

Керівні настанови Європейської тиреоїдної асоціації щодо субклінічного гіпотиреозу у вагітних та дітей, 2014

Частина 2*

<http://www.karger.com/Article/FullText/362597>

J. Lazarus^a, R.S. Brown^c, C. Daumerie^d, A. Hubalewska-Dydejczyk^e, R. Negro^f, B. Vaidya^b

^a Thyroid Research Group, Institute of Molecular Medicine, Cardiff University, University Hospital of Wales, Cardiff, UK

^b Department of Endocrinology, Royal Devon and Exeter Hospital and University of Exeter Medical School, Exeter, UK

^c Clinical Trials Research Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, Mass., USA

^d Endocrinologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

^e Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

^f Division of Endocrinology, V. Fazzi Hospital, Lecce, Italy

Eur Thyroid J. 2014;3:76-94 (doi: 10.1159/000362597)

СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Діагностика та причини субклінічного гіпотиреозу у дітей

Динамічні зміни функції щитоподібної залози відбуваються у новонародженої дитини, але концентрацію ТТГ у сироватці крові > 5 мОД/л можна вважати аномальною на 2-му місяці життя при використанні сучасних аналізів третього покоління [111, 112]. Після цього рівень ТТГ у сироватці крові та тиреоїдного гормона продовжує поступово знижуватися до значень, характерніших для дорослої людини. Оскільки концентрація FT₄ у сироватці крові дещо вища у молодих, слід використовувати оптимально вікові референтні значення для аналізу, хоча вони не завжди доступні. Визначення вмісту СГ значно варіює в різних дослідженнях, причому деякі обмежують визначення незначно

підвищеним значенням, використовуючи сироваткову концентрацію ТТГ (наприклад, від 5 до 10 мОД/л), пов'язуючи його з відповідними віку нормальними концентраціями ТТ₄ або FT₄, інші використовують менш суворі визначення без будь-якої верхньої межі ТТГ.

Крім нормативних значень, немовлята та діти відрізняються від дорослих за причинами, а отже, за перебігом дисфункції щитоподібної залози, а також за наслідками. Унікальний для грудного та дитячого віку гормон щитоподібної залози має важливий (залежний від віку) вплив на розвиток мозку, особливо в перших 3 роки життя, тоді як вплив на лінійний ріст зберігається до закриття зон росту в підлітковому віці [113]. Щитоподібна залоза в грудному та дитячому віці також особливо сприйнятлива до впливу іонізуючого випромінювання [114, 115]. Очевидно, що рішення про те, чи слід лікувати дитину із СГ, залежатиме не лише від потенційних негативних наслідків, а і від імо-

* Продовження. Початок в «Українському журналі дитячої ендокринології».— 2021.— № 1.— С. 40—51.

Стаття надійшла до редакції 6 червня 2022 р.

Переклад — Кавецька Юлія Сергіївна, дитячий ендокринолог,
консультативно-діагностична поліклініка НДСА ОХМАТДИТ МОЗ України
E-mail: kavetska.md@gmail.com

вірності погіршення СГ. Загалом у регіонах з достатнім забезпеченням йоду СГ у дітей молодшого віку частіше є ідіопатичним або пов'язаним із різноманітними перинатальними та генетичними причинами, тоді як автоімунні захворювання щитоподібної залози частіше трапляються у дітей старшого віку та підлітків.

Перебіг субклінічного гіпотиреозу у дітей та підлітків

Загальна популяція

L. Lazar та співавт. [116] повідомили про незначне підвищення рівня ТТГ у 121052 дітей, яким проведено обстеження функції щитоподібної залози в одному із закладів охорони здоров'я в Ізраїлі. З 2,9 % дітей, у яких початкова концентрація ТТГ у сироватці крові становила 5,5–10,0 мОД/л, повторне вимірювання в середньому через 2 міс виявило нормальний рівень ТТГ у 73,6 % і незначно аномальний — у 20,0 % з тенденцією до нормалізації у повторно перевірених протягом наступних 5 років. Якщо початкова концентрація ТТГ у сироватці крові була > 10 мОД/л, то нормалізація в подальшому спостерігалася лише у 40 % пацієнтів. Із тих, у кого початкова концентрація ТТГ у сироватці крові становила 5,5–10,0 мОД/л, 8,5 % отримували лікування, хоча причини терапії не було визначено. Вміст антитиреоїдних антитіл виміряли лише у 20 % пацієнтів, додаткова клінічна інформація була відсутня. Прогностичними чинниками прогресування були початкова концентрація ТТГ у сироватці крові > 7,5 мОД/л та жіноча стать, але не вік пацієнтів.

«Персистентна гіпертиреотропіємія» та неавтоімунний («ідіопатичний») субклінічний гіпотиреоз

Останніми роками збільшилася частота виявлення незначного підвищення концентрації ТТГ у сироватці крові при скринінгу новонароджених [117], що частково пояснюється підвищеною жорсткістю критеріїв діагностики вродженого гіпотиреозу [118, 119]. Виявлення збільшення вмісту ТТГ більш поширене серед недоношених дітей [120], малих для гестаційного віку [121] та після запліднення *in vitro* [122], а також серед дітей з трисомією 21-ї хромосоми (синдром Дауна) [123]. У невеликій кількості випадків продемонстровано легку морфологічну аномалію розвитку щитоподібної залози [124] або генетичний дефект гормоногенезу щитоподібної залози. До останнього віднесено мутації в генах рецептора ТТГ [124–126], подвійну оксидазу 2 [127] і тиреоїдну пероксидазу [124]. Хоча багато таких випадків є транзиторними відхиленнями, у деяких з них СГ зберігається.

Дослідження виявило 16 випадків «транзиторної гіпертиреотропіємії» серед 281 468 обстежених новонароджених японських дітей, захворюва-

ність становила 1 випадок на 17 600 [128]. Транзиторну гіпертиреотропіємію визначають як початкову концентрацію ТТГ у сироватці крові > 4 стандартних відхилень від нормальних середніх значень (еквівалентно > 17 мОД/л, середнє значення — 7,4 мОД/л). Концентрація FT₄ була нормальною в усіх досліджуваних дітей, у жодної дитини не було аномалії розвитку щитоподібної залози при візуалізації або гетерофільних антитіл, які могли б перешкодити аналізу на ТТГ. Через 2–7 років спостереження концентрація ТТГ у сироватці крові нормалізувалася у 14 випадках, погіршилась — у 2, незважаючи на початкову нормалізацію протягом першого року життя. У 3 дітей розвинувся зоб.

A.L. Daliva та співавт. [129] обстежили 14 американських немовлят із легким гіпотиреозом, виявленим при скринінгу новонароджених. У 2 випадках початкова концентрація T₄ на фільтрувальному папері була аномальною, підтверджувальна концентрація FT₄ або TT₄ у сироватці крові 13 немовлят була нормальною, середній рівень ТТГ — 8,4 мОД/л (норма — < 4,6 мОД/л). Усі немовлята отримували лікування. Коли діти досягли приблизно трирічного віку, замісну терапію гормонами щитоподібної залози було припинено. При повторному обстеженні через 1–6 міс концентрація ТТГ у сироватці крові нормалізувалася у 5 дітей і залишалася незначно аномальною (5–11 мОД/л) — у решти.

Дослідження 56 дітей з «хибно позитивним» результатом скринінгу новонароджених виявило, що 50 % з них мали СГ у віці 16–44 міс [124]. У подальшому дослідженні 44 із цих дітей у середньому віці 5,3 року (діапазон — 4,1–6,6) СГ зберігався у 19 (43,2 %) [130]. Діти, які в ранньому дитинстві перебували в стані еутиреозу, залишалися еутиреоїдними при повторній оцінці, хоча середня концентрація ТТГ була значно вищою, ніж у контрольній групі. У віці 8 років СГ зберігався у 14 (31,8 %), у 13 з них був наявний морфологічний або генетичний дефект. В жодної дитини не розвинувся явний гіпотиреоз.

M. Wasniewska та співавт. [131] проспективно оцінили 92 пацієнтів (середній вік — (8,1 ± 3,0) роки) з ідіопатичним СГ (концентрація ТТГ у сироватці крові — 5–10 мОД/л у поєднанні з нормальною концентрацією T₄/FT₄, виявленою при рутинному скринінгу). Жоден з пацієнтів не мав в анамнезі опромінення щитоподібної залози або не приймав препарати, які впливають на функцію щитоподібної залози, не мав антитіл до щитоподібної залози або морфологічних аномалій щитоподібної залози ні при фізикальному обстеженні, ні за даними УЗД. Після 2-річного спостереження концентрація ТТГ у сироватці крові нормалізувалася у 38 (41 %) пацієнтів, залишалася слабо підвищеною — у 43 (47 %) і зросла до > 10 мОД/л — в 11 (12 %), у 2 з них підвищення ТТГ супроводжувалося виявлен-

Таблиця

Результати дослідження субклінічного гіпотиреозу внаслідок хронічного аутоімунного тиреоїдиту у дитячому віці

Автори	Дизайн дослідження	Країна	Кількість*	Початковий рівень ТТГ, МОД/л	Референтні межі ТТГ, МОД/л	Спостереження, роки**	Результати [#]		
							↑ТТГ/ЯГ	СГ	Еутиреоз
<i>Початковий вміст ТТГ ≤ 20 МОД/л</i>									
Moore [134]	R	США	18 (7)	19,1 (5,2–64,0)	0,6–5,0	5,8 (1,0–1,8)	1 (5,6)	10 (55,6)	7 (38,9)
Wang et al. [135]	P	Тайвань	15	>5...<20	>5	6,4 ± 3,9	4 (26,7)	3 (20)	8 (53,3)
Gopalakrishnan et al. [136]	P	Індія	32	10,95 (6,8–18,7)	0,25–5,00	>2	4 (12,5)	21 (65,6)	7 (21,9)
Fava et al. [137]	R/P	Італія	14	9,3 ± 3,7	<5,0	4,7 (2,8–12,4)	1 (7,1)	10 (71,4)	3 (21,4)
Проміжний підсумок			79	≤ 20		4,7	10 (12,9)	44 (53,2)	25 (33,9)
<i>Початковий вміст ТТГ ≤ 12 МОД/л</i>									
Radetti et al. [138]		Італія	55	8,8–10,0	<4,2–5,0	4,9 (0,1–32,6)	23 (41,8)	16 (29,1)	16 (29,1)
Demirbilek et al. [139]	R/P	Туреччина	29	8,0 (6,2–11,6)	НВ	3,4 (1,8–6,0)	11 (37,9)	9 (31)	9 (31)
Radetti et al. [140]	R	Італія	87	8,8–10,0	<4,2–5,0	3	34 (39,1)	17 (19,5)	36 (41,4)
Проміжний підсумок			171	≤ 12		3,8	68 (39,8)	42 (24,6)	61 (35,7)
Разом			250			4,3	78 (31,2)	86 (34,4)	86 (34,4)

Примітка. * Кількість пацієнтів, у дужках наведено кількість пролікованих; ЯГ – явний гіпотиреоз; R – ретроспективне; P – проспективне; НВ – не визначено; ** наведено медіану з діапазоном або середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення; [#] у дужках наведено відсоток.

ням АТПО та даними УЗД щитоподібної залози, які відповідали хронічному аутоімунному тиреоїдиту (ХАІТ).

Трисомія 21-ї хромосоми (синдром Дауна)

Субклінічний гіпотиреоз особливо часто трапляється у дітей з трисомією 21-ї хромосоми (від 25,3 до 60,0 % [123]). У немовлят та дітей молодшого віку це, можливо, пояснюється погано зрозумілим порушенням регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, яка має тенденцію до нормалізації у більшості пацієнтів. В одному з останніх досліджень 53 дитини із трисомією 21-ї хромосоми віком від 6 міс до 5 років СГ нормалізувався у > 70 % з них, з вищим рівнем ремісії у пацієнтів без зоба і тиреоїдних антитіл у сироватці крові [132]. У дітей старшого віку та дорослих існує підвищений ризик виникнення ХАІТ (див. нижче).

Хронічний аутоімунний тиреоїдит

У дітей старшого віку та підлітків найчастішою причиною виникнення СГ є ХАІТ – розлад, який частіше трапляється при певних генетичних синдромах (трисомія 21-ї хромосоми і синдром Тернера) та у пацієнтів з іншими органоспецифічними аутоімунними захворюваннями (особливо діабетом 1 типу та целіакією) [133].

Субклінічний гіпотиреоз, спричинений ХАІТ, зазвичай вважають доброякісним і ремітуючим у дитинстві, але аналіз даних ускладнюється відмінностями між дослідженнями за вибором пацієнтів, невеликою кількістю та відносно обмеженою тривалістю спостереження. Ми оцінили результати 7 спостережних досліджень у різних етнічних групах, в

яких кількість випробовуваних становила > 10, а подальше спостереження – ≥ 2 роки [134–140]. Із 250 дітей, оцінених в середньому через 4,3 року, 33,9 % стали еутироїдними, у 41,7 % СГ зберігався, у 24,4 % – гіпотиреоз погіршувався. Однак на результати сильно вплинуло визначення СГ. Таким чином, ми стратифікували дослідження відповідно до початкової середньої концентрації ТТГ у сироватці крові: ≤ 20 або ≤ 12 МОД/л (таблиця).

Близько третини дітей стали еутироїдними незалежно від визначення СГ. Імовірно, гіпотиреоз погіршився у значно більшій частці пацієнтів, коли визначення було обмежене концентрацією ТТГ у сироватці крові < 12 МОД/л. Оскільки концентрацію Т₄/FT₄ не було зазначено в останніх дослідженнях, функція щитоподібної залози деяких з цих пацієнтів не вважалася б погіршеною під час досліджень при застосуванні вищого порогового значення ТТГ. Прогресування до явного гіпотиреозу пов'язано в деяких, але не в усіх дослідженнях, з початковою концентрацією ТТГ та наявністю зоба, в одному дослідженні – з наявністю целіакії [140]. Підвищений рівень АТТГ і АТПО при діагностиці та збільшення концентрації ТТГ і АТПО у сироватці крові під час подальшого спостереження також були пов'язані зі збільшенням ризику прогресування у деяких дослідженнях, але не в усіх.

Субклінічний гіпотиреоз після опромінення

Діти, особливо віком < 10 років, особливо схильні до розвитку як дисфункції щитоподібної залози, так і раку щитоподібної залози, після іонізуючого випромінювання, незалежно від того,

це терапевтичне опромінення (наприклад, для дитячого раку) [141, 142] або вплив доквілля (наприклад, після аварії на Чорнобильській АЕС) [114, 143]. З них найпоширеніший результат — СГ. В одному дослідженні з участю 142 хворих на рак, які отримували опромінення в дитинстві як частину режиму кондиціонування перед трансплантацією кісткового мозку, СГ розвинувся через 1—10 років у 39 (26,5 %) пацієнтів [115]. Субклінічний гіпотиреоз значно частіше траплявся у тих, хто на момент опромінення був старше 9 років, ніж у тих, хто був старшим. Схожі результати отримали інші автори. Тривалий перебіг СГ після опромінення щитоподібної залози невідомий, але, як повідомляється, функція щитоподібної залози поліпшувалася у частини пацієнтів, за якими тривалий час спостерігали.

Побічні ефекти субклінічного гіпотиреозу у дітей

Більшість дітей із СГ мають симптоми явного гіпотиреозу [144, 145].

Вплив субклінічного гіпотиреозу на нейропсихологічний розвиток

Хоча загально визнано, що оптимальний рівень гормону щитоподібної залози є критичним для розвитку мозку в перших 3 роки життя, бракує якісних досліджень впливу СГ на нейророзвиток цих пацієнтів. Однак у кількох дослідженнях оцінено зв'язок між СГ та нейропсихологічним розвитком у дітей старшого віку. У III дослідженні Національного обстеження охорони здоров'я та харчування виявлено, що 30 (1,7 %) із 1327 дітей віком 13—16 років мають СГ [5]. Когнітивна функція, оцінена за допомогою переглянутого широкого тесту досягнень та переглянутої шкали інтелекту Wechsler для дітей, у цих дітей із СГ не була порушена порівняно з дітьми в стані еутиреозу. Вербальні показники, показники ефективності та масштабні показники IQ у дітей із СН були нормальними та подібними до таких контрольної групи [5]. На відміну від цього невелике дослідження показало, що 11 дітей із СГ погано виконували когнітивні тести на увагу порівняно з нормативними даними [146]. В іншому дослідженні, в якому було 17 випадків та 17 контрольних груп, не виявлено значної різниці за загальними показниками інтелекту між двома групами, але діти із СГ мали низькі результати тестів на увагу [147].

Вплив субклінічного гіпотиреозу на зріст

У трьох обсерваційних дослідженнях вивчено зв'язок між СГ та низьким зростом у дітей. У когортному дослідженні 88 дітей і підлітків із СГ у 19,3 % виявлено ідіопатичну низькорослість [126], хоча така висока поширеність могла бути зумовлена упередженістю відбору. Перехресне дослідження типу випадок—контроль з участю 36 ді-

тей із СГ та 36 здорових еутиреоїдних дітей, відібраних за віком, статтю, статевим дозріванням та соціально-економічним статусом, не встановило зв'язку між СГ та низьким зростом [144]. Крім того, не було суттєвої різниці за зростом між дітьми, в яких СГ зберігався, та дітьми, у яких СГ вирішився після періоду спостереження 2,0—9,3 року. Не виявлено значних змін у зрості дітей з персистуючим СГ порівняно з тими, у яких функція щитоподібної залози нормалізувалася протягом 2-річного періоду дослідження [131].

Вплив субклінічного гіпотиреозу на індекс маси тіла, метаболічні параметри та серцево-судинний ризик

Дослідження зв'язку між ожирінням та СГ у дітей показали суперечливі результати. У когортному дослідженні 88 дітей та підлітків із СГ виявлено, що 28,4 % з них мали надлишкову масу тіла або ожиріння, хоча висока поширеність може бути зумовлена упередженістю відбору [126]. Велике дослідження (на рівні громади) також показало значно більшу поширеність СГ серед дітей з ожирінням порівняно з дітьми, які не страждали на ожиріння (9,0 і 6,5 %) [148]. В іншому великому когортному дослідженні з участю 22 747 дітей та підлітків з діабетом 1 типу виявлено 1638 (7,2 %) випадків СГ. Ці діти мали значно вищий ІМТ порівняно з еутиреоїдними дітьми [149]. На відміну від інших досліджень не вдалося підтвердити наявності зв'язку між СГ та ожирінням [131, 144]. Оскільки рівень ТТГ у дітей з ожирінням зазвичай знижується зі зменшенням маси тіла внаслідок зміни способу життя [150—152], а лікування левотироксином у дітей з гіпотиреозом пов'язане з мінімальними змінами ІМТ [153], вважають, що помірно підвищений рівень ТТГ є наслідком ожиріння, а не причиною [154].

Значно вищу концентрацію в сироватці крові загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької густини виявлено у дітей із СГ порівняно з еутиреоїдними дітьми [150]. У великому когортному дослідженні з участю понад 12 тис. дітей та підлітків показано, що високий рівень ТТГ у сироватці крові пов'язаний як із систолічним, так і з діастолічним артеріальним тиском та збільшує ризик гіпертонії у дітей (ВШ — 1,72, 95 % ДІ — 1,15—2,57), але не у підлітків [155]. У невеликому дослідженні типу випадок—контроль у 34 дітей та підлітків із СГ виявлено значне порушення діастолічної та позовжньої систолічної серцевої функції на ехокардіографії порівняно із 60 дітьми з ожирінням та нормальним вмістом ТТГ [156].

Вплив субклінічного гіпотиреозу на здоров'я кісток

У дослідженні типу випадок—контроль з участю 25 дітей та підлітків із СН і 25 здорових контролерів, порівнянних за віком та співвідношенням ста-

тей, не виявлено різниці за мінеральною щільністю кісток та біохімічними маркерами метаболізму кісток між групами [157].

Ефективність лікування субклінічного гіпотиреозу у дітей

У кількох дослідженнях (переважно нерандомізованих з невеликим обсягом вибірки) вивчали наслідки лікування СГ у дітей. Нерандомізоване дослідження з участю 39 дітей (24 допубертатного та 15 пубертатного віку), які мали низький зріст і СГ, виявило поліпшення швидкості росту при лікуванні левотироксином протягом 1 року [158]. Поліпшення швидкості росту при застосуванні замісної терапії левотироксином також спостерігали у дітей допубертатного періоду з діабетом 1 типу та СГ [159]. Нерандомізоване дослідження, в якому використовували лікування левотироксином у 69 дітей із СГ (порівняно з нелікованими дітьми із СГ) протягом 2 років, не показало суттєвої різниці за ІМТ чи зростом [145].

У невеликому ретроспективному дослідженні типу випадок—контроль виявлено, що у 13 дітей із діабетом 1 типу та СГ значно збільшилась частота симптоматичної гіпоглікемії порівняно з 31 із контрольної групи, незважаючи на однакові показники HbA1c та загальної потреби в інсуліні в обох групах [160]. Після замісної терапії левотироксином частота гіпоглікемічних епізодів у дітей із СГ була аналогічною такій у контрольній групі.

При повторному аналізі зведених даних з РКД прийому дієтичних добавок йоду корекція дефіциту йоду (пов'язана із СГ) у дітей сприяла поліпшенню кількох метаболічних параметрів, зокрема зниженню вмісту С-пептиду в сироватці крові, загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької густини [161].

Невелике нетривале нерандомізоване дослідження (11 дітей із СГ та 6—8 тиж тривалості дослідження) не показало ефекту від лікування левотироксином на нейрокогнітивну функцію [146].

Висновки

- У загальній популяції СГ (концентрація ТТГ у сироватці крові 5,5—10 мОД/л) нормалізується у понад 70 % дітей та підлітків і зберігається у більшості інших пацієнтів протягом наступних 5 років, але рідко погіршується.
- Неавтоімунний «ідіопатичний» СГ, виявлений при скринінгу новонароджених або пізніше в дитинстві, є гетерогенним розладом, який нормалізується у 58 % (36—88) пацієнтів або зберігається, але погіршується у близько 10 % після 8 років подальшого спостереження.
- Субклінічний гіпотиреоз у 10 разів частіше трапляється при синдромі Дауна, ніж у загальній популяції. У дітей молодшого віку та дітей з відсутністю аутоантитіл щитоподібної залози

існує понад 70 % шансів нормалізувати роботу щитоподібної залози. У дітей віком понад 8 років та у підлітків СГ частіше виникає через ХАІТ.

- При СГ, який виник унаслідок ХАІТ, у дітей функція щитоподібної залози нормалізується у 34 % пацієнтів, залишається стабільною — у 42 %, погіршується — у 24 % протягом 4 років спостереження, але спостерігаються значні коливання в окремих пацієнтів. Ризик прогресування значною мірою залежить від визначення СГ.
- У пацієнтів з ожирінням концентрація ТТГ у сироватці крові від 5 до 7 мОД/л може бути наслідком, а не причиною ожиріння.
- Більшість дітей із СГ не мають симптомів та ознак явного гіпотиреозу.
- Не вистачає досліджень впливу СГ на нейропсихологічний розвиток дітей віком до 3 років. У дітей старшого віку дані про зв'язок між СГ та порушенням нейропсихологічного розвитку суперечливі.
- Субклінічний гіпотиреоз у дітей не пов'язаний з несприятливим впливом на ріст або здоров'я кісток, але може асоціюватися з несприятливими серцево-судинними параметрами.
- Не вистачає якісних досліджень ефективності лікування СГ у дітей.

Рекомендації

24. У немовлят віком понад 1 міс, у яких концентрація ТТГ у сироватці крові не нормалізувалась, терапія левотироксином рекомендована до 3 років, коли розвиток мозку вже не залежить від гормонів щитоподібної залози. У цей час може бути проведена пробна терапія, щоб визначити, чи був гіпотиреоз тимчасовим або постійним. (2S)
25. Якщо підвищений рівень ТТГ зберігається, то рекомендується проводити візуалізацію щитоподібної залози, щоб визначити, чи існують структурні відхилення, а отже, ймовірно, СГ є постійним. Подальша оцінка для виявлення можливої генетичної патології гормоногенезу щитоподібної залози необов'язкова. (1S)
26. У дітей із СГ віком понад 3 роки, в яких аутоантитіла до щитоподібної залози спочатку відсутні, показаний регулярний контроль концентрації ТТГ і АТПО у сироватці крові. Через низький ризик прогресування моніторинг можна проводити через 1 рік і рідше після цього, якщо не спостерігається погіршення стану. (2S)
27. Рекомендується проводити регулярний моніторинг функції щитоподібної залози у пацієнтів із трисомією 21-хромосоми. Детальніше ознайомитися з рекомендаціями з цієї теми можна за посиланнями [162, 163]. (2S)

28. Ризик прогресування до явного гіпотиреозу, ймовірно, збільшується у дітей із СГ унаслідок ХАІТ. Тому запропоновано у пацієнтів із підвищеною концентрацією АТПО та/або АТТГ контролювати рівень ТТГ (\pm АТПО) кожних 12–6 міс. Питання щодо частішого моніторингу слід розглянути у пацієнтів з початковою концентрацією ТТГ > 10 МОД/л, у яких прийнято рішення про лікування. (2W)
29. Рішення про те, лікувати чи ні, слід приймати після ретельного обговорення з батьками ризиків і потенційних переваг лікування. Недостатньо доказів, щоб рекомендувати лікування у більшості дітей із СГ, у яких концентрація ТТГ у сироватці крові < 10 МОД/л та рівень ТТ₄/FT₄ є нормальним. (2W)
30. Незважаючи на відсутність високоякісних досліджень причинно-наслідкових зв'язків СГ після опромінення щитоподібної залози в дитячому віці з раком щитоподібної залози доцільно лікувати осіб цієї групи пацієнтів. (2W)

Прикінцеві зауваження

Більшість рекомендацій, наведених у цих керівних настановах щодо ведення СГ під час вагітності відповідає рекомендаціям попередніх настанов Американської тиреоїдної асоціації [6] та Ендокринного товариства [9] з тієї теми. Однак є кілька значних відмінностей з урахуванням останніх досягнень у цій галузі. Наприклад, наголошено на важливості етнічних відмінностей у референтних значеннях ТТГ та FT₄, специфічних для кожного триместру вагітності, визнається доцільність визначення АТТГ для встановлення аутоімунної етіології СГ під час вагітності та рекомендується розглянути можливість замісної терапії левотироксином при ІГ у матері на першому триместрі вагітності. Також наголошено на використанні ультразвуку як методу діагностики. Сподіваємося, що ці керівні настанови сприятимуть зміцненню доказової бази та зменшенню невідповідностей у клінічній практиці шляхом визначення сучасних стандартів надання допомоги при веденні СГ у вагітних та дітей.

ЛІТЕРАТУРА

111. Emlinger M.W., Kühnel W., Lambrecht H.G., Ranke M.B. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T₄), triiodothyronine (T₃), free T₃, free T₄, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH) // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2001.— Vol. 39.— P. 973–979.
112. Chaler E.A., Fiorenzano R., Chililli C. et al. Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2012.— Vol. 50.— P. 885–890.
113. Brown R.S. The thyroid / In Brook C.G.D., Clayton P.E., Brown R.S. (eds) // *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, ed 6. Chichester, Wiley-Blackwell, 2009.— P. 250–282.
114. Nikiforov Y., Gnepp D.R., Fagin J.A. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1996.— Vol. 81.— P. 9–14.
115. Ishiguro H., Yasuda Y., Tomita Y. et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89.— P. 5981–5986.
116. Lazar L., Frumkin R.B., Battat E. et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 94.— P. 1678–1682.
117. Harris K.B., Pass K.A. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States // *Mol. Genet. Metab.*— 2007.— Vol. 91.— P. 268–277.
118. 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.— Vol. 96.— P. 2422–2429.
119. LaFranchi S.H. Increasing incidence of congenital hypothyroidism: some answers, more questions // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2011.— Vol. 96.— P. 2395–2397.
120. Radetti G., Fanolla A., Pappalardo L., Gottardi E. Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2007.— Vol. 92.— P. 155–159.
121. Thorpe-Beeston J.G., Nicolaidis K.H., Sniijders R.J. et al. Thyroid function in small for gestational age fetuses // *Obstet. Gynecol.*— 1991.— Vol. 77.— P. 701–706.
122. Sakka S.D., Malamitsi-Puchner A., Loutradis D. et al. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 94.— P. 1338–1341.
123. King K., O'Gorman C., Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review // *Ir. J. Med. Sci.*— 2014.— Vol. 107.— P. 118–119.
124. Calaciura F., Motta R.M., Miscio G. et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2002.— Vol. 87.— P. 3209–3214.
125. Nicoletti A., Bal M., De Marco G. et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 94.— P. 4187–4194.
126. Rapa A., Monzani A., Moia S. et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 94.— P. 2414–2420.
127. De Marco G., Agretti P., Montanelli L. et al. Identification and functional analysis of novel dual oxidase 2 (DUOX2) mutations in children with congenital or subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2011.— Vol. 96.— P. E1335–E1339.
128. Miki K., Nose O., Miyai K. et al. Transient infantile hyperthyrotropinaemia // *Arch. Dis. Child.*— 1989.— Vol. 64.— P. 1177–1182.
129. Daliva A.L., Linder B., DiMartino-Nardi J., Saenger P. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism // *J. Pediatr.*— 2000.— Vol. 136.— P. 53–56.
130. Leonardi D., Polizzotti N., Carta A. et al. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 93.— P. 2679–2685.
131. Wasniewska M., Salerno M., Cassio A. et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence // *Eur. J. Endocrinol.*— 2009.— Vol. 160.— P. 417–421.
132. Claret C., Goday A., Benaiges D. et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome // *Pediatr. Res.*— 2013.— Vol. 73.— P. 674–678.
133. Larizza D., Calcaterra V., De Giacomo C. et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease // *J. Pediatr.*— 2001.— Vol. 139.— P. 738–740.
134. Moore D.C. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 1996.— Vol. 150.— P. 293–297.
135. Wang S.Y., Tung Y.C., Tsai W.Y. et al. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis // *Eur. J. Pediatr.*— 2006.— Vol. 165.— P. 481–483.
136. Gopalakrishnan S., Chugh P.K., Chhillar M. et al. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study // *Pediatrics.*— 2008.— Vol. 122.— P. e670–e674.

137. Fava A., Oliverio R., Giuliano S. et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents // *Thyroid.*— 2009.— Vol. 19.— P. 361–367.
138. Radetti G., Gottardi E., Bona G. et al. Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED): The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children // *J. Pediatr.*— 2006.— Vol. 149.— P. 827–832.
139. Demirebilek H., Kandemir N., Gonc E.N. et al. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents // *Clin. Endocrinol. (Oxf).*— 2009.— Vol. 71.— P. 451–454.
140. Radetti G., Maselli M., Buzi F. et al. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up // *Clin. Endocrinol. (Oxf).*— 2012.— Vol. 76.— P. 394–398.
141. Socié G., Curtis R.E., Deeg H.J. et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia // *J. Clin. Oncol.*— 2000.— Vol. 18.— P. 348–357.
142. Van Dorp W., van Beek R.D., Laven J.S. et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review // *Hum. Reprod. Update.*— 2012.— Vol. 18.— P. 12–28.
143. Ostroumova E., Brenner A., Oliynyk V. et al. Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998–2000) // *Environ. Health Perspect.*— 2009.— Vol. 117.— P. 745–750.
144. Cerbone M., Bravaccio C., Capalbo D. et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol.*— 2011.— Vol. 164.— P. 591–597.
145. Wasniewska M., Corrias A., Aversa T. et al. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism // *Horm. Res. Paediatr.*— 2012.— Vol. 77.— P. 376–381.
146. Aijaz N.J., Flaherty E.M., Preston T. et al. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxin // *BMC Endocr. Disord.*— 2006.— Vol. 6.— P. 2.
147. Ergür A.T., Taner Y., Ata E. et al. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*— 2012.— Vol. 4.— P. 21–24.
148. Marwaha R.K., Tandon N., Garg M.K. et al. Impact of body mass index on thyroid functions in Indian children // *Clin. Endocrinol. (Oxf).*— 2013.— Vol. 79.— P. 424–428.
149. Denzer C., Karges B., Nöke A. et al.; DPV Initiative and the BMBF-Competence Network Diabetes Mellitus: Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Eur. J. Endocrinol.*— 2013.— Vol. 168.— P. 601–608.
150. Reinehr T., Isa A., de Sousa G. et al. Thyroid hormones and their relation to weight status // *Horm. Res.*— 2008.— Vol. 70.— P. 51–57.
151. Radetti G., Longhi S., Baiocchi M. et al. Changes in lifestyle improve body composition, thyroid function, and structure in obese children // *J. Endocrinol. Invest.*— 2012.— Vol. 35.— P. 281–285.
152. Wolters B., Lass N., Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children // *Eur. J. Endocrinol.*— 2013.— Vol. 168.— P. 323–329.
153. Lomenick J.P., El-Sayyid M., Smith W.J. Effect of levo-thyroxine treatment on weight and body mass index in children with acquired hypothyroidism // *J. Pediatr.*— 2008.— Vol. 152.— P. 96–100.
154. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent // *Curr. Opin. Pediatr.*— 2011.— Vol. 23.— P. 415–420.
155. Ittermann T., Thamm M., Wallaschofski H. et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2012.— Vol. 97.— P. 828–834.
156. Brienza C., Grandone A., Di Salvo G. et al. Subclinical hypothyroidism and myocardial function in obese children // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*— 2013.— Vol. 23.— P. 898–902.
157. Di Mase R., Cerbone M., Improda N. et al. Bone health in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism // *Ital. J. Pediatr.*— 2012.— Vol. 38.— P. 56.
158. Cetinkaya E., Aslan A., Vidinlisan S., Ocal G. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism // *Pediatr. Int.*— 2003.— Vol. 45.— P. 534–537.
159. Chase H.P., Garg S.K., Cockerham R.S. et al. Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes // *Diabet. Med.*— 1990.— Vol. 7.— P. 299–303.
160. Mohn A., Di Michele S., Di Luzio R. et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Diabet. Med.*— 2002.— Vol. 19.— P. 70–73.
161. Zimmermann M.B., Aeberli I., Melse-Boonstra A. et al. Iodine treatment in children with subclinical hypothyroidism due to chronic iodine deficiency decreases thyrotropin and C-peptide concentrations and improves the lipid profile // *Thyroid.*— 2009.— Vol. 19.— P. 1099–1104.
162. Basic medical surveillance essentials for people with Down's syndrome-thyroid disorder // Nottingham, Down's Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) U.K., 2001.
163. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Health supervision for children with Down syndrome // *Pediatrics.*— 2011.— Vol. 128.— P. 393–406.