпенсированном гипотиреозе отмечается задержка полового созревания.

У девочек:
- возможны нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи или аменореи;
- ановуляторные циклы.

В большинстве случаев эти нарушения сочетаются с галактореей и обусловлены повышенным уровнем пролактина (синдром гиперпролактинемического гипогонадизма, или синдром персистирующей галактореи-аменореи). Наличие этого синдрома у больных с первичным гипотиреозом известно как синдром Ван-Вика-Хеннеса-Росса. Гиперпролактинемия приводит к нарушениям цикличности выброса ЛГ и рецепции гонадотропинов в гонадах. Длительно существующая гиперпролактинемия способствует развитию вторичного поликистоза яичников.

Синдром Ван-Вика-Громбаха (J. Van Wyk и M. Grubach) — вариант преждевременного полового созревания (ППР) у детей с первичным декомпенсированным гипотиреозом [1, 2].

У девочек признаками ППР являются:
- увеличение молочных желез, иногда с лактореей, и менархе;
- высокие уровни ТТГ и пролактина;
- умеренно повышенные концентрации ЛГ и ФСГ;
- УЗ-признаки кистозно-измененных яичников.

У мальчиков данный синдром характеризуется:
- макроорхизмом при отсутствии или слабой выраженности симптомов андрогенизации;
- значительно повышенными концентрациями ТТГ, пролактина и гонадотропных гормонов;
- допубертатным уровнем тестостерона (как правило) [1, 2].

1.6.1.9. Поражение костно-мышечной системы.

Резкое (в 2–3 раза) замедление процессов костного ремоделирования:
- угнетение костной резорбции;
- угнетение костного образования;
- задержка дифференцировки костной ткани.

При гипотиреозе могут развиваться миопатии, как с гипертрофией мышц, так и с их атрофией.

1.6.2. Особенности течения врожденного первичного гипотиреоза в различном возрасте.

Клинические проявления и течение гипотиреоза существенно различаются у лиц разного возраста [1, 2, 20, 21]. В детском возрасте они зависят от периода манифестации заболевания, длительности синдрома гипотиреоза и сроков начала заместительной терапии. На первом месяце жизни ребенка, когда ранняя диагностика крайне важна, типичная клиническая картина ВГ наблюдается всего в 10–15% случаев.

1.6.2.1. Симптоматика первичного ВГ у новорожденных и грудных детей.

ВГ у новорожденных проявляется следующими симптомами:
- отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
- низкий, грубый голос при плаче, крике;
- позднее отхождение мекония;
- позднее отпадение пупочного канатика,
- плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянувшаяся желтуха.

Дети зачастую рождаются от переношенной беременности (более 40 недель) с большой массой тела при рождении (более 3500 г).

1.6.2.2. Клиническая картина первичного ВГ у детей раннего возраста.

У детей более старшего возраста (*после 5–6 месяцев*) клинические проявления гипотиреоза схожи с проявлениями у взрослых. Помимо этого, при отсутствии лечения у детей с ВГ на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического, а затем и полового развития.

Отстает развитие моторики:
- дети вялы, часами могут лежать спокойно, не проявляя беспокойства при голоде;
- не интересуются игрушками;
- поздно начинают сидеть, ходить.

Кожные покровы:
- сухие, желтоватые, шелушатся из-за пониженной секреции потовых и сальных желез, имеют «мраморный» рисунок, холодные на ощупь;

- волосы ломкие сухие, без блеска, усиленно выпадают. Характерна себорея волосистой части головы, лба, век;
- ногти ломкие, с трещинами;
- отмечается медленный рост волос и ногтей.

Характерен комплекс респираторных симптомов:

- затрудненное носовое дыхание;
- стридор;
- цианоз носогубного треугольника;
- низкий, грубый голос;
- частые простудные заболевания.

Выражены:

- адинамия;
- гипотония мышц: выпуклый живот с пупочной грыжей, расхождение прямых мышц живота;
- осанка с поясничным лордозом, выступающими ягодицами и полусогнутыми коленями;
- частые запоры, метеоризм.

Характерны:

- постнатальное отставание в росте;
- прогрессирующее замедление скорости роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте >1 года)) для соответствующего хронологического возраста и пола;
- выраженная низкорослость (рост ниже 3-го перцентиля или ниже 2 стандартных отклонений (<-2,0 SDS) от средней в популяции для соответствующего хронологического возраста и пола);
- пропорции тела близки к хондродистрофическим (коэффициент «верхний/нижний сегмент» больше нормальных значений).

Характерны:

- недоразвитие костей лицевого скелета при удовлетворительном росте костей черепа;
- широкая запавшая переносица;
- гипертелоризм;
- позднее закрытие большого и малого родничков;
- позднее прорезывание зубов и их запоздалая смена.

Характерны:

- приглушенные тоны сердца;
- брадикардия;
- функциональный шум;
- расширенные границы сердца;
- пониженное артериальное и пульсовое давление;
- задержка полового созревания [1].

1.6.3. Транзиторный гипотиреоз новорожденных.

Транзиторный гипотиреоз новорожденных — состояние временной (преходящей) гипотироксинемии, сопровождающееся повышением уровня ТТГ в крови. Транзиторное повышение уровня ТТГ в большинстве случаев связано с функциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы в постнатальном периоде.

Данное состояние чаще всего встречается в следующих случаях:

- у новорожденных, чьи матери во время беременности находились в состоянии дефицита или избытка йода;
- у новорожденных с низкой массой тела при рождении (<1500 г) и недоношенных детей (гестационный возраст <37 недель);
- у детей с внутриутробной (и постнатальной) гипотрофией;
- у детей, рожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (возможная трансплацентарная передача антител, блокирующих рецептор к ТТГ);
- у детей, матери которых получали во время беременности большие дозы антитиреоидных препаратов по поводу болезни Грейвса. У таких детей, как правило, при рождении имеется зоб, по мере выведения лекарственных препаратов из крови ребенка наблюдается тенденция к его уменьшению;
- у детей с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями.

На этапе первичного скрининга практически невозможно различить врожденный и транзиторный гипотиреоз. Разграничение этих состояний необходимо проводить на II этапе скрининга, то есть в поликлинических условиях, при повторном определении концентраций ТТГ и свободного T_4 в сыворотке на фоне отмены заместительной терапии.

Дефицит йода у матери — самая частая причина гипотиреоза у новорожденных в районах, где встречается эндемический зоб, обусловленный недостатком йода в воде и пище [2].

Предикторы транзиторного гипотиреоза:

- исходно нормальный уровень свободного T_4;
- ТТГ капиллярной крови менее 30 мЕд/л на этапе скрининга;
- низкая доза левотироксина натрия в течение первого года жизни [22].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 2).

1.6.4. Вторичный гипотиреоз.

Вторичный гипотиреоз чаще всего является следствием гипопитуитаризма (ГП), поэтому наличие других типичных симптомов ГП (пороки развития головного мозга и черепа; гипогликемии; микропения, крипторхизм у мальчиков) позволяет заподозрить правильный диагноз. Вторичный гипотиреоз, обусловленный нарушением функции аденогипофиза или гипоталамуса (мутации генов *Pit-1, PROP-1*), сопровождается дефицитом не только ТТГ, но и других тропных гормонов. Врожденный изолированный дефицит ТТГ — крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого являются мутации гена *TSH α-* и *β*-субъединиц [23–28].

По сравнению с первичным, вторичный гипотиреоз характеризуется более стертой и мягкой клинической картиной.

При вторичном гипотиреозе концентрации общего и свободного T_4 снижены, а уровень ТТГ может быть умеренно повышенным, нормальным или сниженным.

Транзиторный вторичный гипотиреоз чаще выявляют у недоношенных и маловесных новорожденных. Он может быть обусловлен незрелостью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы или гипопитуитаризмом.

Отличить истинный вторичный гипотиреоз от транзиторного вторичного гипотиреоза очень сложно. Снижение уровней T_4 и T_3 у недоношенных новорожденных отражает их адаптацию к стрессу

и не является показанием для заместительной терапии тиреоидными гормонами. К первому–второму месяцу жизни уровни T_4 и T_3 в сыворотке постепенно увеличиваются и достигают нормальных значений, характерных для доношенных детей того же возраста. Истинные нарушения функции ЩЖ у таких детей можно выявить после нормализации их веса и развития [27, 28].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Российской Федерации неонатальный скрининг проводится только на врожденный первичный гипотиреоз.

Критерии установления диагноза врожденного первичного гипотиреоза:

- уровень ТТГ выше нормы

- **Рекомендуется** обследовать всех новорожденных для своевременной диагностики заболевания по результатам неонатального скрининга на ВГ и/или определения ТТГ, свободного T_4 сыворотки [1, 2, 20, 21, 29–36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

- **Рекомендуется** определение ТТГ в пятне цельной крови доношенным новорожденным для выявления ВГ через 24–48 часов после рождения, недоношенным — на 7 сутки жизни [1, 2, 20, 21, 29–36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Основная цель скрининга на ВГ — максимально раннее выявление всех новорожденных с повышенным уровнем ТТГ в крови. Дети с аномально высоким уровнем ТТГ требуют в дальнейшем углубленного обследования для правильной диагностики заболевания [1, 20, 21, 29–35].

Комментарии. Скрининг позволяет поставить диагноз в первые дни жизни ребенка до появления развернутой клинической картины заболевания и, таким образом, избежать тяжелых последствий заболевания, в первую очередь задержки умственного и физического развития ребенка. В связи с достаточно высокой встречаемостью гипотиреоза, незначительной выраженностью его клинических проявлений в первые дни и недели жизни, а также серьезными последствиями поздней диагностики, с середины 70-х гг. во многих развитых странах мира была внедрена государственная система неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз. Несмотря на существенные затраты, программа неонатального скрининга является экономический эффективной. Неонатальный скрининг на ВГ — это массовое обследование всех новорожденных детей на гипотиреоз с определением ТТГ в капиллярной крови, позволяющее выявить большинство случаев заболевания на доклиническом этапе и своевременно начать заместительную терапию.

- **Рекомендуется** обследование и дальнейшее наблюдения детей с ВГ для подтверждения диагноза в три этапа (схема неонатального скрининга приведена в приложении Б) [1, 2, 20, 36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии.

- I этап — родильный дом, стационар, детская поликлиника.
- II этап — медико-генетическая консультация (центр).
- III этап — детская поликлиника или медико-генетическая консультация (центр).

I этап (преаналитический этап) — родильный дом, стационар, детская поликлиника.

У всех доношенных новорожденных анализ крови на скрининг (капиллярная кровь из пятки) берут не позднее вторых суток жизни, у недоношенных детей — на 7 день жизни; капли (в количестве 6–8 капель) наносятся на специальную пористую фильтровальную бумагу (фильтр-бланк).

Все образцы крови отсылают в специализированную медико-генетическую лабораторию ежедневно или 1 раз в 2 дня.

II этап (аналитический) — детская поликлиника или медико-генетическая консультация (центр).

В лаборатории проводят определение концентрации ТТГ в сухих пятнах крови.

Для диагностики ВГ применяется массовое определение ТТГ в капиллярной крови (например, АвтоДелфия Нео-тиреотропный гормон, набор Perkin Elmer, метод иммунофлюоресцентного анализа). Пороговые значения ТТГ определяются наборами применяемых тест систем в каждой лаборатории. Анализ выполняется в течение 72 часов после поступления тест-бланка в лабораторию.

1. ТТГ капиллярной крови менее 9 мЕд/л у доношенного ребенка в возрасте *4–14 суток жизни* и менее 11 мЕд/л в возрасте *до 3 суток жизни* считается нормой.
2. ТТГ капиллярной крови выше 9 мЕд/л у доношенного ребенка в возрасте *4–14 суток жизни* и выше 11 мЕд/л в возрасте *до 3 суток жизни* требует повторного определения ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата проводят срочное уведомление ЛПУ для повторного забора крови (ретест) и доставки образца в лабораторию неонатального скрининга для определения уровня ТТГ.
3. ТТГ капиллярной крови от 9,0 (у доношенного ребенка в возрасте *4–14 суток жизни*) — 11 мЕд/л (у доношенного ребенка в возрасте *до 3 суток жизни*) до 40,0 мЕд/л: в лаборатории повторно определяют ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата проводят срочное уведомление поликлиники и забор венозной крови для определения ТТГ и свободного T_4 **в сыворотке или ретестирование (повторный забор капиллярной крови)**.

Интерпретация результатов **ретестирования** в капиллярной крови:

- **ТТГ капиллярной крови менее 11 мЕд/л (для ребенка *до 3 суток жизни*), менее 9 мЕд/л (*от 4 до 14 суток жизни*) и менее 5 мЕд/л (*старше 14 суток жизни*)** — ребенок здоров;
- **ТТГ капиллярной крови более 11 мЕд/л (для ребенка *до 3 суток жизни*), более 9 мЕд/л**

(***от 4 до 14 суток жизни***) **и более 5 мЕд/л (для детей *старше 14 дней*)** — уточняющая диагностика.

Интерпретация результатов исследования венозной крови **(уточняющая диагностика):**

- ТТГ в сыворотке **менее 6 мЕд/л**, свободный T_4 в пределах нормальных значений: ребенок здоров;
- ТТГ в сыворотке **от 6 до 20 мЕд/л** при нормальном уровне свободного T_4 для соответствующего возраста у ребенка старше 3 недель (21 дня):
  а) проведение диагностических исследований с целью визуализации ЩЖ или
  б) обсуждение с семьей двух возможных вариантов ведения ребенка:
    1) немедленное начало терапии левотироксином натрия с последующим ретестированием тиреоидной функции (определение ТТГ и свободного T_4 в сыворотке) в более старшем возрасте на фоне отмены лечения или
    2) воздержание от терапии до получения результатов повторного определения ТТГ и свободного T_4 в сыворотке, которое должно быть проведено через 2 недели.
- ТТГ в сыворотке **менее 20 мЕд/л**, свободный Т4 **ниже нормальных значений** по возрасту (менее 10 пмоль/л): лечение левотироксином натрия начинается незамедлительно;
- ТТГ в сыворотке **выше 20 мЕд/л**, даже при нормальных значениях свободного Т4 незамедлительно назначается терапия левотироксином натрия.

4. ТТГ капиллярной крови **более 40,0 мЕд/л:** в лаборатории повторно определяют ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата — проводят срочное уведомление поликлиники и забор венозной крови для определения ТТГ и свободного T_4 в сыворотке. **Не дожидаясь результатов, назначается заместительная терапия левотироксином натрия**, при невозможности получения результатов в день забора крови. Если полученные результаты окажутся в пределах нормальных значений, терапия будет отменена [1, 2, 20].

III этап — детская поликлиника / медико-генетическая консультация (центр)

На этом этапе за детьми с ВГ, выявленным по результатам неонатального скрининга, ведется динамическое наблюдение врачом-детским эндокринологом [1, 2, 20, 36].

2.1. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

2.1.1. Период новорожденности.

Жалобы на:

- отечность лица;
- большой язык;
- низкий голос при плаче и крике;
- затянувшуюся желтуху;
- позднее отпадение пупочного канатика;
- плохую эпителизацию пупочной ранки.

В анамнезе — переношенная беременность, большая масса тела при рождении.

2.1.2. 1-й год жизни.

Жалобы на:

- вялость;
- адинамию;
- отсутствие беспокойства при мокрой пеленке и голоде;
- отсутствие интереса к игрушкам;
- задержку моторного развития: дети поздно начинают сидеть, ходить;
- запоры;
- сухость и шелушение кожных покровов;
- медленный рост волос и ногтей.

2.1.3. Дошкольный и младший школьный возраст.

Жалобы на:

- сухость и шелушение кожных покровов;
- «мраморный» рисунок кожи;
- гипотермию;
- сухость, ломкость и усиленное выпадение волос;
- медленный рост волос и ногтей;
- запоры;
- отставание в психомоторном развитии;
- задержку роста.

2.1.4. Старший возраст.

Жалобы на:

- См. 2.1.3.
- задержку полового развития [1, 2, 10, 20].

2.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.

ВГ у новорожденных проявляется следующими симптомами:

- большая масса тела при рождении (>3500 г);
- отечность лица, губ, век, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
- низкий, грубый голос при плаче и крике;
- позднее отхождение мекония;
- позднее отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянувшаяся желтуха.

Комментарии. Для диагностики ВГ у новорожденных педиатрам, неонатологам и эндокринологам шкала Апгар помогает заподозрить заболевание в ранние сроки. При сумме баллов более 5 следует заподозрить врожденный гипотиреоз (Приложение А3, таблица 4) [1].

Позднее, в возрасте 3–4 месяцев, появляются следующие симптомы:

- сниженный аппетит, затруднения при глотании;
- плохая прибавка массы тела;
- метеоризм, запоры;
- сухость, бледность, шелушение кожных покровов;
- гипотермия (холодные кисти, стопы);
- ломкие, сухие, тусклые волосы;
- мышечная гипотония.

У детей более старшего возраста (*после 5–6 месяцев*) клинические проявления гипотиреоза схожи с проявлениями у взрослых.

При отсутствии лечения у детей с ВГ на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического, а затем и полового развития.

Для детей с гипотиреозом характерны постнатальное отставание в росте, прогрессирующее замедление скорости роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте >1 года) скорости для соответствующего хронологического возраста и пола), выраженная низкорослость (рост ниже 3-го перцентиля или ниже 2 стандартных отклонений (<–2,0 SDS) от средней в популяции для соответствующего хронологического возраста и пола). Пропорции тела у детей с гипотиреозом приближаются к хондродистрофическим (коэффициент «верхний/нижний сегмент» больше нормальных значений). При значительном отставании костного созревания, оценивая пропорциональность телосложения, необходимо ориентироваться на костный возраст ребенка.

Для детей с ВГ характерны недоразвитие костей лицевого скелета при удовлетворительном росте костей черепа, широкая запавшая переносица, гипертелоризм, позднее закрытие большого и малого родничков, позднее прорезывание зубов и их запоздалая смена.

Отмечается задержка полового созревания.

Комментарии. Осмотр, измерение роста, веса, пропорций тела позволяет заподозрить заболевание [1].

2.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.3.1. Гормональные исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВГ:
  - исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и исследование уровня свободного тироксина (СТ4) в крови всем пациентам с ВГ для оценки адекватности принимаемой дозы левотироксина натрия через 2 недели и 1,5 месяца после начала лечения;
  - исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и исследование уровня свободного тироксина (СТ4) в крови всем пациентам с ВГ для оценки адекватности принимаемой дозы левотироксина натрия на первом году жизни не реже 1 раза в 2–3 мес.;
  - исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и исследование уровня свободного тироксина (СТ4) в крови всем пациентам с ВГ для оценки адекватности принимаемой дозы левотироксина натрия после первого года жизни не реже 2 раз в год;
  - исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и исследование уровня свободного тироксина (СТ4) в крови всем пациентам с ВГ для оценки адекватности принимаемой дозы левотироксина натрия через 2 месяца после каждого изменения дозировки [1, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии. У новорожденных с компенсированным первичным гипотиреозом на фоне нормальной концентрации свободного T_4 уровень ТТГ может оставаться повышенным вследствие незрелости гипоталамо-гипофизарной оси.

В случае транзиторного первичного гипотиреоза функция ЩЖ нормализуется через несколько недель или месяцев после рождения, что выявляется при повторных исследованиях ТТГ и свободного T_4.

При вторичном гипотиреозе концентрация свободного T_4 снижена, а уровень ТТГ обычно нормальный, но может быть несколько повышенным или сниженным.

2.3.2. Дополнительные гормональные исследования.

- **Рекомендуется** исследование уровня тиреоглобулина в крови пациентам с ВГ и отсутствием щитовидной железы в типичном месте для выявления эктопированной тиреоидной ткани [1, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Концентрация ТГ значительно снижена при аплазии ЩЖ, нормальная или умеренно снижена при ее эктопическом расположении и повышена при нарушениях синтеза T_4 и T_3 (за исключением нарушения синтеза ТГ). Определение ТГ в большинстве случаев не позволяет точно установить причину гипотиреоза, так как уровень ТГ лишь приблизительно соответствует массе функционирующей ткани ЩЖ.

2.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.4.1. Электрокардиография

- **Рекомендуется** регистрация электрокардиограммы пациентам с ВГ для контроля терапии [1, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Данное исследование выявляет: синусовую брадикардию; удлинение систолы; уменьшение амплитуды комплексов QRS; замедление внутрипредсердной, предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости.

2.4.2. Рентгенография кистей рук, лучезапястного и коленного суставов

- **Рекомендуется** выполнение рентгенографии кисти, рентгенографии лучезапястного сустава и рентгенографии коленного сустава пациентам с ВГ для определения костного возраста [1, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Проведение рентгенографии кистей с лучезапястными суставами (определение костного возраста) выявляет задержку появления ядер окостенения и их асимметрию; нарушение последовательности созревания.

Проведение рентгенографии коленных суставов и стоп выявляет задержку костного созревания (доминирующий способ определения задержки костного созревания у новорожденных и детей младшего возраста в США и странах ЕС). Исследование выявляет отсутствие

центров оссификации (эпифизарный дисгенез) дистальных отделов бедренных костей, проксимальных концов большеберцовых костей и кубовидных костей.

Определение костного возраста используется не только для диагностики, но и для оценки адекватности проводимой терапии ВГ. Рентгенография коленных суставов и стоп помогает установить продолжительность внутриутробного гипотиреоза. Рентгенография кистей позволяет установить длительность постнатального гипотиреоза.

2.4.3. Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез.

- **Рекомендовано** ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез пациентам с ВГ для определения наличия/отсутствия ткани щитовидной железы, определения размеров и выявления узловых образований при врожденном зобе [1, 2, 13, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Для диагностики эктопии ЩЖ результаты УЗИ малоинформативны. Информативность УЗИ при ВГ повышают использование цветового и энергетического допплеровского картирования и оценка мест возможной эктопии [13, 37]. Если по данным УЗИ щитовидная железа имеет типичную локализацию, то ВГ может быть обусловлен либо дефектами синтеза Т4 и Т3, либо трансплацентарным переносом материнских тиреоблокирующих антител.

2.5. ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.5.1. Сцинтиграфия щитовидной железы (натрия пертехнетат [99mTc])

- **Рекомендуется** проведение сцинтиграфии щитовидной железы с натрия пертехнетатом [99mTc] пациентам с ВГ для подтверждения аплазии ЩЖ и определения дистопии (эктопии) ЩЖ [13, 21, 37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии. Сцинтиграфию щитовидной железы можно проводить всем детям с ВГ, независимо от возраста, в том числе новорожденным.

Если при проведении радиоизотопного сканирования щитовидная железа не визуализируется, диагноз не вызывает сомнений. Этот метод исследования (в отличие от УЗИ) позволяет выявить дистопически (эктопически) расположенную ткань ЩЖ. Выполнение данной процедуры не должно мешать своевременном старту лечения левотироксином натрия. Оно проводится в короткие сроки до начала или в течение 7 дней после инициации заместительной терапии, либо - на фоне отмены терапии в течение 2–3 недель. Применение радиофармацевтического диагностического средства натрия пертехнетат [99mTc], из экстракционного генератора обосновано свойством клеток ЩЖ накапливать данное радиофармацевтическое диагностическое средство (наблюдаемый максимум накопления с 10 по 30 минуту после введения), в синтезе тиреоидных гормонов натрия пертехнетат [99mTc] не участвует, так как не подвергается органификации. Натрия пертехнетат [99mTc], из экстракционного генератора обладает коротким периодом полураспада (~6 часов) и, соответственно, достаточно быстро полностью выводится из организма. В настоящее время накоплен длительный опыт (с 1960-х годов) использования натрия пертехнетат [99mTc] в педиатрической практике при многих нозологиях и доказана его безопасность. Установлено, что рудиментарная ткань ЩЖ при ее дистопии (эктопии) способна достаточно длительно продуцировать тиреоидные гормоны, ее функциональная активность значительно снижается после десятилетнего возраста. В этих случаях может быть диагностирован ВГ с поздними проявлениями (поздняя форма ВГ). Существуют различные варианты дистопии (эктопии) ЩЖ: в корень языка или по ходу тиреоглоссального протока, при этом может наблюдаться самая различная степень тяжести ВГ [1, 2, 10, 13, 20, 37, 38].

2.5.2. Молекулярно-генетическая диагностика.

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование пациентам с ВГ при подозрении на синдромальную патологию для выявления причины заболевания и в семейных случаях заболевания для медико-генетического консультирования [39–47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Возможно применение высокопроизводительного параллельного секвенирование генов-кандидатов, ответственных за развитие врожденного гипотиреоза (*PAX8, NKX2-5, TSHR, JAG1, FOXE1, NKX2-1, TG, DUOX2, DOUXA2, TPO, SLC5A5, IYD, SLC26A4*, и т.д.).

Показана высокая значимость молекулярно-генетического исследования для установки точного этиологического диагноза, результаты которого могут быть использованы при проведении пренатальной диагностики в случае подтверждения биаллельных мутаций или при доказанном доминантном наследовании заболевания (*PAX8, NKX 2-1, DUOXA2*). Исследование может помочь в прогнозировании риска повтора ВГ в семье и выявлении сопутствующей патологии, в том числе у членов семьи, персонализировать лечение для предотвращения образования зоба (у пациентов с мутациями генов *TPO, TG, DUOX2, DUOXA2*).

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- **Рекомендуется** начинать заместительную терапию препаратами левотироксина натрия пациентам с ВГ для лечения заболевания сразу же после установления диагноза, оптимально в первые 2 недели жизни, а также в сомнительных случаях [1, 2, 3, 10, 20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** назначать всю суточную дозу левотироксина натрия вводить per os с небольшим количеством жидкости утром за 30–40 минут до завтрака пациентам с ВГ для лечения заболевания [1, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Детям на первом году жизни допустимым считается введение препарата в растолченном и разведенном водой или грудным молоком во время утреннего кормления.

- **Рекомендуется** начинать прием левотироксином натрия с дозы 10–15 мкг/кг/сут пациентам с ВГ для лечения заболевания (таблица 1) [20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии.

Таблица 1. Ориентировочные расчетные дозы левотироксина натрия у детей с ВГ

Возраст	мкг/кг/сут	мкг/сут
недоношенные новорожденные	8,0–10,0	
0–3 мес	10,0–15,0	15,0–50,0
3–6 мес	8,0–10,0	15,0–50,0
6–12 мес	6,0–8,0	50,0–75,0
1–3 года	4,0–6,0	75,0–100,0
3–10 лет	3,0–4,0	100,0–150,0
10–15 лет	2,0–4,0	100,0–150,0
старше 15 лет	2,0–3,0	100,0–200,0

- **Рекомендуется** использовать для оценки адекватности лечения всем детям с ВГ следующие критерии адекватности лечения ВГ:
  - уровень свободного T_4 в пределах референсных значений (нормализуется через 1–2 недели после начала лечения);
  - уровень ТТГ в пределах референсных значений (нормализуется через 3–4 недели после начала лечения);
  - показатели физического развития в пределах нормальных значений (SDS роста, SDS скорости роста);
  - психомоторное развитие ребенка, соответствующее возрасту;
  - нормальные показатели костного созревания (соответствие костного возраста паспортному) [1, 20, 21, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Транзиторный гипотиреоз может проходить самостоятельно при исчезновении вызвавшей ее причины. В сомнительных случаях в возрасте после 1 года проводится уточнение диагноза. Ребенку на 3–4 недели отменяют левотироксин натрия и на «чистом фоне» определяют уровни ТТГ и свободного Т4 в сыворотке. При получении показателей ТТГ и свободного Т4 в пределах референсных значений лечение не возобновляют, контрольные осмотры с определением концентраций ТТГ и свободного Т4 в сыворотке проводят через 2 недели, 1 и 6 месяцев после прекращения лечения. Если диагноз ВГ подтверждается, лечение левотироксином натрия продолжают с постоянным контролем за адекватностью терапии.

В случаях если на фоне терапии левотироксина натрия отмечалось повышение ТТГ (вследствие недостаточной дозы левотироксина натрия или нарушения схемы его приема), прерывать лечение для уточнения диагноза не требуется. В этом случае диагноз ВГ не вызывает сомнения [1, 20, 21].

3.2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- **Рекомендуется** проводить хирургическое лечение (тиреоидэктомия) пациентам с ВГ и зобом при компрессионном синдроме, загрудинном зобе, злокачественном образовании ЩЖ [20, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

- **Рекомендуется** проведение тональной аудиометрии детям с ВГ для выявления возможных нарушений функций слуха [20, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Детям с ВГ и снижением слуха необходимо оказание сурдологической и логопедической помощи в раннем возрасте (в периоде становления речевых навыков) и индивидуальное педагогическое сопровождение при возникновении сложностей обучения, запоминания, освоения нового материала [20, 51].

Противопоказаний не определено.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ПРОГНОЗ

- **Рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-детского эндокринолога и по показаниям у врача-невролога, врача-сурдолога-оториноларинголога, медицинского логопеда, нейропсихолога, врача-детского психиатра, врача-детского кардиолога детям с ВГ для мониторинга и наблюдения [1]. Сроки диспансерного наблюдения детей с ВГ приведены в таблице 2 [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Прогноз в отношении нейропсихического развития при ВГ зависит от множества факторов. Исследователи во всех странах сходятся во мнении, что определяющую роль для благоприятного прогноза интеллектуального развития ребенка с ВГ, безусловно, играют сроки начала заместительной терапии левотироксином натрия, хотя ряд авторов указывает, что даже при раннем начале лечения у небольшой части детей те или иные нарушения интеллекта все-таки сохраняются. Крайне важным фактором является адекватность лечения на первом году жизни. Таким образом, за некоторым исключением, все дети с ВГ при раннем и адекватном лечении имеют возможность достичь оптимального интеллектуального развития [1, 20, 21].

Таблица 2. Диспансерное наблюдение детей с врожденным гипотиреозом

Медицинские процедуры	Сроки проведения	Возможные выявляемые дефекты
Осмотр врача-детского эндокринолога (врача-педиатра)	• после установления диагноза до 3-х месяцев жизни: 1 раз в 2 недели; • с 3-х месяцев жизни до 1 года: 1 раз в 2–3 месяца; • в дальнейшем — 1 раз в 6 месяцев	Задержка роста (при отсутствии лечения на 3–6-м месяце жизни), хондродистрофические пропорции; отставание психомоторного развития; частые респираторные заболевания, анемия
Гормональные исследования (исследование уровня ТТГ в крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови)	• после установления диагноза до 3-х месяцев жизни: 1 раз в 2 недели; • с 3-х месяцев жизни до 1 года: 1 раз в 2–3 месяца; • в дальнейшем — 1 раз в 6 месяцев (при нормальном уровне ТТГ)	При первичном ВГ уровень ТТГ значительно повышен, уровень свободного T_4 снижен. При вторичном ВГ уровень ТТГ в норме (м.б. снижен или умеренно повышен), уровень свободного T_4 снижен
Общеклинический анализ крови	В течение 1-го года жизни, частота определяется индивидуально	Анемия — нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная, макроцитарная, B_{12}-дефицитная
Анализ крови биохимический общетерапевтический	В течение 1-го года жизни, частота определяется индивидуально	Гиперхолестеринемия, дислипидемия
Исследование уровня тиреоглобулина в крови	По показаниям: при аплазии по данным УЗИ и врожденном зобе при подозрении на дефект синтеза тиреоглобулина	Значительно снижен при аплазии ЩЖ. При врожденном зобе — в пределах референсных значений или повышен. Умеренно снижен/нормальный при эктопии ЩЖ
Регистрация электрокардиограммы	В течение 1-го года жизни	Уменьшение амплитуды комплексов QRS, брадикардия
Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез	• непосредственно после установления диагноза; • контроль — в возрасте 1 года; • при наличии зоба — 1 раз в 6-12 месяцев	Аплазия, гипоплазия, эктопия ЩЖ, многоузловой зоб
Эхокардиография (ультразвуковое исследование сердца)	В течение 1-го года жизни	Врожденные пороки развития; выпотный перикардит, снижение сократительной способности миокарда
Ультразвуковое исследование почек	В течение 1-го года жизни	Врожденные пороки развития
Рентгенография кисти, рентгенография лучезапястного сустава	По показаниям: при снижении темпов роста, длительной декомпенсации заболевания	Отставание костного возраста
Рентгенография коленного сустава	В периоде новорожденности	Нарушение оссификации эпифизов бедренных костей, кубовидных костей стоп
Электроэнцефалография	В 5 лет	Диффузное замедление ритма, снижение его амплитуды, удлинение латентного периода вызванных зрительных и слуховых потенциалов
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога	• на 1-м году жизни: 1 раз в 3–6 месяцев; • далее — по показаниям	Задержка психомоторного развития; атаксия, нарушение координации движений, спастическая диплегия, гипотония
Прием (осмотр, консультация врача-офтальмолога	• на 1-м году жизни: 1–2 раза в год; • далее — по показаниям	Косоглазие
Прием (осмотр, консультация врача-оториноларинголога	• на 1-м году жизни: 1–2 раза в год; • далее — по показаниям	Наличие эктопированной ЩЖ в корне языка

Медицинские процедуры	Сроки проведения	Возможные выявляемые дефекты
Прием (осмотр, консультация врача-сурдолога-оториноларинголога	В 12 месяцев (ранее — по показаниям)	Нейросенсорная тугоухость
Прием (осмотр, консультация врача-детского кардиолога	На 1-м году жизни — по показаниям	Врожденные пороки развития; выпотный перикардит, снижение сократительной способности миокарда
Прием (осмотр, консультация медицинского логопеда	В 4–5 лет	Нарушения речи (от легких до тяжелых)
Сцинтиграфия щитовидной железы	В любом возрасте по показаниям: при аплазии и дистопии (эктопии) по УЗИ ЩЖ	Аплазия, дистопия (эктопия) ЩЖ
Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога, нейропсихолога, прием (осмотр, консультация врача-детского психиатра	• первичный в 1–1,5 года; • повторно — в 5 лет (при необходимости раньше)	Задержка интеллектуального развития; снижение общего интеллекта; ухудшение кратковременной памяти
Магнитно-резонансная томография головного мозга	По показаниям	Гиперплазия гипофиза при декомпенсированном ВГ; уменьшение размеров гиппокампа, нарушение структуры головного мозга
Биопсия щитовидной или паращитовидной железы под контролем ультразвукового исследования	По показаниям (при многоузловом зобе)	Наличие аденоматоза ЩЖ; исключение малигнизации

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

- **Рекомендуется** госпитализировать пациента с ВГ в медицинскую организацию при невозможности достижения целевых показателей тиреоидных гормонов в амбулаторных условиях и необходимости хирургического лечения при врожденном зобе [1, 20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. При возможности достижения компенсации в амбулаторных условиях госпитализация пациенту не показана.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются: достижение целевого уровня свободного тироксина в крови и успешно проведенное плановое хирургическое вмешательство [1, 20, 21].

- **Рекомендуется** в случае возникновения гипотиреоидной комы и тиреотоксического криза (передозировка левотироксина натрия) пациентам с ВГ экстренная госпитализация в медицинскую организацию для оказания медицинской помощи [1, 20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ (табл. 3) НА ИСХОДЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Таблица 3. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнено определение уровня ТТГ в цельной крови (неонатальный скрининг)	Да/нет
2	Выполнено исследование уровня ТТГ в крови, исследование уровня свободного тироксина в крови	Да/нет
3	Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез	Да/нет
4	Выполнены общий (клинический) анализ крови, общетерапевтический биохимический анализы крови	Да/нет
5	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога	Да/нет
6	Выполнены рентгенография кистей, рентгенография лучезапястного сустава	Да/нет
7	Выполнены сбор анамнеза и жалоб при генетическом консультировании и генетическое тестирование при подозрении на наследственный характер патологии	Да/нет
8	Достигнуты целевые показатели уровня свободного тироксина в крови	Да/нет

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 до публикации, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работ.

ПРИЛОЖЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций.

1. Врач-педиатр.
2. Врач-детский эндокринолог

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 5. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 6. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

ПОРЯДОК ОБНОВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Таблица 7. Дефекты генов, приводящие к врожденному гипотиреозу [3, 20, 21]

	Частота встречаемости	Наследование	Ген	Зоб	T_4	ТТГ	ТГ	Захват йода
Дисгенезия ЩЖ	1:4000	АР	*NKX2-1, FOXE1, PAX-8, JAG1*	–	↓	↑	↓	↓
Семейный дефицит ТТГ	Редко	АР	*TSH*	–	↓	↓	↓	↓
Гипопитуитаризм	1:10 000	АР/АД	PROP-1, Pit-1, HESX1, PROKR2	–	↓	↓, N	↓	↓
Резистентность к ТТГ	Редко	АР	*TSH-R*	–	↓	↑	↓	N
Дефект транспорта йода	Редко	АР	*NIS, SLC5A5*	+	↓	↑	↑	↓
Дефект органификации йода	1:40 000	АР	*TPO*	+	↓	↑	↑	↑
Синдром Пендреда	1:50 000	АР	*PDS (SLC26A4)*	+	↑, N	↑	↑	↑
Дефект синтеза ТГ	1:40 000	АР	*TG*	+	↓	↑	↑, ↓	↑
Дефект дейодиназы	Редко	АР	*DEHAL1*	+	↓	↑	↑	↑
Резистентность к ТГ	1:100 000	АР АД	*TR-A, TR-B (?)*	+	↑	↑, N	↑	↑

АР — аутосомно-рецессивный тип наследования; АД — аутосомно-доминантный тип наследования; N — норма; ↑ — выше нормы; ↓ — ниже нормы.

Таблица 8. Шкала Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных [1]

Клинический признак	Количество баллов
Пупочная грыжа	2
Отечное лицо	2
Запоры	2
Женский пол	1
Бледность, гипотермия кожи	1
Увеличенный язык	1
Мышечная гипотония	1
Желтуха дольше 3 недель	1
Шелушение и сухость кожи	1
Открытый задний родничок	1
Беременность длилась более 40 недель	1
Масса тела при рождении более 3500 г	1

Диагноз ВГ устанавливается при сумме баллов более 5

Таблица 9. Оценка интеллектуального развития (IQ) у детей и подростков (тест Векслера, адаптированные А.Ю. Панасюком в редакции Ю.И. Филимоненко)

WISC (для детей от 5 до 16 лет)	
Вербальная часть	**Невербальная часть**
осведомленность	недостающие детали
понятливость	последовательность картинки
арифметический	кубики Коса
сходство	складывание фигур
словарный	шифровка
повторение цифр	лабиринты

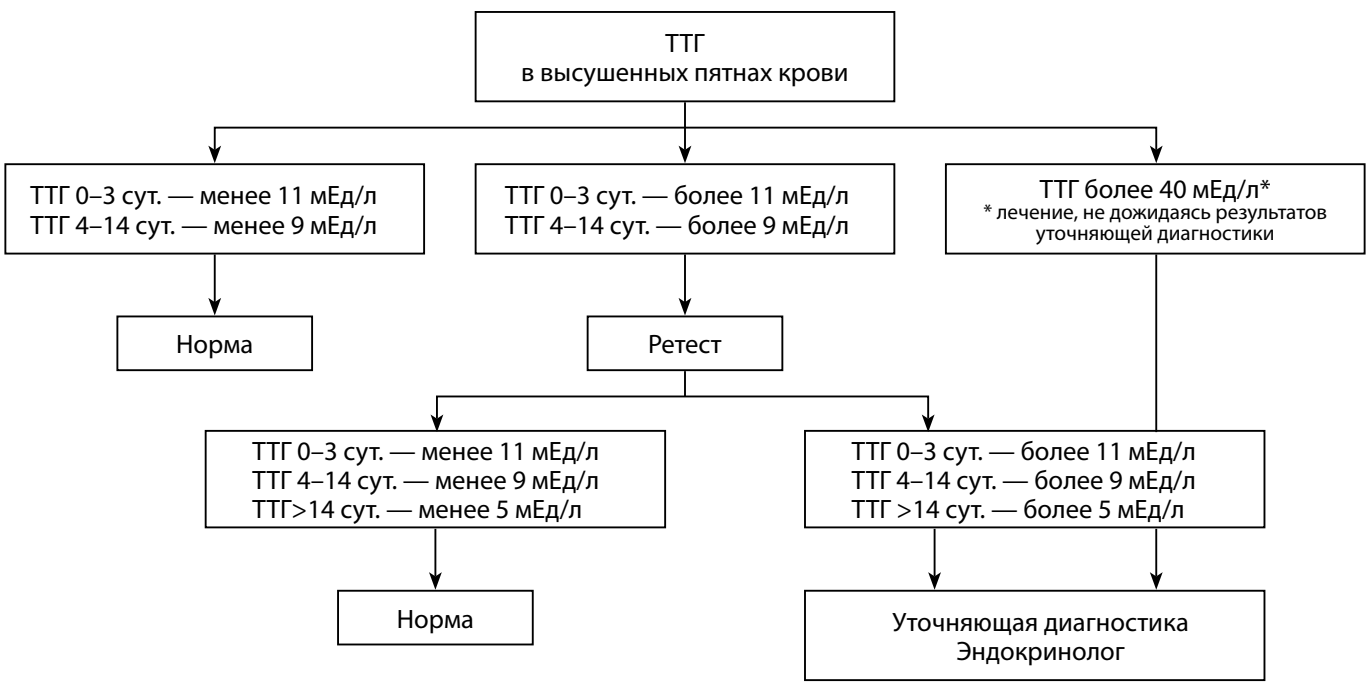
Комментарии. За каждый субтест пациент получает определенное количество баллов, в последующем бальная оценка переводится в шкальную в зависимости от возраста. В ходе тестирования определяется IQ общий — интегральный показатель, являющийся индикатором общего интеллекта, IQ вербальный — подструктура общего интеллекта, функционирование которой осуществляется в вербально-логической форме с преимущественной опорой на знания. IQ невербальный — также является подструктурой общего интеллекта, успешность выполнения данной части теста связана с умениями обследуемого, особенностями его психофизических, сенсомоторных и перцептивных характеристик [2].

Таблица 10. Уровни интеллектуального развития

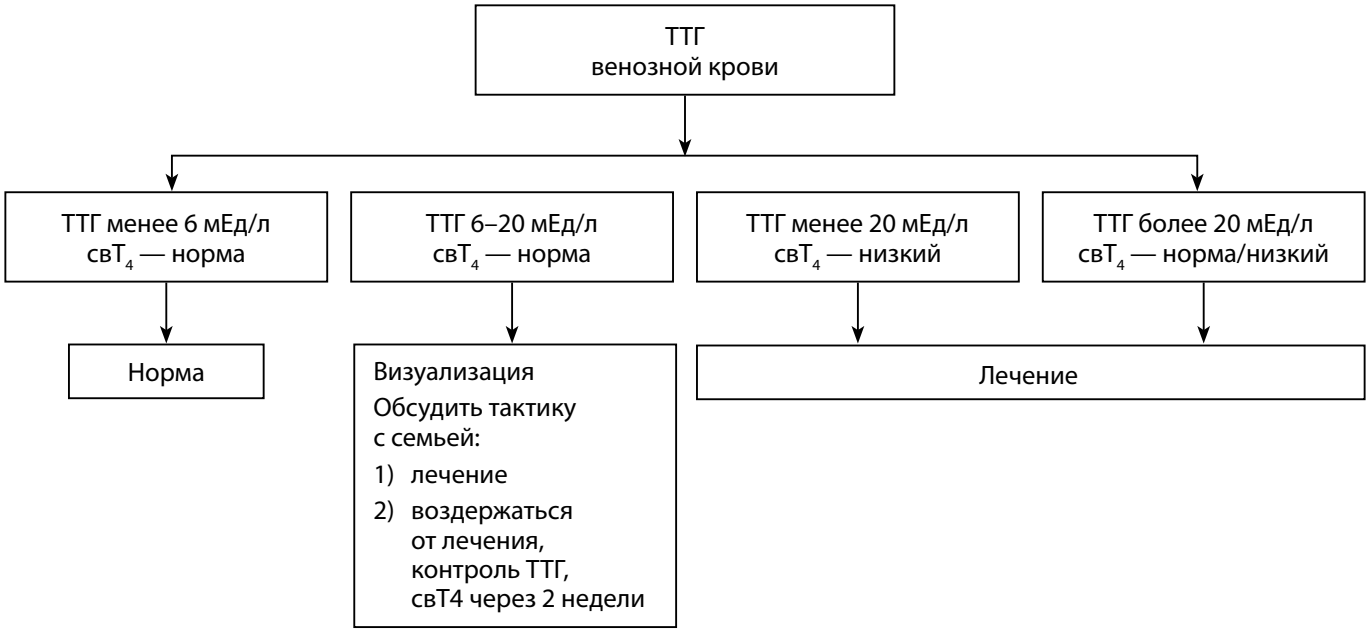
Оценка интеллектуального развития (IQ)	Уровень
менее 70	умственная отсталость
70–79	пограничный уровень
80–89	сниженная норма интеллекта
более 90	норма
90–109	средний уровень
110–119	хорошая норма
120–129	высокий интеллект
более 130	весьма высокий

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

Алгоритм диагностики врожденного гипотиреоза (неонатальный скрининг)



Алгоритм диагностики врожденного гипотиреоза (уточняющая диагностика, венозная кровь)



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз» // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 85-98. [Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Shiryaeva T.U., et al. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):90-103. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl12880.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. — М., 2020. — 109-125 с. [Dedov II, Peterkova VA. Spravochnik detskogo endokrinologa. — 2020:109-125 (In Russ.)]
3. Синнаи Г. Детская тиреоидология // Пер. с англ. под ред. Петерковой В.А. — М., 2016. — 304 с. [Sinnai G. Detskaya tireoidologiya // Per. s angl. pod red. Peterkovoj V.A. — M., 2016:304. (In Russ.)]
4. Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):756-765. doi: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30122-X
5. Zwaveling-Soonawala N, Van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2014-2871
6. Rovet JF. The Role of Thyroid Hormones for Brain Development and Cognitive Function. In: *Endocrine Development*. ; 2014:26-43. doi: https://doi.org/10.1159/000363153
7. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., 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
8. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol*. 2016;26(2):100-105.e4. doi: https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.11.005
9. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2011-1073
10. Неонатальный скрининг / Куцев С.И.М.: ГЕОТАР-Медиа, 2023. С 121-128. [][Neonatal'nyj skrining / Kutsev S.I.M. — M.: GEOTAR-Media, 2023. pp. 121-128. (In Russ.)]
11. LaFranchi SH. Approach to the Diagnosis and Treatment of Neonatal Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):2959-2967. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2011-1175
12. Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(2):104-113. doi: https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.160
13. Шрёдер Е.В., Вадина Т.А., Конюхова М.Б., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., и др. Эктопия щитовидной железы: особенности клиники и диагностики у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 76-85. [Shreder E.V., Vadina T.A., Konyukhova M.B., Nagaeva E.V., Shiryaeva T.Y., Zakharova S.M., Degtyarev M.V., Vyazmenov E.O., Bezlepkina O.B. Ectopic thyroid gland: clinical features and diagnostics in children. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):76-85] doi: https://doi.org/10.14341/probl12876
14. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol*. 2017. doi: https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.47
15. Макрецкая Н.А. Молекулярно-генетические основы врожденного гипотиреоза: анализ с применением методов высокоэффективного параллельного секвенирования // Автореф. канд. дисс. — М., 2018 — 28 с. [Makretskaya N.A. Molekulyarno-geneticheskie osnovy vrozhdennogo gipotireoza: analiz s primeneniem metodov vysokoeffktivnogo parallel'nogo sekvenirovaniya // avtoreferat kand. Dissertacii. 2018:28 (In Russ.)]
16. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):421-428. doi: https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834726a4
17. Fernández LP, López-Márquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2015. doi: https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.186
18. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179:297–317. doi: https://doi.org/ 10.1530/EJE-18-0383
19. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocrine Development*. 2014;26: 60–78. doi: https://doi.org/ 10.1159/000363156
20. 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
21. Шредер Е.В., Ширяева Т.Ю., Нагаева 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 тиреоидология*. — 2021. — Т. 17. — №2. — С. 4-12. [Shreder EV, Shiryaeva TY, Nagaeva EV, Bezlepkina OB. Consensus guidelines of congenital hypothyroidism by the European Society for pediatric endocrinology and the European Society for Endocrinology: key points and comments. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(2):4-12. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/ket12703
22. 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;22(2):115. doi: https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.2.115
23. Nicholas AK, Jaleel S, Lyons G, et al. Molecular spectrum of TSHβ subunit gene defects in central hypothyroidism in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(3):410-418. doi: https://doi.org/10.1111/cen.13149
24. Hermanns P, Couch R, Leonard N, Klotz C, Pohlenz J. A novel deletion in the thyrotropin beta-subunit gene identified by array comparative genomic hybridization analysis causes central congenital hypothyroidism in a boy originating from Turkey. *Horm Res Paediatr*. 2014. doi: https://doi.org/10.1159/000362413
25. Tenenbaum-Rakover Y, Almashanu S, Hess O, et al. Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene. *Thyroid*. 2015. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2014.0311
26. García M, González de Buitrago J, Jiménez-Rosés M, Pardo L, Hinkle PM, Moreno JC. Central Hypothyroidism Due to a TRHR Mutation Causing Impaired Ligand Affinity and Transactivation of Gq. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2433-2442. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2016-3977
27. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. TSH and FT4 concentrations in congenital central hypothyroidism and mild congenital thyroidal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. January 2018. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2017-01577
28. Ahmad N, Irfan A, Al Saedi S. Congenital hypothyroidism: Screening, diagnosis, management, and outcome. *J Clin Neonatol*. 2017;6(2):64. doi: https://doi.org/10.4103/jcn.JCN_5_17
29. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03568.x
30. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C. Screening for Congenital Hypothyroidism: Comparison of Borderline Screening Cut-Off Points and the Effect on the Number of Children Treated with Levothyroxine. *Eur Thyroid J*. 2013. doi: https://doi.org/10.1159/000350039
31. Peters C, Brooke I, Heales S, et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: Impact of ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2016-1822
32. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(2):175-187. doi: https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008
33. Kilberg MJ, Rasooly IR, LaFranchi SH, Bauer AJ, Hawkes CP. Newborn Screening in the US May Miss Mild Persistent Hypothyroidism. *J Pediatr*. 2018;192:204-208. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.003

34. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, et al. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166:829–838. doi: https://doi.org/ 10.1530/EJE-11-0653
35. Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, et al. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. 2017;177:D1–D12. doi: https://doi.org/ 10.1530/EJE-17-0107
36. Приказ Минздрава России от 27.12.2022 №808н «Об утверждении перечней федеральных государственных медицинских организаций и государственных медицинских организаций, относящихся к ведению субъектов Российской Федерации, осуществляющих расширенный неонатальный скрининг, а также осуществляющих проведение подтверждающей биохимической, и (или) молекулярно-генетической, и (или) молекулярно-цитогенетической диагностики, и прикрепленных к ним субъектов Российской Федерации« (Зарегистрировано в Минюсте России 30.12.2022 №71922)
37. Chang YW, Lee DH, Hong YH, Hong HS, Choi DL, Seo DY. Congenital hypothyroidism: Analysis of discordant US and scintigraphic findings. *Radiology*. 2011. doi: https://doi.org/10.1148/radiol.10100290
38. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The Key Role of Newborn Thyroid Scintigraphy With Isotopic Iodide (123I) in Defining and Managing Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*. 2004;114(6):e683-e688. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2004-0803
39. van Engelen K, Mommersteeg MTM, Baars MJH, et al. The Ambiguous Role of NKX2-5 Mutations in Thyroid Dysgenesis. Ludgate M, ed. *PLoS One*. 2012;7(12):e52685. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052685
40. de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, et al. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Hum Mol Genet*. 2017;26(13):2507-2514. doi: https://doi.org/10.1093/hmg/ddx145
41. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, et al. Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. *Hum Mol Genet*. December 2016:ddw419. doi: https://doi.org/10.1093/hmg/ddw419
42. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):195-212. doi: https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.03.006
43. Park K-J, Park H-K, Kim Y-J, et al. DUOX2 Mutations Are Frequently Associated With Congenital Hypothyroidism in the Korean Population. *Ann Lab Med*. 2016;36(2):145-153. doi: https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.2.145
44. Шрёдер Е.В., Вадина Т.А., Солодовникова Е.Н., Захарова В.В., Дегтярев М.В., 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
45. Muzza M, Fugazzola L. Disorders of H2O2 generation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):225-240. doi: https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.006
46. Srichomkwun P, Takamatsu J, Nickerson DA, Bamshad MJ, Chong JX, Refetoff S. DUOX2 Gene Mutation Manifesting as Resistance to Thyrotropin Phenotype. *Thyroid*. 2017;27(1):129-131. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2016.0469
47. Abu-Khudir R, Paquette J, Lefort A, et al. Transcriptome, Methylome and Genomic Variations Analysis of Ectopic Thyroid Glands. Toland AE, ed. *PLoS One*. 2010;5(10):e13420. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013420
48. Kang HS, Kumar D, Liao G, et al. GLIS3 is indispensable for TSH/TSHR-dependent thyroid hormone biosynthesis and follicular cell proliferation. *J Clin Invest*. 2017;127(12):4326-4337. doi: https://doi.org/10.1172/JCI94417
49. Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017;2017(1):11. doi: https://doi.org/10.1186/s13633-017-0051-0
50. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-759. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460
51. Вадина Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация // автореферат канд. диссертации. — М., — 2011. – 26 с. [Vadina T.A. Vrozhdennyj gipotireoz: epidemiologiya, struktura i social'naya adaptaciya // avtoreferat kand. Dissertacii. 2011:26 (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Вадина Татьяна Алексеевна**, к.м.н. [**Tatiana A. Vadina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3876-6354; e-Library SPIN: 8006-9139; e-mail: klimenkopediatr@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н. [**Valentina A. Peterkova**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5507-4627; e-Library SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com
Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [**Olga B. Bezlepkina**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9621-5732; e-Library SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru
Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [**Elena V. Nagaeva**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6429-7198; e-Library SPIN: 4878-7810; e-mail: nagaeva.ev@mail.ru
Ширяева Татьяна Юрьевна, к.м.н. [**Tatiana Y. Shiryaeva**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2604-1703; e-Library SPIN: 1322-0042; e-mail: tasha-home@list.ru
Чикулаева Ольга Александровна, к.м.н. [**Olga A. Chikulaeva**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4743-4661; e-Library SPIN: 6813-5061; e-mail: chikulaeva.olga@gmail.com
Шрёдер Екатерина Владимировна, к.м.н. [**Ekaterina V. Shreder**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0031-1389; e-Library SPIN: 7997-2501; e-mail: evshreder@bk.ru
Башнина Елена Борисовна, д.м.н. [**Elena B. Bashnina**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7063-1161; eLibrary SPIN-код: 5568-0690; e-mail: bashnina@mail.ru
Беляшова Елена Юрьевна [**Elena U. Belyashova**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7289-9532; e-mail: belyashova-elena@mail.ru
Болотова Нина Викторовна, д.м.н. [**Nina V. Bolotova**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8148-526X; eLibrary SPIN: 5061-1600; e-mail: kafedranv@mail.ru
Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [**Olga V. Vasyukova**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9299-1053; SPIN-код: 6432-3934; e-mail: o.vasyukova@mail.ru
Галкина Галина Александровна, д.м.н. [**Galina A. Galkina**, MD, PhD]; e-mail: g.galkina@rniiap.ru
Дегтярев Михаил Владимирович [**Mikhail V. Degtyarev**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5652-2607; eLibrary SPIN-код: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Кияев Алексей Васильевич, д.м.н. [**Alexey V. Kiyaev**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5578-5242; e-Library SPIN: 7092-7894; e-mail: thyroend@mail.ru
Конюхова Марина Борисовна, к.м.н. [**Marina B. Konuhova**, MD, PhD]: ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0743-5915; SPIN-код: 3497-8855; e-mail: konyukhova-marina@bk.ru
Колодкина Анна Александровна, к.м.н. [**Anna A. Kolodkina**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7736-5372; SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru
Кострова Ирина Борисовна, [**Irina B. Kostrova**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0112-3785; eLibrary SPIN-код: 9224-7047; e-mail:ira-kostrova@mail.ru
Малиевский Олег Артурович, д.м.н. [**Oleg A. Malievsky**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2599-0867; eLibrary SPIN-код: 6813-5061; e-mail: malievsky@list.ru
Митькина Валентина Борисовна, к.м.н. [**Valentina B. Mitkina**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1481-2192; SPIN-код: 7900-6836; e-mail: mitkinavalentina@gmail.com
Петряйкина Елена Ефимовна, д.м.н. [**Elena E. Petryaykina**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8520-2378; eLibrary SPIN: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru
Самсонова Любовь Николаевна, д.м.н. [**Lubov N. Samsomova**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0208-4116; eLibrary SPIN: 7117-0960; e-mail: samsonovarmapo@yandex.ru
Светлова Галина Николаевна, к.м.н. [**Galina N. Svetlova**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4328-2090; eLibrary SPIN: 9356-2673; e-mail: g_svetlova@mail.ru
Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н. [**Tatiana E. Taranushenko**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003- 2500-8001; eLibrary SPIN: 4777-0283; e-mail: tetar@rambler.ru
Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [**Marina S. Sheremeta**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3785-0335; eLibrary SPIN: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru
Шестопалова Елена Андреевна [**Elena A. Shestopalova**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2151-6025; eLibrary SPIN: 5852-3561; elshest@mail.ru
Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н. [**Igor S. Chugunov**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4915-1267; SPIN-код: 1514-5005; e-mail: chugunovigor@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 17.09.2024. Рукопись одобрена: 19.09.2024. Received: 17.09.2024. Accepted: 19.09.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Чикулаева О.А., Вадина Т.А., Шрёдер Е.В., Башнина Е.Б., Беляшова Е.Ю., Болотова Н.В., Васюкова О.В., Галкина Г.А., Дегтярев М.В., Кияев А.В., Конюхова М.Б., Колодкина А.А., Кострова И.Б., Малиевский О.А., Митькина В.Б., Петряйкина Е.Е., Самсонова Л.Н., Светлова Г.Н., Таранушенко Т.Е., Шеремета М.С., Шестопалова Е.А., Чугунов И.С. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз у детей» // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №2. — С. 48-68. doi: https://doi.org/10.14341/ket12799

TO CITE THIS ARTICLE:

Peterkova VA, Bezlepkina OB, Nagaeva EV, Shiryaeva TU, Chikulaeva OA, Vadina TA, Shreder EV, Bashnina EB, Belyashova EU, Bolotova NV, Vasukova OV, Galkina GA, Degtyarev MV, Kiyaev AV, Konuhova MB, Kolodkina AA, Kostrova IB, Malievsky OA, Mitkina VB, Petryaykina EE, Samsonova LN, Svetlova GN, Taranushenko TE, Sheremeta MS, Shestopalova EA, Chugunov IS. Clinical guidelines “Congenital hypothyroidism”. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(2):48-68. doi: https://doi.org/10.14341/ket12799

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ТИРЕОИДИТЫ У ДЕТЕЙ»

© В.А. Петеркова[1], О.Б. Безлепкина[1], Т.Ю. Ширяева[1], Е.В. Нагаева[1], Т.А. Вадина[1], О.А. Чикулаева[1], Е.Б. Башнина[2], Н.В. Болотова[3], Г.А. Галкина[4], А.В. Кияев[5], А.А. Колодкина[1], И.Б. Кострова[6], О.А. Малиевский[7], Е.Е. Петряйкина[8], Л.Н. Самсонова[9], Г.Н. Светлова[1], Т.Е. Таранушенко[10], И.С. Чугунов[1]

[1]Национальный медицинский центр эндокринологии, Москва, Россия
[2]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[3]Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия
[4]Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
[5]Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
[6]Детская республиканская больница им. Н.М. Кураева, Махачкала, Россия
[7]Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
[8]Российская детская клиническая больница, филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
[9]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
[10]Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясеневского, Красноярск, Россия

Тиреоидиты у детей являются актуальной проблемой детской эндокринологии в связи с широкой распространенностью. Они различны по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям. Обновленные клинические рекомендации от 2024 г. являются основным рабочим инструментом практикующего врача. В них кратко и структурированно изложены основные сведения об эпидемиологии и современной классификации тиреоидитов, методах диагностики и лечения, базирующихся на принципах доказательной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоидит; острый тиреоидит; подострый тиреоидит; аутоиммунный тиреоидит; фиброзный тиреоидит.

CLINICAL GUIDELINES "THYROIDITIS IN CHILDREN"

© Valentina A. Peterkova[1], Olga B. Bezlepkina[1], Tatyana U. Shiryaeva[1], Elena V. Nagaeva[1], Tatiana A. Vadina[1]*, Olga A. Chikulaeva[1], Elena B. Bashnina[2], Nina V. Bolotova[3], Galina A. Galkina[4], Aleksei V. Kiyaev[5], Anna A. Kolodkina[1], Irina B. Kostrova[6], Oleg A. Malievsky[7], Elena E. Petryaykina[8], Lubov N. Samsonova[9], Galina N. Svetlova[1], Tatiana E. Taranushenko[10], Igor S. Chugunov[1]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia
[3]Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia
[4]Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russia
[5]Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
[6]N.M. Kuraev Children's Republican Clinical Hospital, Makhachkala, Russia
[7]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
[8]Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[9]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
[10]Medical University of Krasnoyarsk, Krasnoyarsk, Russia

Thyroiditis in children are important issues of pediatric endocrinology due to their widespread occurrence. They differ in etiology, pathogenesis, and their clinical manifestations. Updated clinical guidelines in 2024 are the main working tool of physicians. They briefly and structurally present the main information about epidemiology and modern classification of thyroiditis, methods of diagnosis and treatment based on the principles of evidence-based medicine.

KEYWORDS: thyroiditis; acute thyroiditis; subacute thyroiditis; autoimmune thyroiditis; fibrous thyroiditis.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 17.09.2024. Accepted: 19.09.2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ — антитела
АТ-ТГ — антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО — антитела к тиреопероксидазе
БГ — болезнь Грейвса
ГК — глюкортикоиды
КТ — компьютерная томография
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОАК — общий (клинический) анализ крови
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ОТ — острый тиреоидит
ПТ — подострый тиреоидит
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СТ3 — свободный трийодтиронин
СТ4 — свободный тироксин
ТТГ — тиреотропный гормон
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
ТР — тиреоидит Риделя
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХАИТ — хронический аутоиммунный тиреоидит
ЩЖ — щитовидная железа
ЭКГ — электрокардиография

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Первичный гипотиреоз — это клинический синдром, развивающийся вследствие недостаточной продукции тиреоидных гормонов по причине первичной патологии в самой ЩЖ.

Субклинический гипотиреоз — это состояние, при котором имеется повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне свободного тироксина (Т4) в сыворотке крови.

Субклинический гипертиреоз — это состояние, при котором имеется снижение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных уровнях свободных трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в сыворотке крови.

Фистулография — это вид рентгенологического исследования свищевых ходов (или фистул) с применением контрастного вещества.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Тиреоидиты — это заболевания ЩЖ, различные по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, сопровождающиеся повреждением паренхимы органа [1].

1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Хотя тиреоидиты и являются воспалительными заболеваниями, для них не характерны (за исключением острого тиреоидита) классические признаки воспаления — боль, эритема, температура и отек. Известно множество инфекционных агентов, провоцирующих развитие тиреоидита, однако в большинстве случаев у детей и подростков встречается неинфекционная форма тиреоидита — аутоиммунный лимфоцитарный тиреоидит [1].

Острый тиреоидит (ОТ)

Острый гнойный тиреоидит

Встречается у детей достаточно редко. Заболевание возникает на фоне инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллиты, синуситы, отиты), которая распространяется как гематогенным, так и лимфогенным путем, либо в результате прямого попадания инфекции в ЩЖ при травме и ранении, а также в результате инвазивных медицинских манипуляций (пункционная биопсия, склеротерапия этанолом, лазерная фотокоагуляция, радиочастотная термоаблация), возможно проникновение инфекции из прилегающих тканей при образовании свища. Одной из самых частых причин возникновения заболевания являются бактериальные инфекции, вызванные стафилококком, стрептококком, пневмококком, кишечной палочкой, или же гематогенное или лимфогенное обсеменение [1, 2, 3].

Преимущественно поражается одна доля ЩЖ. Одной из причин рецидивирующих тиреоидитов (чаще встречается в детском возрасте) является наличие сообщения (фистулы) доли ЩЖ с грушевидным синусом. Отличительной особенностью этой детской патологии является поражение только левой доли ЩЖ.

Острый негнойный тиреоидит

Диагностируется в детском возрасте исключительно редко. Заболевание протекает по типу асептического воспаления и чаще всего возникает вследствие травм или небольших кровоизлияний в ЩЖ [1].

Подострый тиреоидит (ПТ)

Заболевание вирусной этиологии. Имеется отчетливая сезонность в его течении (осень-зима). Часто возникает на фоне эпидемии вирусных заболеваний: кори, гриппа, аденовирусной инфекции, вируса коксаки, инфекционного мононуклеоза. Также подострый тиреоидит возникает на фоне саркоидоза, Q-лихорадки, малярии, стрептококковой инфекции, инвазивных врачебных манипуляций, после антибиотикотерапии, эмоционального стресса.

Внедрение вируса в тиреоцит вызывает его разрушение с попаданием фолликулярного содержимого в кровеносное русло (тиреотоксикоз без гиперфункции ЩЖ). Доказана генетическая предрасположенность к развитию заболевания. Лица, у которых обнаружен ген *HLA-Bw35*, в 30 раз чаще подвержены заражению. Данный ген ассоциирован и с другими заболеваниями предположительно вирусной этиологии, такими как балканская нефропатия, болезнь Шенлейн-Геноха, болезнь Ходжкина, инфекционный мононуклеоз. Кроме того, имеются сообщения об увеличении частоты генов *HLA-DR5* у пациентов с подострым тиреоидитом. Это позволяет предположить наличие генного комплекса и антигенного маркера, обусловливающего восприимчивость к вирусам [4, 5, 6].

Хронический тиреоидит

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ, тиреоидит Хашимото, лимфоцитарный тиреоидит) — хроническое воспалительное заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза, при котором в результате прогрессирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ с возможным исходом в первичный гипотиреоз. На протяжении длительного времени, иногда на протяжении всей жизни, у пациентов сохраняется эутиреоз. В случае постепенного прогрессирования процесса и усиления лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и деструкции ее фолликулярного эпителия постепенно снижается синтез тиреоидных гормонов. В результате повышается уровень ТТГ, приводящий к гиперстимуляции ЩЖ. За счет этой гиперстимуляции на протяжении неопределенного времени может сохраняться продукция Т4 на нормальном уровне — фаза субклинического гипотиреоза. При дальнейшем разрушении ЩЖ число функционирующих тиреоцитов снижается ниже критического уровня, и концентрация Т4 в крови также снижается (фаза явного гипотиреоза). ХАИТ является основной причиной (в отсутствие йодного дефицита) приобретенного первичного гипотиреоза у детей [1, 7, 8].

Хронический фиброзный тиреоидит Риделя

Тиреоидит Риделя (ТР) — чрезвычайно редкое заболевание ЩЖ неясной этиологии, характеризующееся замещением ткани ЩЖ фиброзной с инвазией в окружающие ткани. В настоящее время ряд авторов рассматривают это заболевание в рамках системного фиброзирующего синдрома Ормонда, включающего сочетание фиброзного тиреоидита с ретроперитонеальным или медиастинальным фиброзом, склерозирующим холангитом и ретробульбарным фиброзом [9].

Специфические тиреоидиты

Хронические специфические тиреоидиты — воспалительные заболевания ЩЖ, возникновение которых обусловлено воздействием специфических этиологических инфекционных факторов. Причинами специфических тиреоидитов являются туберкулез, сифилис, актиномикоз, саркоидоз, гистиоцитоз-Х, которые, вызывая деструктивные изменения в ЩЖ, могут приводить к развитию гипотиреоза. Описан пневмоцистный тиреоидит, вызванный Pneumocystis carinii (П. Сингер, 1999 г.). Риск развития этой формы тиреоидита имеется прежде всего у пациентов со СПИДом [1].

1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

ОТ — редкое заболевание. В структуре всей патологии ЩЖ распространенность составляет 0,1–0,7% [1, 3]. В возрасте 20–40 лет заболевание встречается в 8%, остальных 92% — у детей [2].

ПТ — относительно редкое заболевание, на долю которого приходится не более 1—2% всех заболеваний ЩЖ. Заболевание больше распространено в регионах с холодным климатом — в Финляндии, Швеции, Канаде, северных районах США, но встречается также в Израиле, Ираке, Австралии, Аргентине, Японии. ПТ поражает преимущественно женщин среднего возраста, у детей и подростков возникает редко — пациенты моложе 20 лет составляют от 2 до 7%. [5].

ХАИТ

Среди детского населения различных стран распространенность ХАИТ достигает 3%, пик приходится на подростковый возраст [1, 10]. Согласно данным А.В. Кияева [11], возрастные закономерности распространенности ХАИТ выглядят следующим образом: его частота среди детей до наступления пубертата крайне низка (до 0,5%), на фоне полового созревания отмечается закономерный рост заболеваемости (до 2%), который происходит в основном за счет лиц женского пола. Гипотиреоз в исходе ХАИТ встречается достаточно редко и составляет примерно 1–2 случая на 1000 подростков, а подавляющее большинство случаев в этом возрасте выявляется без клинически значимых нарушений функции ЩЖ. Заболевание в 2 раза чаще встречается среди девочек, чем среди мальчиков. Крайне редко дебют заболевания наблюдается в возрасте до 4 лет, однако описаны случаи приобретенного тиреоидита у новорожденных. Среди детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД1), частота встречаемости хронического лимфоцитарного тиреоидита составляет 30–40%, ХАИТ наблюдается одинаково часто как у девочек, так и у мальчиков [1].

Хронический фиброзный тиреоидит Риделя

Частота этой патологии составляет 1,06 на 100 000 населения. Женщины заболевают в 3–6 раз чаще мужчин [8].

Специфические тиреоидиты

Чаще всего выявляются туберкулезный, сифилитический и актиномикотические тиреоидиты [1].

1.4. ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ) ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

E06.0 E E 06.0 Острый тиреоидит

Абсцесс щитовидной железы

Тиреоидит:

- пиогенный;
- гнойный.

При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95B98)

E06.1 Подострый тиреоидит

Тиреоидит:

- де Кервена;
- гигантоклеточный;
- гранулематозный;
- негнойный.

Исключен: аутоиммунный тиреоидит (E06.3).

E06.3 Аутоиммунный тиреоидит

- Тиреодит Хасимото
- Хаситоксикоз (переходящий)
- Лимфоаденоматозный зоб
- Лимфоцитарный тиреоидит
- Лимфоматозная струма

E06.5 Другой хронический тиреоидит

Тиреодит хронический:
- без дополнительного указания;
- фиброзный;
- деревянистый;
- Риделя.

E06.9 Тиреоидит неуточненный

1.5. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Тиреоидиты классифицируют в зависимости от остроты процесса (острый, подострый, хронический) и характера воспаления (гнойный, аутоиммунный).

В настоящее время у детей выделяют острый, подострый, хронический и специфические тиреоидиты [1].

Классификация тиреоидитов

1. Острый тиреоидит (гнойный, негнойный тиреоидит).
2. Подострый тиреоидит (вирусный, де Кервена).
3. Хронический тиреоидит:
   - аутоиммунный тиреоидит (гипертрофический (зоб Хашимото), атрофический (первичная микседема));
   - инвазивный фиброзный тиреоидит (зоб Риделя).
4. Специфические тиреоидиты:
   - специфические тиреоидиты (при туберкулезе, лимфогранулематозе и др.) [2].

1.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Острый тиреоидит

Заболевание у детей начинается с внезапного появления болезненности и припухлости в области щитовидной железы, лихорадки, озноба, боли в горле, охриплости голоса и нередко дисфагии. Часто болезненность более выражена с одной стороны и иррадиирует в нижнюю челюсть, ухо или затылок. Сгибание шеи приводит к уменьшению болезненности, тогда как разгибание усугубляет болевой синдром и вызывает дисфагию. Иногда симптомы возникают за несколько недель до обострения заболевания. При обследовании наблюдается повышение температуры до 38–40 ˚С и увеличение частоты сердечных сокращений. Часто ребенок не позволяет провести пальпацию ЩЖ из-за сильной болезненности. В дебюте заболевания при обследовании часто не удается обнаружить ничего, кроме припухлости в области железы. Позже возникает эритема в области ЩЖ, регионарная лимфоаденопатия, редко обнаруживается флюктуация. Возможно поражение одной доли и/или всей железы. У детей чаще вовлечена левая доля, у взрослых пациентов — правая. Частые рецидивы заболевания и вовлечение в процесс левой доли железы указывают на то, что при аномалиях третьей жаберной дуги инфекция проникает через фистулу пириформного (грушевидного) синуса между носоглоткой и ЩЖ. Подключичные и шейные лимфатические узлы увеличены, отмечается отек мягких тканей шеи. При отсутствии адекватной антибактериальной терапии могут развиться гнойный медиастинит, сепсис, абсцесс, флегмона шеи, аспирационная пневмония. У пациентов с ОТ ЩЖ нарушается редко. Только при массивном поражении, захватывающем всю долю ЩЖ, могут появляться симптомы тиреотоксикоза деструктивного генеза [2, 3, 4, 12].

Подострый тиреоидит (вирусный, гранулематозный, тиреоидит де Кервена)

Заболевание начинается с общей воспалительной реакции, локальной болезненности, припухлости и болезненности при пальпации в области ЩЖ. Возможно бессимптомное течение, сопровождающееся лишь тиреомегалией и небольшой общей воспалительной реакцией, но в большинстве случаев клиническая картина ПТ характеризуется локальной болью в области ЩЖ и синдромом тиреотоксикоза. Общая симптоматика выражается в недомогании, слабости, утомляемости и субфебрильной температуре. Боль в области ЩЖ усиливается при разгибании шеи и глотании.

Длительность течения варьирует от нескольких недель до нескольких месяцев. Заболевание имеет две фазы: острую и фазу восстановления. Острая фаза длится от 2 до 6 недель и характеризуется повышением уровня тиреоидных гормонов, снижением уровня ТТГ и йодированных протеинов, снижением уровня захвата радиоактивного йода. При этом наблюдаются клинические проявления гипертиреоза, болезненность при пальпации ЩЖ. Симптомы исчезают по мере нормализации уровня тиреоидных гормонов. При этом увеличение и уплотнение ЩЖ может сохраняться.

В фазе восстановления может наблюдаться лабораторная картина гипотиреоза с повышением уровня ТТГ и снижением уровня Т4, увеличивается захват железой радиоактивного йода. Гипотиреоз может сохраняться от 2 до 7 месяцев, в то время как размеры и консистенция ЩЖ приходят в норму (табл. 1) [1, 5, 6, 12].

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ)

У детей в большинстве случаев наблюдается увеличение ЩЖ при отсутствии клинических симптомов нарушения ее функции. На момент установления диагноза 52,1% детей находятся в состоянии эутиреоза, у 22,5% гипотиреоз, в 19,2% случаев имеет место субклинический гипотиреоз. Другие изменения тиреоидной функции (6,5%), а именно субклинический и манифестный гипер-

Таблица 1. Клинические фазы подострого тиреоидита

Фаза ПТ	Уровень гормонов	Захват йода ЩЖ	Клиническая картина
1	СТ4 ↑, СТ3 ↑, ТТГ ↓	низкий	тиреотоксикоз
2	норма	низкий	эутиреоз
3	СТ4 ↓, СТ3 ↓, ТТГ ↑	высокий	гипотиреоз
4	норма	нормальный	эутиреоз

тиреоз (хашитоксикоз), могут быть не зафиксированы педиатром [13]. Также отмечено, что по крайней мере у 3–4% детей с болезнью Грейвса (БГ) манифестации тиреотоксикоза предшествует ХАИТ, что указывает на существование непрерывного процесса между АИТ и БГ в пределах широкого спектра аутоиммунных нарушений ЩЖ [13, 14, 15]. Как правило, хашитоксикоз проявляется субклиническим тиреотоксикозом (изолированное подавление уровня ТТГ при нормальном Т4 и Т3). Пациенты жалуются на слабость, недомогание, раздражительность. Очень редко заболевание в начальной стадии проявляется дисфагией, болью в горле, охриплостью, чувством давления в области шеи. При гипертрофической форме определяется зоб. При пальпации железа мягкая или эластичной консистенции с зернистой поверхностью. На поздних стадиях ткань железы становится плотной, поверхность — бугристой, имитируя узловые образования. Иногда можно пальпировать несколько узловых образований, которые становятся более выраженными при заместительной терапии левотироксином, когда происходит регрессия гиперплазированной ткани на фоне угнетения ТТГ. Эти узлы представлены лимфоидными фолликулами на фоне диффузной лимфатической инфильтрации ткани железы.

В тех случаях, когда заболевание дебютирует с выраженными симптомами гипотиреоза, следует предполагать наличие атрофической формы аутоиммунного тиреоидита. ЩЖ при пальпации не увеличена или пальпируется в виде плотного, небольшого по объему образования.

Особенности клинической картины при аутоиммунном тиреоидите в детском и подростковом возрасте обусловлены непродолжительностью течения заболевания и минимальными морфофункциональными изменениями ЩЖ на начальных стадиях иммунопатологического процесса.

АИТ у детей раннего и дошкольного возраста манифестирует преимущественно гипотиреозом. С течением заболевания в детском и подростковом возрасте отмечено нарастание частоты явного гипотиреоза, причем наиболее значимо — в первые 3 года заболевания. Выявлена возможность транзиторных нарушений функции ЩЖ при АИТ. При этом отмечено, что при субклиническом гипотиреозе и гипертиреозе в половине случаев заболевания функция ЩЖ способна к спонтанному восстановлению. Отсутствуют различия основных клинико-инструментальных и биохимических показателей у пациентов с АИТ в эутиреоидном состоянии и при субклиническом гипотиреозе [16, 17, 18].

Отдаленный прогноз состояния тиреоидной функции у детей и подростков с ХАИТ достоверно отличается у пациентов с эутиреоидной функцией ЩЖ или субклиническим гипотиреозом на момент установления диагноза от тех, у кого был манифестный гипотиреоз или субклинический гипертиреоз.

Отдаленный 5-летний прогноз состояния тиреоидной функции представлен в исследовании Aversa с соавт. [19].

1. При эутиреоидном начале ХАИТ 57,1% пациентов остаются эутиреодными через 5 лет с момента манифестации, в 30,6% случаев развивается субклинический гипотиреоз и в 12,3% — развернутый гипотиреоз. Наличие зоба и повышенный уровень антител к тиреоглобулину могут служить предикторами развития гипотиреоза в будущем.
2. При наличии субклинического гипотиреоза в момент установления диагноза ХАИТ через 5 лет у 30,5% пациентов развился манифестный гипотиреоз. Однако отдаленный прогноз этой когорты пациентов не был однозначно неблагоприятным: у 40,6% спонтанно нормализовались уровни ТТГ и СТ4 к концу периода наблюдения.
3. При наличии клинико-лабораторной картины тиреотоксикоза (хашитоксикоза) в момент установления диагноза ХАИТ, что нечасто встречается в детском возрасте, показано динамическое наблюдение и тиреостатическая терапия проводится только в отдельных случаях. Спонтанное разрешение гипертиреоза при ХАИТ отмечается в среднем через 5 месяцев с момента манифестации ХАИТ, хотя отмечается значительная индивидуальная вариабельность.
4. Субклинический тиреотоксикоз (Хашитоксикоз) в момент установления диагноза ХАИТ (концентрация ТТГ в крови менее нижней границы нормы, СТ4 в пределах референсных значений). По результатам проспективных исследований субклинический гипертиреоз вследствие АИТ спонтанно разрешается в течение 1–24 месяцев с момента выявления АИТ.

Хронический фиброзный тиреоидит Риделя

Щитовидная железа увеличена, «каменистой» плотности, с неровной поверхностью, не смещается при глотании. Возможно затруднение дыхания, кашель, осиплость голоса, дисфагия. В некоторых случаях увеличение зоба сопровождается прогрессирующим гипотиреозом. Значительно реже отмечаются явления гипопаратиреоза (судорожный синдром) как следствие распространения фиброзного процесса на околощитовидные железы. При поражении мышц глазного яблока и ретробульбарных тканей возникает вторичный экзофтальм [9].

Специфические тиреоидиты

Клиническая картина хронического специфического тиреоидита определяется основным заболеванием. Щитовидная железа, как правило, плотная, безболезненная, подвижная [1].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ.

КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острый тиреоидит

Заболевание у детей начинается с внезапного появления болезненности и припухлости в области щитовидной железы, лихорадки, озноба, боли в горле, охриплости голоса и нередко дисфагии. Часто болезненность более выражена с одной стороны и иррадирует в нижнюю челюсть, ухо или затылок. Сгибание шеи приводит к уменьшению болезненности, тогда как разгибание усугубляет болевой синдром и вызывает дисфагию. Иногда симптомы возникают за несколько недель до обостре-

ния заболевания. При обследовании наблюдается повышение температуры до 38–40 ˚С и увеличение частоты сердечных сокращений. Часто ребенок не позволяет провести пальпацию ЩЖ из-за сильной болезненности. В дебюте заболевания при обследовании часто не удается обнаружить ничего, кроме припухлости в области железы. Позже возникает эритема в области ЩЖ, регионарная лимфоаденопатия, редко обнаруживается флюктуация. Возможно поражение одной доли и/или всей железы. У детей чаще вовлечена левая доля, у взрослых пациентов — правая. Частые рецидивы заболевания и вовлечение в процесс левой доли железы указывают на то, что при аномалиях третьей жаберной дуги инфекция проникает через фистулу пириформного (грушевидного) синуса между носоглоткой и щитовидной железой. Подключичные и шейные лимфатические узлы увеличены, отмечается отек мягких тканей шеи. При отсутствии адекватной антибактериальной терапии могут развиться гнойный медиастинит, сепсис, абсцесс, флегмона шеи, аспирационная пневмония. У пациентов с ОТ ЩЖ нарушается редко. Только при массивном поражении, захватывающим всю долю ЩЖ, могут появляться симптомы тиреотоксикоза деструктивного генеза [2, 3, 4, 12].

Подострый тиреоидит (вирусный, гранулематозный, тиреоидит де Кервена)

Заболевание начинается с общей воспалительной реакции, локальной болезненности, припухлости и болезненности при пальпации в области ЩЖ. Возможно бессимптомное течение, сопровождающееся лишь тиреомегалией и небольшой общей воспалительной реакцией, но в большинстве случаев клиническая картина ПТ характеризуется локальной болью в области ЩЖ и синдромом тиреотоксикоза. Общая симптоматика выражается в недомогании, слабости, утомляемости и субфебрильной температуре. Боль в области ЩЖ усиливается при разгибании шеи и глотании.

Длительность течения варьирует от нескольких недель до нескольких месяцев. Заболевание имеет две фазы: острую и фазу восстановления. Острая фаза длится от 2 до 6 недель и характеризуется повышением уровня тиреоидных гормонов, снижением уровня ТТГ и йодированных протеинов, снижением уровня захвата радиоактивного йода. При этом наблюдаются клинические проявления гипертиреоза, болезненность при пальпации ЩЖ. Симптомы исчезают по мере нормализации уровня тиреоидных гормонов. При этом увеличение и уплотнение ЩЖ может сохраняться.

В фазе восстановления может наблюдаться лабораторная картина гипотиреоза с повышением уровня ТТГ и снижением уровня Т4, увеличивается захват железой радиоактивного йода. Гипотиреоз может сохраняться от 2 до 7 месяцев, в то время как размеры и консистенция ЩЖ приходят в норму [1, 5, 6, 12].

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ)

У детей в большинстве случаев наблюдается увеличение ЩЖ при отсутствии клинических симптомов нарушения ее функции. На момент установления диагноза 52,1% детей находятся в состоянии эутиреоза, у 22,5% — гипотиреоз, в 19,2% случаев имеет место субклинический гипотиреоз. Другие изменения тиреоидной функции (6,5%), а именно субклинический и манифестный гипертиреоз (хашитоксикоз) могут быть не зафиксированы педиатром [13]. Также отмечено, что по крайней мере у 3–4% детей с болезнью Грейвса (БГ) манифестации тиреотоксикоза предшествует ХАИТ, что указывает на существование непрерывного процесса между АИТ и БГ в пределах широкого спектра аутоиммунных нарушений ЩЖ [13, 14, 15]. Как правило, хашитоксикоз проявляется субклиническим тиреотоксикозом (изолированное подавление уровня ТТГ при нормальном Т4 и Т3). Пациенты жалуются на слабость, недомогание, раздражительность. Очень редко заболевание в начальной стадии проявляется дисфагией, болью в горле, охриплостью, чувством давления в области шеи. При гипертрофической форме определяется зоб. При пальпации железа мягкая или эластичной консистенции с зернистой поверхностью. На поздних стадиях ткань железы становится плотной, поверхность — бугристой, имитируя узловые образования. Иногда можно пальпировать несколько узловых образований, которые становятся более выраженными при заместительной терапии левотироксином, когда происходит регрессия гиперплазированной ткани на фоне угнетения ТТГ. Эти узлы представлены лимфоидными фолликулами на фоне диффузной лимфатической инфильтрации ткани железы.

В тех случаях, когда заболевание дебютирует с выраженными симптомами гипотиреоза, следует предполагать наличие атрофической формы аутоиммунного тиреоидита. ЩЖ при пальпации не увеличена или пальпируется в виде плотного, небольшого по объему образования.

Особенности клинической картины при аутоиммунном тиреоидите в детском и подростковом возрасте обусловлены непродолжительностью течения заболевания и минимальными морфофункциональными изменениями ЩЖ на начальных стадиях иммунопатологического процесса.

АИТ у детей раннего и дошкольного возраста манифестирует преимущественно гипотиреозом. С течением заболевания в детском и подростковом возрасте отмечено нарастание частоты явного гипотиреоза, причем наиболее значимо — в первые 3 года заболевания. Выявлена возможность транзиторных нарушений функции ЩЖ при АИТ. При этом отмечено, что при субклиническом гипотиреозе и гипертиреозе в половине случаев заболевания функция ЩЖ способна к спонтанному восстановлению. Отсутствуют различия основных клинико-инструментальных и биохимических показателей у пациентов с АИТ в эутиреоидном состоянии и при субклиническом гипотиреозе [16, 17, 18].

Отдаленный прогноз состояния тиреоидной функции у детей и подростков с ХАИТ достоверно отличается у пациентов с эутиреоидной функцией ЩЖ или субклиническим гипотиреозом на момент установления диагноза от тех, у кого был манифестный гипотиреоз или субклинический гипертиреоз.

Отдаленный 5-летний прогноз состояния тиреоидной функции представлен в исследовании Aversa с соавт. [19].

При эутиреоидном начале ХАИТ 57,1% пациентов остаются эутиреодными через 5 лет с момента манифестации, в 30,6% случаев развивается субклинический гипотиреоз и в 12,3% — развернутый гипотиреоз. Наличие зоба и повышенный уровень антител к тиреоглобулину могут служить предикторами развития гипотиреоза в будущем.

При наличии субклинического гипотиреоза в момент установления диагноза ХАИТ через 5 лет у 30,5% пациентов развился манифестный гипотиреоз. Однако отдаленный прогноз этой когорты пациентов не был однозначно неблагоприятным: у 40,6% спонтанно нормализовались уровни ТТГ и СТ4 к концу периода наблюдения.

При наличии клинико-лабораторной картины тиреотоксикоза (хашитоксикоза) в момент установления диагноза ХАИТ, что не часто встречается в детском возрасте, показано динамическое наблюдение и тиреостатическая терапия проводится только в отдельных случаях. Спонтанное разрешение гипертиреоза при ХАИТ отмечается в среднем через 5 месяцев с момента манифестации ХАИТ, хотя отмечается значительная индивидуальная вариабельность.

Субклинический тиреотоксикоз (хашитоксикоз) в момент установления диагноза ХАИТ (концентрация ТТГ в крови — менее нижней границы нормы, СТ4 — в пределах референсных значений) является транзиторной формой тиреотоксикоза, по результатам проспективных исследований субклинический гипертиреоз вследствие АИТ спонтанно разрешается в течение 1-24 месяцев с момента выявления АИТ.

Хронический фиброзный тиреоидит Риделя

Щитовидная железа увеличена, «каменистой» плотности, с неровной поверхностью, не смещается при глотании. Возможно затруднение дыхания, кашель, осиплость голоса, дисфагия. В некоторых случаях увеличение зоба сопровождается прогрессирующим гипотиреозом. Значительно реже отмечаются явления гипопаратиреоза (судорожный синдром) как следствие распространения фиброзного процесса на околощитовидные железы. При поражении мышц глазного яблока и ретробульбарных тканей возникает вторичный экзофтальм [9].

Специфические тиреоидиты

Клиническая картина хронического специфического тиреоидита определяется основным заболеванием. Щитовидная железа, как правило, плотная, безболезненная, подвижная [1].

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. ОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

3.1.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** всем пациентам с острым тиреоидитом парентеральное введение высоких доз антибактериальных препаратов системного действия (АТХ — J01) с целью воздействия на возбудитель инфекции и предотвращение абсцедирования [2, 3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: антибактериальная терапия проводится препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины третьего, цефалоспорины четвертого, цефалоспорины пятого поколения (АТХ-группа, другие цефалоспорины и пенемы), комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, макролиды).

- Также на этапе консервативного лечения всем пациентам с острым тиреоидитом с целью достижения противовоспалительного эффекта **рекомендовано** применение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (АТХ — М01А) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.1.2. Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** хирургическое лечение пациентам с острым тиреоидитом при абсцедировании и/или наличии осложнений (свищи, медиастинит) с целью ликвидации очага инфекции, объем хирургического лечения определяется распространенностью поражения [2, 3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: когда процесс локализован в одной из долей, методом выбора является лобэктомия. При распространении инфекции за пределы капсулы в прилежащие ткани требуется дренирование. Пункционное дренирование в сочетании с антибактериальной терапией проводится при абсцедировании. Следует внимательно обследовать пациента на предмет выявления грушевидного свища в полость глотки (гипофаринкс). Для этого проводят фистулографию с бария сульфатом. В случае образования такого свища необходимо его иссечение и проведение адекватной антимикробной терапии во избежание рецидива заболевания.

3.1.3. Иное лечение

- **Рекомендуется** использование нейромониторинга во время оперативного вмешательства у пациентов с острым тиреоидитом с целью профилактики осложнений [25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: поиск и идентификация возвратно-гортанного нерва со стороны поражения могут быть осложнены воспалительной инфильтрацией. Использование постоянного нейромониторинга позволяет снизить вероятность пареза возвратно-гортанного нерва.

3.2. ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ (ВИРУСНЫЙ, ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ, ТИРЕОИДИТ ДЕ КЕРВЕНА)

Поскольку подострый тиреоидит у детей характеризуется мягким течением с самопроизвольным обратным развитием, проводится только симптоматическая терапия.

3.2.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** в острой фазе пациентам с ПТ для купирования болевого синдрома и лихорадки назначение группы нестероидных противовоспалительных

и противоревматических препаратов (ибупрофен, напроксен в таблетках внутрь). Ибупрофен может применяться с 3-месячного возраста. Напроксен назначается детям с 15 лет [1, 29, 30, 31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** в острой фазе пациентам с ПТ назначение глюкокортикоидов при неэффективности НПВС — преднизолон назначается в дозе 0,5–1 мг/кг/сутки в таблетках внутрь в течение 1 недели с дальнейшим снижением дозы в течение 3 недель [1, 32, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** в фазе восстановления пациентам с ПТ при наличии гипотиреоза назначение левотироксина натрия. Доза подбирается по уровню ТТГ (оптимальная концентрация 1–2 МЕд/л). Средняя адекватная доза левотироксина натрия составляет 25–50 мкг/сут у детей дошкольного возраста и 50–100 мкг/сут у детей школьного возраста. Левотироксин натрия назначается в течение 3–6 месяцев с постепенным снижением дозы до полной отмены, когда наступает восстановление нормальной функции ЩЖ, что подтверждается лабораторными тестами; или остается пожизненная терапия в случае, если гипотиреоз сохраняется [1, 5, 6, 8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Не рекомендуется** назначение тиреостатической терапии пациентам с ПТ с целью коррекции тиреотоксикоза [1, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: характер тиреотоксикоза при ПТ — деструктивный, назначение тиреостатической терапии не обосновано, но требуется тщательный контроль.

- **Не рекомендуется** назначение антибиотикотерапии пациентам с ПТ с лечебной целью [1, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: антибиотикотерапия неэффективна, так как этиология заболевания, предположительно, вирусная.

3.3. ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

3.3.1. Консервативное лечение

Снижение функции ЩЖ у детей и подростков с АИТ не является облигатным симптомом заболевания. Однако наличие приобретенного первичного гипотиреоза следует расценивать как результат АИТ, вследствие чего возникает необходимость в заместительной терапии препаратами левотироксина натрия.

- **Рекомендуется** пациентам с АИТ левотироксин натрия при явном снижении функции ЩЖ (повышение уровня ТТГ и снижение уровня СТ4):
  - в адекватной дозе 100 мкг/м^2 или
  - в возрасте от 1 до 5 лет в дозе 4–6 мкг/кг/сут;
  - в возрасте от 6 до 10 лет в дозе 3–4 мкг/кг/сут;
  - в возрасте 11 лет и старше в дозе 2–3 мкг/кг/сут [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: у пациентов с зобом доза левотироксина натрия может быть несколько выше, для поддержания низко нормального уровня ТТГ (от 0,3 до 1,0 МЕ/л, минимизируя его зобогенный эффект. Исследование уровней ТТГ и СТ4 должно проводиться каждые 6–8 недель с момента начала терапии. По достижении эутиреоидного состояния — каждые 6–12 месяцев.

- **Рекомендуется** пациентам с АИТ при наличии субклинического гипотиреоза (повышение уровня ТТГ до 10 МЕ/л и нормальный уровень СТ4) в связи с отсутствием данных относительно оптимального лечения.
  1. Подтвердить, что АИТ действительно имеет место.
  2. Перепроверить уровень ТТГ в крови, чтобы исключить лабораторную ошибку и влияние иных факторов (стресс, переохлаждение и т.п).
  3. Пациентам моложе 3-летнего возраста — лечение левотироксином натрия при уровне ТТГ от 5 до 10 МЕ/л при нормальном СТ4.
  4. Пациентам старше 3-х лет / при уровне ТТГ от 5 до 10 МЕ/л при нормальном СТ4 — наблюдение.
  5. Пациентам при уровне ТТГ выше 10 МЕ/л — лечение левотироксином натрия, если оно не было начато ранее [8, 27, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.4. ХРОНИЧЕСКИЙ ФИБРОЗНЫЙ ТИРЕОИДИТ РИДЕЛЯ

3.4.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** назначение глюкокортикоидов всем пациентам с тиреоидитом Риделя с противовоспалительной целью [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: ГК рассматривают как основу консервативной терапии, противовоспалительное действие которых наиболее эффективно при использовании на ранних стадиях заболевания. Эффективной дозы в настоящее время не существует.

- **Рекомендуется** назначение препаратов кальция и альфакальцидола пациентам с ТР при развитии симптомов гипопаратиреоза с целью их ликвидации [5, 23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.4.2. Хирургическое лечение

- Оперативное вмешательство в минимальном объеме **рекомендовано** пациентам с ТР только при признаках компрессионного синдрома [23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: из-за отсутствия границы между фиброзной и нормальной тканью ЩЖ риск периоперационных осложнений высокий: даже при ограниченных хирургических вмешательствах достигает 39%. Предусмотрено минимальное хирургическое вмешательство для облегчения симптомов компрессии.

3.5. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТИРЕОИДИТЫ

Лечение хронических специфических тиреоидитов не должно ограничиваться заместительной терапией гипотиреоза, необходимо лечение основного заболевания.

3.5.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** пациентам со специфическим тиреоидитом антимикробная терапия с целью воздействия на возбудитель основного заболевания (в зависимости от возбудителя используются противотуберкулезные препараты, пенициллины, чувствительные к беталактамазам и др.) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** пациентам со специфическим тиреоидитом назначение левотироксина натрия при возникновении гипотиреоза [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.5.2. Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** при неэффективности консервативной терапии с целью ликвидации очага поражения частичная резекция ЩЖ [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: когда процесс локализован в одной из долей, методом выбора является лобэктомия. При распространении инфекции за пределы капсулы в прилежащие ткани требуется дренирование. При хирургическом удалении пораженного очага имеется риск развития послеоперационного гипотиреоза.

3.5.3. Иное лечение

- **Рекомендуется** использование нейромониторинга во время оперативного вмешательства у пациентов с целью профилактики осложнений [24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: поиск и идентификация возвратно-гортанного нерва со стороны поражения может быть осложнен воспалительной инфильтрацией. Использование постоянного нейромониторинга, позволяет снизить вероятность пареза возвратно-гортанного нерва.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫЙ ФАКТОРОВ

1. Для ОТ медицинская реабилитация отсутствует. В большинстве случаев исходом заболевания является полное выздоровление. Функция ЩЖ не страдает.
2. Для ПТ медицинская реабилитация отсутствует. В большинстве случаев исходом заболевания является полное выздоровление.
3. Для специфических тиреоидитов подходы к медицинской реабилитации определяются характером основного заболевания, ставшего причиной специфического тиреоидита.
4. Пациентам с ТР рекомендована социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников. Реабилитационные мероприятия у пациентов с ТР могут осуществляться в специализированных санаториях [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Острый тиреоидит

- **Рекомендуется** с целью профилактики ОТ своевременное лечение первичных очагов инфекции [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Подострый тиреоидит

- **Рекомендуется** профилактика ОРВИ всем лицам с целью профилактики ПТ [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: рекомендация обусловлена этиопатогенезом ПТ.

Диспансерное наблюдение зависит от тяжести состояния пациента и длительности определённой фазы заболевания.

Хронический аутоиммунный тиреоидит

Профилактических мероприятий для АИТ не разработано.

Диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется** детям с ХАИТ с целью наблюдения за ростом и развитием ребенка, контроля за функциональным состоянием и наличием структурных изменений ЩЖ (табл. 2) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Диспансерное наблюдение **рекомендуется** проводить в соответствии с предлагаемой ниже методикой.

Тиреоидит Риделя

Профилактики ТР в настоящее время нет, однако следует обратить внимание на провоцирующие факторы и условия, усугубляющие симптомы обструкции (курение, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, загрязненность окружающего воздуха, климатические условия).

Диспансерное наблюдение зависит от тяжести состояния пациента и вовлечения в патологический процесс окружающих органов и тканей, частота контрольных исследований и консультации специалистов определяется индивидуально.

Таблица 2. Диспансерное наблюдение детей с хроническим аутоиммунным тиреоидитом

Медицинская услуга	Сроки проведения	Возможные выявляемые дефекты
Осмотр врача-детского эндокринолога (врача-педиатра)	после установления диагноза: - в эутиреоидной фазе — 1 раз в год; - при наличии субклинического гипотиреоза — 1 раз в 6 месяцев; - в гипотиреоидной фазе при подборе терапии 1 раз в 6–8 недель; далее 1 раз в 6 месяцев	
Гормональные исследования (исследование уровня ТТГ в крови, СТ4 в сыворотке крови)	после установления диагноза: - в эутиреоидной фазе — 1 раз в год; - при наличии субклинического гипотиреоза — 1 раз в 6 месяцев; - в гипотиреоидной фазе при подборе терапии 1 раз в 6–8 недель; далее 1 раз в 6 месяцев	- при первичном гипотиреозе уровень ТТГ значительно ↑↑, уровень свободного Т4 ↓; - при субклиническом гипотиреозе уровень ТТГ ↑, уровень свободного Т4 в норме
Определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови	только в момент установления диагноза	значительно ↑↑↑ при АИТ
УЗИ ЩЖ	- непосредственно после установления диагноза; - контроль — 1 раз в год	- характерная УЗ-картина АИТ; - изменение объема ЩЖ№; - наличие узловых образований

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Острый тиреоидит

1. Показания для госпитализации (экстренной) в медицинскую организацию (стационар) при остром тиреоидите — во всех случаях.
2. Показания к выписке пациента из медицинской организации при ОТ:
   - после оперативного лечения с радикальным устранением очага поражения;
   - при консервативном лечении после проведенной антибактериальной терапии с положительным результатом лечения и устранением угрозы рецидива и персистенции заболевания.

Подострый тиреоидит

1. Показания для госпитализации (экстренной) в медицинскую организацию (стационар) при ПТ имеются при наличии у пациента:
   - выраженного болевого синдрома;
   - выраженных симптомов тиреотоксикоза.
2. Показания к выписке пациента из медицинской организации при ПТ:
   - купирование болевого синдрома;
   - устранение выраженных симптомов тиреотоксикоза.

Хронический аутоиммунный тиреоидит

В большинстве случаев госпитализация не требуется.

1. Показания для плановой госпитализации:
   - нарушение функции ЩЖ, не поддающееся коррекции на амбулаторном этапе;
   - наличие узловых образований в ЩЖ, требующих обследования в условиях стационара.

Тиреоидит Риделя

1. Показания для плановой госпитализации:
   - нарушение функции ЩЖ, не поддающееся коррекции на амбулаторном этапе.
2. Показания для экстренной госпитализации:
   - развитие синдрома компрессии трахеи и пищевода.
3. Показания к выписке пациента из стационара:
   - улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях.

Общие для всех заболеваний.

1. При необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения.
2. Грубое нарушение госпитального режима.
3. По письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача медицинской организации или его заместителя по лечебной работе.

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 до публикации, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работ.

ПРИЛОЖЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций.

1. Врач-педиатр.
2. Врач-детский эндокринолог.

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 5. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

ПОРЯДОК ОБНОВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

1. Острый тиреоидит

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с оценкой СОЭ	A	1
2	Выполнено исследование уровня ТТГ в крови при наличии клинической картины тиреотоксикоза	C	2
3	Выполнено УЗИ ЩЖ	A	1
4	Выполнена сцинтиграфия ЩЖ с натрия пертехнетатом [99mTc] * в сомнительных случаях	B	2
5	Проведена КТ шеи с внутривенным болюсным контрастированием при массивном поражении с целью диагностики осложнений: медиастинита, флегмоны шеи и свищей с трахеей	B	2
6	Проведена антибактериальная терапия	A	1
7	Выполнено пункционное дренирование в сочетании с антибактериальной терапией при абсцедировании	B	2
8	Выполнено оперативное вмешательство на ЩЖ при абсцедировании или распространенном процессе с целью ликвидации воспаления	A	1

2. Подострый тиреоидит

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови с оценкой СОЭ	A	1
2	Выполнено исследование уровня ТТГ в крови, СТ3, СТ4 в сыворотке крови	A	3
3	Проведено УЗИ ЩЖ	A	3
4	Проведена сцинтиграфия ЩЖ с натрия пертехнетатом [99mTc] в сомнительных случаях по решению врачебной комиссии с учетом имеющейся патологии	A	3
5	Назначены бета-адреноблокаторы, НПВС или ГКС, при необходимости, в указанных дозах	C	5

3. Хронический аутоиммунный тиреоидит

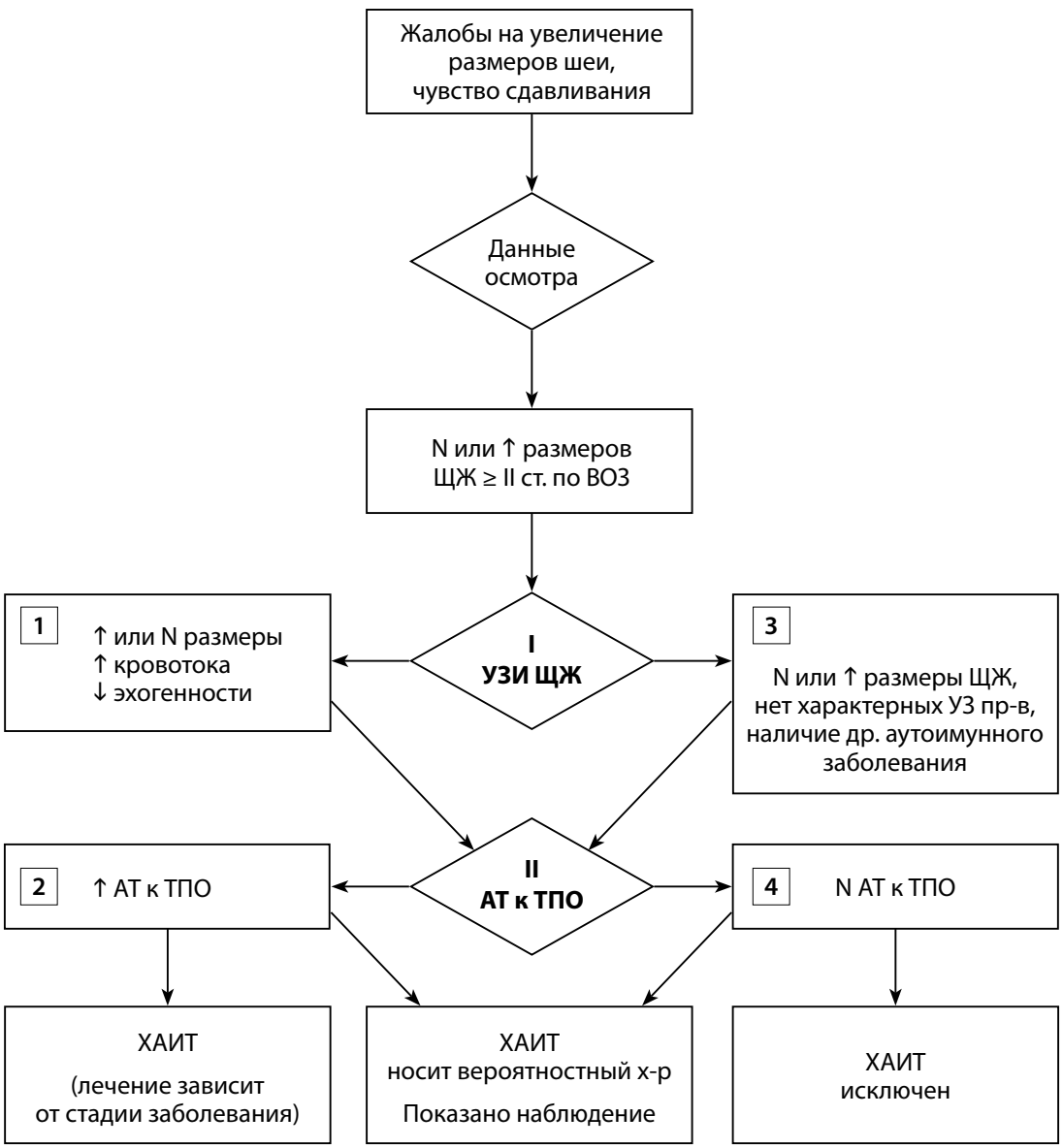
№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Проведено УЗИ ЩЖ	A	1
2	Выполнено определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови	A	1
3	Выполнен исследование уровня ТТГ в крови, СТ3, СТ4 в сыворотке крови	B	2
4	Назначен левотироксин натрия, СТ4 при необходимости, в указанных дозах	A	1

4. Тиреоидит Риделя

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено исследование уровня ТТГ в крови, СТ3, СТ4 в сыворотке крови	2	A
2	Выполнено исследование уровня кальцитонина в крови при наличии узловых образований	2	A
3	Проведено УЗИ ЩЖ	2	A
4	Проведена КТ шеи с внутривенным болюсным контрастированием пациентам, при необходимости	4	B
5	Проведено лечение в необходимом объеме: консервативное или хирургическое (при наличии синдрома компрессии)	5	C
6	Проведено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей щитовидной железы	2	A

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

Хронический аутоиммунный тиреоидит



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. — М., 2020. — 109-125 с. [Dedov II, Peterkova VA. Spravochnik detskogo endokrinologa. — 2020:109-125 (In Russ.)]
2. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid.* 2010;20: 247-255. doi: https://doi.org/ 10.1089/thy.2008.0146
3. Melmed, Shlomo, Polonsky KS, Larsen PR. Acute Infectious Thyroiditis. Willams Textbook of Endocrinology. By Henry M. Kronenberg. 11th ed. Philadelphia: Elsevier. 2008:945-47
4. Yolmo D, Madana J, Kalaiarasi R, et al. Retrospective case review of pyriform sinus fistulae of third branchial arch origin commonly presenting as acute suppurative thyroiditis in children. *J Laryngol Otol.* 2012;126:737-742. doi: https://doi.org/ 10.1017/S0022215112000898
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — Глава 13. Болезни щитовидной железы. Подострый тиреоидит. [Dedov II, Mel'nichenko GA. Nacional'noe rukovodstvo. — M.: GEOTAR-Media, 2016. — glava Glava 13. Bolezni shchitovidnoj zhelezy. Podostryj ti-reoidit (In Russ.)]
6. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2100. doi: https://doi.org/ 10.1210/jc.2002-021799
7. Wondisford FE, Radovick S. Clinical Management of Thyroid Disease — Philadelphia. 2009:191-202
8. Синнаи Г. Детская тиреоидология // Перевод с англ. под ред. Петерковой В.А. — М., 2016. — 174-207 с. [Sinnai G. Detskaya tireoidologiya. // perevod Perevod s angl. pod redakciej red. Peterkovoj V.A. — M., 2016:174-207 (In Russ.)]
9. J.V. Hennessey. Riedel's. Clinical review: *J Clin Endocrinol Metab*. 96(10):3031–304. doi: https://doi.org/ 10.1210/jc.2011-0617
10. Wasniewska M, Corrias A, Arrigo T, et al. Frequency of Hashimoto's thyroiditis antecedents in the history of children and adolescents with graves' disease. *Horm Res Paediatr.*2010;73:473–6. doi: https://doi.org/ 10.1159/000313395
11. Кияев А.В. Аутоиммунный тиреоидит у детей. Попробуем взглянуть по-иному? // *Клиническая и экспериментальная эндокринология*. — 2008. — Т. 4. — №3. — С. 23-26. [Kiyaev AV. Autoimmunnyj tireoidit u detej. Poprobuem vzglyanut' po-inomu? Klinicheskaya i eksperimental'naya endokrinologiya. 2008;4(3):23-26 (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/ket20084323-27
12. Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:447–451. doi: https://doi.org/10.1016/s0165-5876(03)00010-7
13. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm Res Paediatr*. 2012;78: 232–6. doi: https://doi.org/ 10.1159/000343815
14. Troisi A, Novati P, Sali L, et al. Graves' thyrotoxicosis following Hashimoto's thyroiditis. *Res Rep Endocr Disord*. 2013;3:13–5
15. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. Outcomes of children with hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr*. 2012;77:36–40. doi: https://doi.org/10.1159/000334640
16. Казаченко Н.В. Особенности течения аутоиммунного тиреоидита у детей и подростков // автореферат канд. диссертации. — С-Петерб., — 2010. – 16 с. [Kazachenko NV. Osobennosti techeniya autoimmunnogo tireoidita u detej i pod-rostkov // avtoreferat kand. Dissertaciidissertacii. 2016:16 (In Russ.)]
17. Crisafulli G, Gallizzi R, Aversa T, et al. Thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis is closely conditioned by the biochemical picture at diagnosis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44:22. doi: https://doi.org/10.1186/s13052-018-0461-5
18. Radetti G, Gottardi E, Bona G, et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006;149:827–32. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.08.045
19. Aversa T, Corrias A, Salerno M, et al. Five year prospective evaluation of thyroid function test evolution in children with Hashimoto's Thyroiditis presenting with either Euthyroidism or subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2016;26:1450–6. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2016.0080
20. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей и подростков. Пособие для врачей. — М.: Видар. — 1999. — 56 с. [Kasatkina EP, Shilin DE, Pykov MI. Ul'trazvukovoe issledovanie shchitovid-noj zhelezy u detej i podrostkov. Posobie dlya vrachej. M.: Vidar. 1999:56 (In Russ.)]
21. Рюмин Г.А., Шилин Д.Е., Касаткина Э.П., Пыков М.И. Новые подходы в дифференциальной диагностике диффузного нетоксического зоба у детей и подростков // Sonoace International (русская версия). — 2000. — Вып. 7. — С. 65-69. [Ryumin GA, Shilin DE, Kasatkina EP, Pykov MI. Novye podhody v diffe-rencial'noj diagnostike diffuznogo netoksicheskogo zoba u detej i podrostkov. Sonoace International (russkaya versiya). 2000;7:65-69 (In Russ.)]
22. Касаткина Э.П., Мартынова М.И., Петеркова В.А., и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей // Клиническая тиреодология. — 2003. — Т. 1. — №1. — С. 26-27 [Kasatkina EP, Martynova MI, Peterkova VA, i dr. Klinicheskie rekomenda-cii Rossijskoj Associacii endokrinologov po diagnostike i lecheniyu autoim-munnogo tireoidita u detej. Klinicheskaya tireodologiya. 2003;1(1):26-27 (In Russ.)]
23. Зубеев П.С., Коновалов В.А., Орлинская Н.Ю., Бедерина Е.Л., Саранцев Б. В., Жуков М.А. Дооперационная диагностика и лечение тиреоидита Риделя // *Медицинский Альманах*. — 2010. — Т. 3. — №12. — С. 138-14021 [Zubeev PS, Konovalov VA, Orlinskaya NYu, Bederina EL, Sarancev BV, Zhu-kov MA. Dooperacionnaya diagnostika i lechenie tireoidita Ridelya. Medicin-skij Al'manah. 2010;3(12):138-14021 (In Russ.)]
24. Gosi SKY, Nguyen M, Garla VV. Riedel Thyroiditis // *StatPearls* [Internet]. — 2020
25. Cirocchi R, Arezzo A, D'Andrea V, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews Intervention*. 2019. doi: https://doi.org/10.1002/14651858.CD012483.pub2
26. Румянцев П.О. Интраоперационный нейромониторинг в тиреоидной хирургии // *Эндокринная хирургия*. — 2013. —№3. — С. 32-40 [Rumyancev PO. Intraoperacionnyj nejromonitoring v tireoidnoj hirurgii. *Endokrinnaya hirurgiya.* 2013;3:32-40 (In Russ.)]
27. Brown RS. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. *J Clin Res Pediatr En docrinol.* 2013;5(Suppl 1):45-49. doi: https://doi.org/ 10.4274/jcrpe.855
28. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J.* 2014;3:76–94. doi: https://doi.org/10.1159/000362597
29. Shrestha RT, Hennessey J. Acute and subacute, and Riedel's thyroiditis. 2015
30. Шелковский В.И., Студеникин В.М., Пак Л.А. и др. Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике // *Лечащий врач*. — 2011. — №11. — С. 82 [Shelkovskij VI, Studenikin VM, Pak LA. i dr. Nesteroidnye protivovospa-litel'nye sredstva v pediatricheskoj praktike. *Lechashchij vrach*. 2011;11:82 (In Russ.)]
31. ГРЛС https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=139e00d4-7c34-4098-88f3-683193e33c3e&t
32. Bilbao NA, Kaulfers AMD, Bhowmick SK. Subacute thyroiditis in a child. *AACE clinical case reports*. 2019;5(3):e184-e186. doi: https://doi.org/ 10.4158/ACCR-2018-0211
33. Engkakul ., Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. de Quervain thyroiditis in a young boy following hand–foot–mouth disease. *European Journal of Pediatrics*. 2011, 170(4), 527–529. doi: https://doi.org/ 10.1007/s00431-010-1305-5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Вадина Татьяна Алексеевна**, к.м.н. [**Tatiana A. Vadina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3876-6354; e-Library SPIN: 8006-9139; e-mail: klimenkopediatr@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н. [**Valentina A. Peterkova**, MD, PhD];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5507-4627; e-Library SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com.
Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [**Olga B. Bezlepkina**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9621-5732;
e-Library SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru
Ширяева Татьяна Юрьевна, к.м.н. [**Tatiana Y. Shiryaeva**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2604-1703;
e-Library SPIN: 1322- 0042; e-mail: tasha-home@list.ru
Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [**Elena V. Nagaeva**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6429-7198;
e-Library SPIN: 4878-7810; e-mail: nagaeva.ev@mail.ru
Чикулаева Ольга Александровна, к.м.н. [**Olga A. Chikulaeva**, MD, PhD];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4743-4661; eLibrary SPIN-код: 6813-5061; e-mail: chikulaeva.olga@gmail.com
Башнина Елена Борисовна, д.м.н. [**Elena B. Bashnina**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7063-1161;
eLibrary SPIN-код: 5568-0690, e-mail: bashnina@mail.ru
Болотова Нина Викторовна, д.м.н. [**Nina V. Bolotova**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8148-526X;
eLibrary SPIN: 5061-1600; e-mail: kafedranv@mail.ru
Галкина Галина Александровна, д.м.н [**Galina A. Galkina**, MD, PhD]; e-mail: g.galkina@rniiap.ru.
Кияев Алексей Васильевич, д.м.н. [**Alexey V. Kiyaev**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5578-5242;
e-Library SPIN: 7092-7894; e-mail: thyroend@mail.ru
Колодкина Анна Александровна, к.м.н. [**Anna A. Kolodkina**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7736-5372;
SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru
Кострова Ирина Борисовна [**Irina B. Kostrova**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0112-3785;
eLibrary SPIN-код: 9224-7047; e-mail: ira-kostrova@mail.ru
Малиевский Олег Артурович, д.м.н [**Oleg A. Malievsky**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2599-0867;
eLibrary SPIN-код: 6813-5061; e-mail: malievsky@list.ru
Петряйкина Елена Ефимовна, д.м.н. [**Elena E. Petryaykina**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8520-2378;
eLibrary SPIN: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru
Самсонова Любовь Николаевна, д.м.н. [**Lubov N. Samsonova**, MD, PhD];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0208-4116; eLibrary SPIN: 7117-0960; e-mail: samsonovarmapo@yandex.ru
Светлова Галина Николаевна, к.м.н. [**Galina N. Svetlova**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4328-2090;
eLibrary SPIN: 9356-2673; e-mail: g_svetlova@mail.ru
Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н. [**Tatiana E. Taranushenko**, MD, PhD];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003- 2500-8001; eLibrary SPIN: 4777-0283; e-mail: tetar@rambler.ru
Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н. [**Igor S. Chugunov**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4915-1267;
SPIN-код: 1514-5005; e-mail: chugunovigor@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 17.09.2024. Рукопись одобрена: 19.09.2024. Received: 17.09.2024. Accepted: 19.09.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В., Вадина Т.А., Чикулаева О.А., Башнина Е.Б., Болотова Н.В., Галкина Г.А., Кияев А.В., Колодкина А.А., Кострова И.Б., Малиевский О.А., Петряйкина Е.Е., Самсонова Л.Н., Светлова Г.Н., Таранушенко Т.Е., Чугунов И.С. Клинические рекомендации «Тиреоидиты у детей» // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №2. — С. 69-83. doi: https://doi.org/10.14341/ket12795

TO CITE THIS ARTICLE:

Peterkova VA, Bezlepkina OB, Shiryaeva TU, Nagaeva EV, Vadina TA, Chikulaeva OA, Bashnina EB, Bolotova NV, Galkina GA, Kiyaev AV, Kolodkina AA, Kostrova IB, Malievsky OA, Petryaykina EE, Samsonova LN, Svetlova GN, Taranushenko TE, Chugunov IS. Clinical guidelines “Thyroiditis in Children”. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(2):69-83. doi: https://doi.org/10.14341/ket12795

ШЕРВИНСКИЙ ВАСИЛИЙ ДМИТРИЕВИЧ: ВЫДАЮЩИЙСЯ ЭНДОКРИНОЛОГ И УЧЕНЫЙ-НОВАТОР

Шервинский Василий Дмитриевич — выдающийся врач и ученый, внесший значительный вклад в развитие эндокринологии в России. В начале XX века он активно содействовал внедрению научных достижений в области гормонов и заболеваний эндокринной системы в медицинскую практику. В.Д. Шервинский сыграл ключевую роль в становлении эндокринологической службы, которая в 2025 году отметит свое 100-летие. Его работы стали основой современных подходов к лечению заболеваний, таких как сахарный диабет и патологии щитовидной железы. Помимо этого, он уделял большое внимание подготовке врачей, создавая образовательные программы для будущих специалистов. Его достижения оказали огромное влияние на развитие медицинской науки и практики. Наследие В.Д. Шервинского остается актуальным и сегодня, вдохновляя новых специалистов в области эндокринологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Шервинский Василий Дмитриевич; эндокринология; щитовидная железа.

VASILY DMITRIEVICH SHERVINSKY: AN OUTSTANDING ENDOCRINOLOGIST AND PIONEERING SCIENTIST

Vasily D. Shervinsky was an outstanding physician and scientist who made a significant contribution to the development of endocrinology in Russia. In the early 20th century, he actively promoted the introduction of scientific achievements in the field of hormones and diseases of the endocrine system into medical practice. Vasily D. Shervinsky played a key role in the formation of the endocrinological care system, which will celebrate its 100th anniversary in 2025. His works became the basis of modern approaches to the treatment of diseases such as diabetes mellitus and thyroid pathologies. In addition, he paid great attention to the training of doctors, creating educational programmes for future specialists. His achievements had a huge impact on the development of medical science and practice. Vasily D. Shervinsky's legacy remains relevant today, inspiring new specialists in the field of endocrinology.

KEYWORDS: Vasily D. Shervinsky; endocrinology; thyroid gland.

Василий Дмитриевич Шервинский (1850–1941) — выдающийся российский врач, патолог и педагог, сыгравший ключевую роль в становлении отечественной эндокринологии. Родившись в Омске, он рано потерял родителей и воспитывался в Москве. Обладал неординарными способностями и блестяще учился, окончив с золотой медалью медицинский факультет Императорского Московского университета с отличием. В 80-х годах XIX века он стажировался в Германии и Франции, углубляя знания в патологии и терапии.

В связи с началом формирования эндокринологии как науки в мире, В.Д. Шервинский включает в свой курс лекций материалы по заболеваниям «закрытых» желез (желез внутренней секреции). Он приступает к обсуждению отдельных вопросов, касающихся патологии щитовидной железы. Так, В.Д. Шервинский показывает, что обнаруживаемое при вскрытии коллоидное перерождение в щитовидной железе, столь частое и обыкновенное явление, что может считаться нормальным и не относится к новообразованиям [1]. Также В.Д. Шервинский в своих лекциях изложил клинику базедовой болезни, микседемы, аддисоновой болезни, нарушений роста, гипофизарных заболеваний и др. [2].

Дальнейшая педагогическая и научно-организационная деятельность В.Д. Шервинского позволяет считать его основоположником отечественной эндокринологии. После Октябрьской революции В.Д. Шервинского назначают членом Ученого медицинского совета при Наркомздраве РСФСР, а позже (в 1919 году) —

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024

научным руководителем лаборатории тиреоидэктомированных коз — прототипа современного НМИЦ эндокринологии. В основе создания фермы лежал феномен усиления лактации у тироидэктомированных животных, что получит объяснение спустя 60 лет. Под руководством В.Д. Шервинского в производство внедрят такие препараты, как адреналин, антитиреоидин, овариорин, маммокрин, пантокрин и другие, а также будет предложена оригинальная технология производства инсулина, способ получения тестостерона из крови, оттекающей из семенников быка [3].

На рубеже 1924–1925 гг. начинает работу Российское эндокринологическое научное общество, целью которого, по выражению его основателя В.Д. Шервинского, станет объединение коллективных усилий клиницистов и ученых для внесения «посильной лепты в сокровищницу общечеловеческих знаний». Вслед за созданием Общества В.Д. Шервинский начнет выпуск журнала, посвященного проблемам внутренней секреции — «Вестник эндокринологии» — одного из предшественников журнала «Проблемы эндокринологии» [4].

В 1929 г. Василий Дмитриевич Шервинский совместно с отечественным патологом Гавриилом Петровичем Сахаровым издаст первое фундаментальное руководство по клинической эндокринологии — «Основы эндокринологии». Этот труд станет ключевым учебным пособием для подготовки многих поколений эндокринологов. В 1933 году, благодаря инициативе и усилиям В.Д. Шервинского, на базе Центрального института усовершенствования врачей будут организованы курсы для врачей-терапевтов по эндокринологии, которые впоследствии лягут в основу создания кафедры эндокринологии [2].

В.Д. Шервинский уделял большое внимание обучению медицинских кадров. Он активно участвовал в разработке образовательных программ, готовя новое поколение специалистов, которые могли эффективно решать проблемы, связанные с эндокринными заболеваниями. Благодаря его усилиям была создана база для исследований, которые стали фундаментом российской эндокринологии. Вклад В.Д. Шервинского ценится и сегодня: его труды вдохновляют врачей, а подходы, заложенные им, до сих пор остаются актуальными. В наступающий год 100-летия эндокринологической службы нашей страны особенно важно вспомнить таких первопроходцев, как Василий Дмитриевич Шервинский, чье наследие продолжает служить здоровью миллионов людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Кандрор В.И., Маколина Н.П., Иванова Н.Д. К истории эндокринологии в России. В.Д. Шервинский // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. —Т. 58. — №1. — С. 74–76. [Melnichenko GA, Kandror VI, Makolina NP, Ivanova ND. On the history of endocrinology in Russia. V.D. Shervinsky. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(1):74-76. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl201258174-76
2. Сумина С.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Кузьмин А.Г. История института высшего и дополнительного профессионального образования ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. —Т. 70. — №3. — С. 4–8. [Sumina SV, Pigarova EA, Dzeranova LK, Kuzmin AG. The history of the institute of higher and additional professional education of the Endocrinology Reserch Centre. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):4-8. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl13470
3. Мельниченко Г.А. Развитие эндокринологии в России (90-летие Российской ассоциации эндокринологов) // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. —Т. 61. — №1. — С. 4–10. [Melnichenko GA. The development of endocrinology in Russia (On the occasion of the 90th anniversary of the Russian Association of Endocrinologists). *Problems of Endocrinology*. 2015;61(1):4-10. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl20156114-10
4. Журналу — 50. // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — №2. — С. 3–7. [The Problems of Endocrinology journal is 50 years old. *Problems of Endocrinology*. 2005;51(2):3-7. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl20055123-7

ЦИТИРОВАТЬ:

Шервинский Василий Дмитриевич: выдающийся эндокринолог и ученый-новатор // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №2. — С. 84-85. doi: https://doi.org/10.14341/ket12812

TO CITE THIS ARTICLE:

Vasily Dmitrievich Shervinsky: an outstanding endocrinologist and pioneering scientist. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(2):84-85. doi: https://doi.org/10.14341/ket12812