https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.5.016
УДК 616.441-008.64-053.1-02-056.7

Калинина Е.А.[1]✉, Солнцева А.В.[2], Зубова Т.В.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь
[2] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Роль наследственных факторов в развитии врожденного гипотиреоза

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – А.В. Солнцева; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Е.А. Калинина; сбор и обработка материала – Т.В. Зубова.

Подана: 24.08.2023
Принята: 12.10.2023
Контакты: ka_linkina@mail.ru

Резюме

Врожденный гипотиреоз является одним из значимых и часто встречающихся заболеваний щитовидной железы у детей. Это этиологически гетерогенная группа тиреопатий врожденного или наследственного генеза, среди которых наследственные формы встречаются в 10–15% случаев. В статье продемонстрированы семейные случаи врожденного гипотиреоза с зобом и без зоба с аутосомно-рецессивным (АР) типом наследования. Внедрение в клиническую практику молекулярно-генетической верификации врожденного гипотиреоза позволит уточнить патогенетический механизм при наследственных формах заболевания, а также достоверно прогнозировать риски повторного рождения в семье ребенка с аналогичной патологией.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, дисгенезия, дисгормоногенез, зоб

Kalinina A.[1], Solntsava A.[2], Zubava T.[1]
[1] Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus
[2] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Role of Hereditary Factors in the Development of Congenital Hypothyroidism

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: concept and design, research, editing- Solntsava A.; concept and design and research, collection of material, processing, writing the text- Kalinina A.; collection and processing of material- Zubava T.

Submitted: 24.08.2023
Accepted: 12.10.2023
Contacts: ka_linkina@mail.ru

Abstract

Congenital hypothyroidism is one of the most significant and common thyroid diseases in children. This is an etiologically heterogeneous group of thyroid disorders, among which hereditary forms occur in 10–15% of cases. The article demonstrates family cases of congenital hypothyroidism with and without goiter with autosomal recessive inheritance. The introduction of molecular genetic verification of congenital hypothyroidism into clinical practice will make it possible to clarify the

pathogenetic mechanism in hereditary forms of the disease, as well as to reliably predict the risks of having a child with a similar pathology.
Keywords: congenital hypothyroidism, dysgenesis, dishormonogenesis, goiter

■ ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – одна из наиболее часто встречающихся патологий щитовидной железы (ЩЖ) у новорожденных. Это гетерогенная группа заболеваний врожденного или наследственного генеза, в основе которой лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем организма при отсутствии своевременно начатого лечения [1]. Гормоны ЩЖ играют ключевую роль в метаболизме и регуляции процессов различных органов и систем. В период максимального роста и активного нейрогенеза, особенно в первое полугодие жизни ребенка, недостаток тиреоидных гормонов приводит к нарушению процессов миелинизации нервных волокон, снижению накопления липидов и гликопротеидов в нервной ткани. Морфофункциональные изменения в мембранах нейронов проводящих путей мозга ведут к грубым и необратимым повреждениям центральной нервной системы [1–3].

Большинство новорожденных при рождении не имеют явной симптоматики ВГ. Клинические проявления неспецифичны и нарастают в раннем постнатальном периоде в зависимости от продолжительности и тяжести заболевания. Основными симптомами ВГ в неонатальном периоде являются переношенная беременность, признаки незрелости у доношенного ребенка, масса тела при рождении более 3,5 кг, отечность лица, макроглоссия, грубый голос при плаче, позднее отхождение мекония и отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки, затянувшаяся желтуха [2]. По мере нарастания гипотироксинемии в течение первых нескольких недель клинические признаки становятся более очевидными. В отсутствие лечения значительно возрастает риск необратимого повреждающего действия тиреоидной недостаточности на нервную систему. Эти данные стали определяющими для включения ВГ в программу массового неонатального скрининга в большинстве развитых стран для своевременной диагностики и раннего лечения заболевания.

По результатам национальных скринирующих программ, средняя частота встречаемости первичного ВГ в европейской популяции составляет 1 на 4000 новорожденных [3–5]. В Республике Беларусь, по данным популяционного неонатального скрининга за 1991–2010 гг., частота первичного ВГ составила 1:6570 новорожденных [6]. У девочек заболевание встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков [7, 8].

ВГ – это этиологически гетерогенное заболевание. Среди всех случаев ВГ 85–90% являются спорадическими и только 10–15% ассоциированы с мутациями в генах [9]. Большинство моногенных форм ВГ наследуются по АР-типу, единичные – аутосомно-доминантно (АД) (ген DUOX2 и IYD) [9, 10]. В некоторых случаях этиологию тиреопатии установить не удается, так как многочисленные гены могут быть вовлечены в многофакторную этиологию первичного ВГ [10]. Классификация ВГ, частота встречаемости различных форм и связь с генетическими факторами представлены в табл. 1.

Дефицит гормонов щитовидной железы при рождении чаще всего связан со структурным дефектом самой железы в виде дисгенезии или изменением биосинтеза гормонов (дисгормоногенез). Эти нарушения относят к первичному ВГ, доля которого составляет 80–85%. Дефекты процессов детерминации, ускорение апоптоза предшественников фолликулярных клеток ЩЖ, преждевременное прекращение миграционного процесса являются причинами дисэмбриогенеза железы и приводят к дисгенезии в виде гипоплазии, аплазии или эктопии органа. ВГ вследствие дисгенезии ЩЖ в 2 раза чаще встречается у женщин [11]. К настоящему времени выявлено 5 генов, ответственных за развитие ВГ вследствие дисгенезии ЩЖ: TSHR,

PAX8, FOXE1, NKX2-1, NKX2-5. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза дисгенезии органа, позволило выделить изолированные формы заболевания, а также выявить ВГ в составе наследственных синдромов [9, 10, 12].

Мутации в генах PAX8 и TSHR приводят к изолированным нарушениям процессов эмбриогенеза ЩЖ. Морфологической основой ВГ могут быть как аплазия, гипоплазия, эктопия ЩЖ, так и нормальные размеры органа. Мутации в гене NKX2-1 лежат в основе развития синдрома «мозг – легкие – щитовидная железа», который проявляется дисгенезией ЩЖ, хореоатетозом и респираторным дистресс-синдромом либо ассоциацией дисгенезии ЩЖ с доброкачественной хореей. Мутации в гене FOXE1 ассоциированы с синдромом Бамфорта – Лазаруса,

Таблица 1
Классификация ВГ и частота встречаемости [2]
Table 1
Classification of congenital hypothyroidism and frequency of occurrence [2]

Классификация ВГ и дефекты генов	Частота
I. Первичный гипотиреоз: 1) дисгенезия (мутации генов PAX8, FOXE1, NKX2-1, NKX2-5): ■ агенезия; ■ гипогенезия; ■ дистопия. 2) дисгормоногенез: ■ дефект натрий-йодного симпортера (мутации SLC5A5 (NIS)); ■ дефекты синтеза перекиси водорода (DUOX2, DUOXA2, TPO); ■ дефект пендрина (мутации SLC26A4 (PDS)); ■ дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена TG); ■ дефект дейодирования (мутации гена IYD). 3) резистентность к ТТГ (дефект гена рецептора ТТГ (TSHR))	1:4000 1:30000 – 1:50000 Редко
II. Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный): 1) сочетанный дефицит гипофизарных гормонов (мутации генов HESX1, LHX3, LHX4, Pit1, PROP1); 2) изолированный дефицит ТТГ (мутации гена, кодирующего α-субъединицу ТТГ)	1:16000 1:75000 – 1:100000
III. Периферический гипотиреоз 1) резистентность к тиреоидным гормонам (мутации генов THRA и TRHB); нарушение транспорта тиреоидных гормонов (мутация гена MCT8)	1:100000
IV. Транзиторный гипотиреоз (гетерозиготные мутации генов DUOX2 или DUOXA2)	Неизвестна

Таблица 2
Клинико-генетическая характеристика ВГ с дисгенезией ЩЖ
Table 2
Clinical and genetic characteristics of congenital hypothyroidism with thyroid dysgenesis

Ген	Наследование	Клинический спектр
FOXE1	АР	Дисгенезия ЩЖ, атрезия хоан, расщелина неба, волосы с острыми прядями (синдром Бамфорда – Лазаруса)
TSHR	АР	Дисгенезия (гипоплазия/норма)
PAX8	АР	Дисгенезия ЩЖ (гипоплазия/аплазия/эктопия/норма), возможна ассоциация с врожденными пороками мочевой системы [14]
NKX2-1	АР	Дисгенезия ЩЖ, хореоатетозом и респираторным дистресс-синдромом либо ассоциации дисгенезии ЩЖ с доброкачественной хореей
NKX2-5	АР	Дисгенезия ЩЖ (аплазия/эктопия/норма), врожденные пороки сердца

который включает, помимо ВГ, атрезию хоан, расщелину неба и волосы с острыми прядями. Мутации в гене NKX2-5, экспрессия которого выявлена в тканях ЩЖ и сердца, объясняют причину увеличения частоты врожденных пороков сердца (ВПС) у пациентов с ВГ [11, 13]. Основные генетические дефекты дисгенезии ЩЖ и их клинические проявления представлены в табл. 2.

Однако причина нарушения закладки ЩЖ в большинстве случаев остается неизвестна, ассоциацию с мутациями генах удается установить только в 2% случаев [11].

В отличие от дисгенезии ЩЖ большинство наследственных форм заболевания является следствием дефектов в генах дисгормоногенеза (гены DUOX2, DUOXA2, DUOX1, TPO, TG, SLC26A4, SLC5A5 и TSHR), о чем свидетельствуют результаты молекулярно-генетических исследований [9, 10, 15, 16]. На долю тиреоидного дисгормоногенеза приходится 10–15% среди всех случаев ВГ, при котором гипотироксинемия – это следствие дефектов на одной из стадий биосинтеза гормонов ЩЖ (рис. 1).

Данная группа заболеваний гетерогенна по своей молекулярной основе, однако схожа по фенотипическим проявлениям. Морфологической базой дисгормоногенеза может быть зоб, формирующийся внутриутробно или постнатально, или нормальные размеры органа. К синдромальным формам ВГ в этой группе относится только синдром Пендреда, характеризующийся врожденным гипотиреозом, зобом и нейросенсорной тугоухостью вследствие мутации в гене PDS. Большинство моногенных форм дисгормоногенеза наследуются по АР-типу, единичные – АД (ген DUOX2 и IYD). Основные генетические дефекты дисгормоногенеза и их клинические проявления представлены в табл. 3.

В некоторых случаях этиологию дисгормоногенеза установить не удается, так как многочисленные гены могут быть вовлечены в многофакторную этиологию первичного ВГ [10].

Уточнение молекулярно-генетической основы ВГ дает важную информацию для понимания сложных процессов морфогенеза ЩЖ, роли наследственных и средовых факторов

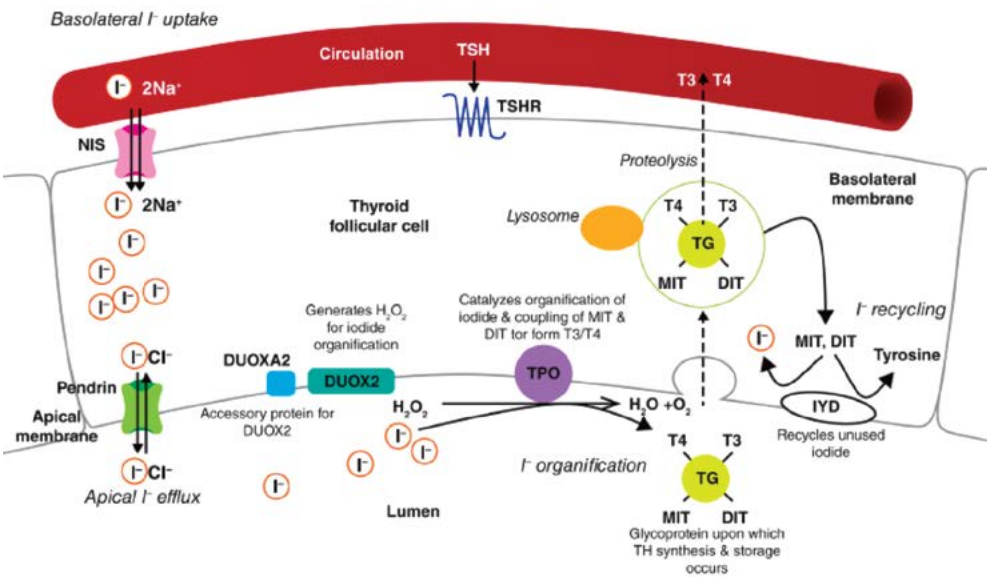

Рис. 1. Биосинтез гормонов ЩЖ в фолликулярных клетках и мутации, приводящие к дисгормоногенезу [10]
Fig. 1. Biosynthesis of thyroid hormones in follicular cells and mutations leading to dishormonogenesis [10]

Таблица 3
Биохимическая, генетическая и клиническая характеристика ВГ, обусловленного дисгормоногенезом [15]
Table 3
Biochemical, genetic and clinical characteristics of congenital hypothyroidism caused by dishormonogenesis [15]

Ген	Дефект	Наследование	Клинический спектр	Биохимические критерии
TG	Дефект синтеза ТГ	АР	Зоб	ТТГ ↑, Т4 ↓, ТГ ↑ / ↓
TPO	Дефект органификации йода	АР	Зоб	ТТГ ↑, Т4 ↓, ТГ ↑
SLC26A4, PDS	Дефект трансмембранного белка пендрина	АР	ВГ, зоб, нейросенсорная тугоухость	ТТГ↑, Т4 ↓ / N, ТГ ↑
SLC5A5, NIS	Дефект транспорта йода	АР	ВГ, зоб	ТТГ ↑, Т4 ↓, ТГ ↑
DUOX2, DUOXA2, IYD	Дефекты синтеза перекиси водорода	АР, АД	ВГ, зоб	ТТГ ↑ / N, Т4 ↑, ТГ ↑

Примечания: N – норма, ↑ – повышен, ↓ – понижен.

на развитие тиреопатии. С практической точки зрения это позволяет оптимизировать диспансерное наблюдение пациентов с ВГ и разработать адекватные подходы к медико-генетическому консультированию в их семьях.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представление клинических семейных случаев ВГ с зобом и с нормальными размерами ЩЖ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Республике Беларусь массовый неонатальный скрининг на ВГ проводится с 1991 г. Забор капиллярной крови выполняется на специальный бланк фильтровальной бумаги и после высушивания доставляется почтой в клинико-диагностическую генетическую лабораторию РНПЦ «Мать и дитя». Диагностика осуществляется путем определения уровня ТТГ в сухих пятнах крови методом иммунофлюоресценции с помощью диагностикумов DELFIA NeoTSH, Perkin Elmer, США. Алгоритм диагностики, лечения и динамического наблюдения детей с первичным ВГ определен приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.08.2009 № 781. Согласно действующему клиническому протоколу при превышении уровня ТТГ в пятне крови выше 15 мМЕ/л проводится повторное тестирование. В случае сохраняющегося повышения уровня ТТГ в пятне крови все новорожденные, как правило, госпитализируются в РНПЦ «Мать и дитя» для уточнения диагноза, проведения консультации врача-генетика, эндокринолога, невролога и подбора гормонозаместительной терапии. Верификация диагноза включает определение тиреоидных гормонов в сыворотке крови, ультразвуковое исследование ЩЖ. При необходимости дополнительно выполняется электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ) и другие инструментальные и лабораторные методы исследования. При подтверждении диагноза назначается терапия левотироксином натрия в дозе 10–15 мкг/кг/сут для доношенных новорожденных и 8–10 мкг/кг/сут для недоношенных. Верификация диагноза на базе многопрофильного учреждения РНПЦ «Мать и дитя», медико-генетическое консультирование всех пациентов с врожденным гипотиреозом позволяют оценить частоту наследственных форм заболевания путем учета семейных случаев. В дальнейшем диспансерное наблюдение и коррекцию лечения пациентов с ВГ осуществляют врачи-эндокринологи по месту жительства.

Пациенты с семейными формами при сочетании ВГ с врожденными пороками развития продолжают динамически наблюдаться врачами-генетиками.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением генетиков отделения медико-генетического консультирования РНПЦ «Мать и дитя» находится 14 пациентов с ВГ из 6 семей, из них 4 семьи с парой сибсов и две семьи с тремя сибсами. Из анамнеза установлено, что в двух семьях с тремя сибсами отягощенный семейный анамнез в виде субклинического гипотиреоза у матери на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с медикаментозной компенсацией во время беременностей. В половине всех случаев беременности протекали без особенностей, у остальных – на фоне угрозы прерывания на ранних сроках, респираторных вирусных инфекций, обострения хронической инфекции мочевыводящих путей. Практически все беременности (13 из 14) были доношенными, роды в сроке 38–42 недели. В одном случае – экстренное кесарево сечение на 35–36-й неделе по причине гестоза у женщины. В 28,6% случаев беременности завершились оперативными родами путем кесарева сечения. Средняя масса тела новорожденных составила 3444±426 г. Большинство новорожденных (74,1%) были выписаны из родильного дома без указания на патологию. В остальных случаях младенцы переведены в стационар в связи с затяжной желтухой и инфекцией, специфической для перинатального периода. При первичном тестировании уровень ТТГ в пятне крови у наблюдаемых пациентов с семейными формами ВГ в среднем составил 121,58±79,56 мМЕ/л (при норме до 15 мМЕ/л). По результатам ультразвуковой диагностики ЩЖ у 28,6% выявлен зоб с диффузными изменениями в структуре железы, в остальных случаях орган визуализирован в типичном месте, объем соответствовал возрасту (табл. 4). Постановка диагноза и начало гормонозаместительной терапии у всех детей были проведены в оптимальные сроки – до 1 месяца жизни.

Клинический случай 1

Первый ребенок в семье Т. родился от 3-й беременности 2-х родов. Итоги предыдущих беременностей – неразвивающаяся беременность малого срока и срочные роды здоровым мальчиком. Родители соматически здоровы, не состоят в кровнородственном браке. Беременность пробандом протекала без особенностей и завершилась срочными родами в 40 недель девочкой, вес при рождении 3980 г, рост 54 см. Закричала сразу. Была выписана домой на 6-е сутки без указания на патологию. По результатам массового скрининга новорожден-

Таблица 4
Клинический спектр соматического статуса новорожденных в семьях с наследственными формами ВГ
Table 4
Clinical characteristics of newborns with hereditary forms of congenital hypothyroidism

Показатели	Абс. (n=14)	%
Желтушность и сухость кожи	11/14	78,6
Макроглоссия	3/14	21,4
Грубый голос при плаче	2/14	14,3
Пупочная грыжа	5/14	35,7
Мышечная дистония/гипотония	13/14	92,8
Врожденные пороки сердца (ВПС) (септальные пороки, открытый артериальный проток (ОАП))	6/14	42,8
Каликопиелоэктазия	2/14	14,3
Изменения на нейросонографии (НСГ) (отек, незрелость, субэпендимальные кисты (СЭК))	7/14	50

ных, взятого на 4-е сутки жизни, был выявленный повышенный уровень ТТГ в пятне крови до 191 мМЕ/л (при норме до 15). Ребенок вызван в РНПЦ «Мать и дитя» для уточнения диагноза. При осмотре отмечены мышечная дистония, гипорефлексия, легкая иктеричность и сухость кожных покровов, грубый голос при плаче, расширенная венозная сеть передней брюшной стенки, пупочная грыжа. При определении гормонов в сыворотке уровень ТТГ составил 384,68 мМЕ/л (норма 0,63–4,19), свободный Т4 – 4,46 пмоль/л (норма 10,3–25,6), что подтверждало диагноз ВГ. На УЗИ щитовидной железы выявлена гиперплазия (общий объем 2,1 см^3), эхоструктура неоднородная с гипер- и гипоэхогенными включениями. Начата заместительная гормонотерапия левотироксином натрия в дозе 50 мкг/сут (из расчета 12 мкг/кг) на 26-е сутки жизни. НСГ – перивентрикулярный отек, асимметрия передних рогов больших желудочков без расширения. Ребенок осмотрен неврологом, выставлен диагноз: церебральная ишемия, синдром угнетения ЦНС на фоне ВГ. Через 14 дней от начала терапии отмечена нормализация

Таблица 5
Клинико-лабораторная характеристика сибсов с ВГ с зобом на момент постановки диагноза
Table 5
Clinical and laboratory characteristics of siblings with congenital hypothyroidism with goiter

Показатели	Сибс 1	Сибс 2
Пол	Женский	Мужской
Особенности течения беременности	Нет	Нет
Срок гестации (нед.)	40	40
Масса тела при рождении (г)	3980	3940
Рост (см)	54	53
Оценка по Апгар (балл)	8/9	8/8
Период адаптации	Без особенностей. Выписан домой на 6-е сутки	Переведен в стационар (инфекция, специфическая для перинатального периода, неонатальная желтуха, затяжное течение)
ТТГ в пятне крови (норма до 15 мМЕ/л)	191	119
Клинический статус	Мышечная дистония, гипорефлексия, легкая иктеричность и сухость кожных покровов, грубый голос при плаче, расширенная венозная сеть передней брюшной стенки, пупочная грыжа	Желтушность кожных покровов и склер, мышечная гипотония, отечность лица, макроглоссия, выраженное вздутие живота, склонность к запорам
ТТГ в сыворотке (норма 0,63–4,19 мМЕ/л)	384,68	655
Св.Т4 в сыворотке (норма 10,3–25,6 пмоль/л)	4,46	0,02
УЗИ ЩЖ	Гиперплазия (общий объем 2,1 см^3), диффузные изменения	Гиперплазия (общий объем 3,49 см^3), диффузные изменения
ЭхоКГ	Не проводилось	ВПС: ДМПП
НСГ	Перивентрикулярный отек, асимметрия передних рогов больших желудочков без расширения	Незрелость
УЗИ ОБП	Без патологии	Пиелокаликоэктазия слева, пиелоэктазия справа
Левотироксин натрия	12 мкг/кг/сут	11,5 мкг/кг/сут

сывороточных уровней периферических тиреоидных гормонов, ребенок выписан домой. Рекомендовано продолжать прием левотироксина натрия в прежней дозировке с последующим контролем тиреоидного статуса. В дальнейшем ребенок регулярно осматривался генетиком, осуществлялся мониторинг лечения с целью коррекции дозировки препарата. Физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту.

Через 8 лет в семье рождается мальчик в сроке 40 недель. Беременность протекала без особенностей. Масса при рождении 3940 г, рост 53 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Из роддома ребенок переведен в инфекционное отделение в связи с инфекцией, специфичной для перинатального периода, и нарушением пищеварения. На момент стационарного лечения ребенок осмотрен генетиком в связи с повышенным уровнем ТТГ в пятне крови до 119 мМЕ/л (при норме до 15). Концентрация ТТГ в сыворотке крови составила 655 мМЕ/л (при норме 0,63–4,19), свободный Т4 – 0,02 пмоль/л (норма 10,3–25,8). УЗИ ЩЖ – гиперплазия органа (общий объем 3,49 см^3) и диффузные изменения в структуре железы. По результатам ЭхоКГ – ВПС: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) в средней трети 6 мм с интенсивный лево-правым сбросом, гипертрофия межжелудочковой перегородки, дисфункция аортального клапана, добавочная хорда левого желудочка (ДХЛЖ). УЗИ ОБП – пиелокаликоэктазия слева, пиелоэктазия справа. НСГ – признаки незрелости. Невролог – церебральная ишемия средней степени тяжести. Ребенок осмотрен окулистом, лор-врачом – патологии не выявлено. При осмотре генетиком отмечены желтушность кожных покровов и склер, мышечная гипотония, отечность лица, макроглоссия, выраженное вздутие живота, склонность к запорам. На 19-е сутки жизни была начата гормонозаместительная терапия левотироксином натрия в дозе 50 мкг/сут (из расчета 11,5 мкг/кг). Нормализация уровня периферических гормонов в сыворотке крови была отмечена на 8-е сутки от начала лечения. Клинико-лабораторная характеристика сибсов представлена в табл. 5.

Сибсы продолжают наблюдаться эндокринологом по месту жительства, физическое и психоречевое развитие соответствует возрасту. В возрасте 1,5 года диагнозы: ВПС и каликопиелоэктазия были сняты. По результатам мониторинга УЗИ ЩЖ сохраняется гиперплазия органа с диффузными изменениями в структуре. Сибсы продолжают лечение левотироксином натрия, поддерживая эутиреоз. Родословная семьи Т. демонстрирует ВГ с зобом с АР-типом наследования (рис. 2).

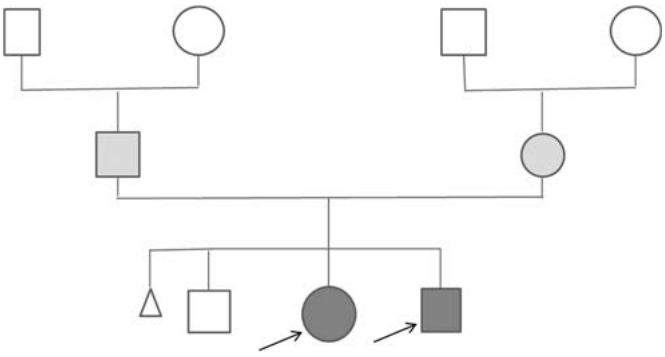

Рис. 2. ВГ с зобом с АР-типом наследования
Fig. 2. Congenital hypothyroidism with goiter with autosomal recessive type of inheritance

Клинический случай 2

Первый ребенок родился в семье К. от здоровых родителей, не состоящих в близкородственном браке. Беременность протекала на фоне инфекции мочевыводящих путей в 32 недели и завершилась срочными родами в 40 недель через естественные родовые пути. Мальчик с массой тела 3300 грамм, ростом 51 см, окружностью головы 33 см, закричал сразу. Выписан домой из родильного дома на 5-е сутки без указания на патологию. По результатам массового неонатального скрининга, взятого на 3-и сутки жизни, был выявлен повышенный уровень ТТГ (111 мМЕ/л при норме до 15 мМЕ/л). Ребенок госпитализирован в РНПЦ «Мать и дитя», где был подтвержден диагноз ВГ, начата гормонозаместительная терапия левотироксином натрия из расчета 12,8 мкг/кг/сут в дозе 50 мкг (клинико-лабораторная характеристика представлена в табл. 6). По результатам УЗИ ЩЖ орган определяется в типичном месте, структура не изменена, размеры соответствуют возрасту. По данным нейросонографии головного мозга выявлен перивентрикулярный отек и субэпендимальная киста слева. Ребенок проконсультирован неврологом, выставлен диагноз «кефалогематома левой теменной кости, церебральная ишемия». Ребенок осмотрен окулистом, лор-врачом – патологии не выявлено. На ЭКГ – выраженная синусовая тахикардия с эпизодами суправентрикулярной тахикардии, отклонение электрической оси вправо. Через 10 дней от начала заместительной терапии отмечена нормализация сывороточных уровней периферических тиреоидных гормонов. Рекомендовано продолжать прием левотироксина в прежней дозировке с последующим контролем тиреоидного статуса. В дальнейшем ребенок регулярно осматривался генетиком, осуществлялся мониторинг лечения с целью коррекции дозировки препарата. Физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту.

В 2014 г. семья попадает в поле зрения генетиков во время 2-й беременности в связи с выявлением по УЗИ гиперэхогенного кишечника у плода. Проведено кариотипирование плода (нормальный женский набор хромосом), ДНК-диагностика муковисцидоза не установила наличие частых мутаций. Учитывая нормальные размеры щитовидной железы у первого ребенка, риски повторного рождения в семье ребенка с ВГ были даны общепопуляционные – 2%. Во время беременности женщина принимала левотироксин натрия (100 мкг/сут) по поводу субклинического гипотиреоза на фоне АИТ (диагноз был выставлен через 2 года после первой беременности). Беременность завершилась родами в сроке 40 недель, девочка, масса тела при рождении 3190 г, рост 51 см, Апгар 8/9 баллов, выписана домой на 3-и сутки. По результатам неонатального скрининга уровень ТТГ в пятне крови повышен – 68,31 мМЕ/л, в сыворотке крови также отмечено увеличение ТТГ (74,41 мМЕ/л), показатели общего и свободного Т4 в пределах нормы. Объективно – иктеричность склер, умеренная желтушность кожных покровов. УЗИ ЩЖ, ЭхоКГ и УЗИ ОБП – без патологии. Ребенку назначен левотироксин в дозе 37,5 мкг/сут (из расчета 11 мкг/кг/сут). Контроль тиреоидного статуса осуществлялся амбулаторно, в возрасте 2 месяцев потребовалось увеличение дозы левотироксина до 50 мкг/сут (12,8 мкг/кг/сут).

Через 2 года в семье рождается третий ребенок в сроке 39 недель (беременность протекала без особенностей), мальчик с массой тела 3580 г, ростом 53 см. Период адаптации протекал без особенностей, выписан домой на 3-и сутки. По данным неонатального скрининга выявлено повышение уровня ТТГ до 40 мМЕ/л. Семья приглашена на консультацию с контролем тиреоидного статуса ребенка. Отмечен рост ТТГ в сыворотке крови до 34 мМЕ/л, снижение свободного Т4 – 9,3 пмоль/л. На УЗИ ЩЖ патологии не выявлено. НСГ – многокамерная субэпендимальная киста с двух сторон. По результатам ЭхоКГ зарегистрирован ВПС: ДМПП; ДХЛЖ. Назначено лечение левотироксином натрия в дозе 25 мкг/сут (из расчета 5,5 мкг/кг/сут).

В настоящее время в семье К. три ребенка с диагнозом первичного ВГ без зоба (МКБ-10: Е03.0). Тип наследования – АР (рис. 3), молекулярно-генетическая основа не установлена. Семья продолжает динамически наблюдаться у эндокринолога и генетика. Физическое, психоречевое развитие соответствует возрасту. Костный возраст соответствует паспортному.

Таблица 6
Клинико-лабораторная характеристика сибсов с ВГ без зоба на момент постановки диагноза
Table 6
Clinical and laboratory characteristics of siblings with congenital hypothyroidism with a gland in situ without goiter

Показатели	СИБС 1	СИБС 2	СИБС 3
Пол	Мужской	Женский	Мужской
Особенности течения беременности	нет	Субклинический гипотиреоз на фоне АИТ (левотироксин 100 мкг/сут)	Субклинический гипотиреоз на фоне АИТ (левотироксин 100 мкг/сут)
Срок гестации (нед.)	40	40	39
Вес при рождении (г)	3300	3190	3580
Рост (см)	51	51	53
Оценка по Апгар (балл)	8/8	8/9	8/9
Период адаптации	Без особенностей, выписан домой на 5-е сутки	Без особенностей, выписан домой на 3-и сутки	Без особенностей, выписан домой на 3-и сутки
ТТГ в пятне крови (норма до 15 мМЕ/л)	111	68,31	40
Клинический статус	Желтушность, сухость кожных покровов, мышечная дистония, кефалогематома левой теменной области	Иктеричность склер, умеренная желтушность кожи	Субиктеричность кожи и склер
ТТГ в сыворотке (норма 0,63–4,19 мМЕ/л)	91,45	74,41	34
Св.Т4 в сыворотке (норма 10,3–25,6 пмоль/л)	11	14,1	9,3
УЗИ ЩЖ	Без патологии	Без патологии	Без патологии
ЭхоКГ	МАРС: ДХЛЖ	Без патологии	ВПС: ДМПП
НСГ	Перивентрикулярный отек	Без патологии	Субэпендимальные кисты с 2 сторон
УЗИ ОБП	Без патологии	Без патологии	Без патологии
Левотироксин натрия	12,8 мкг/кг/сут	11 мкг/кг/сут	5,5 мкг/кг/сут

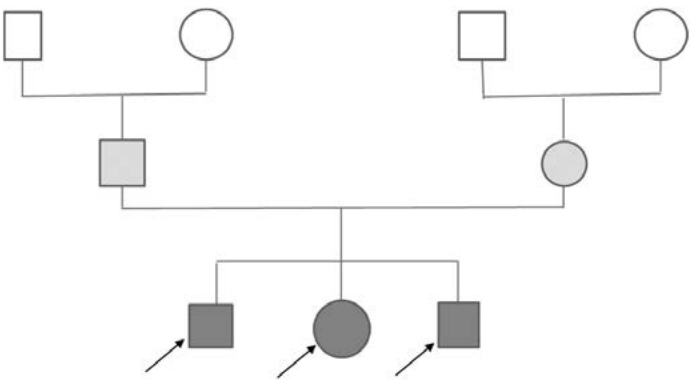

Рис. 3. Сибсы с ВГ без зоба с АР-типом наследования
Fig. 3. Congenital hypothyroidism with a gland in situ with autosomal recessive type of inheritance

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи наследственных форм ВГ с АР-типом наследования и различной морфологической основой ЩЖ подчеркивают важность и актуальность уточнения молекулярно-генетической основы ВГ, особенно при семейных случаях или при сочетании ВГ с ВПР для определения оптимальной тактики наблюдения и ведения пациентов, а также для достоверного прогноза генетического риска в семьях с моногенными формами заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dedov I.I., Peterkova V.A. *Congenital hypothyroidism. Directory of pediatric endocrinologist.* Moscow: LitTerra; 2020:91–103. (in Russian)
2. Peterkova V.A. et al. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». *Problems of Endocrinol.* 2022;68(2):90–103. DOI: 10.14341/probl12880. (in Russian)
3. Toublanc J.E. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm. Res.* 1992;38(5–6):230–235. DOI: 10.1159/000182549.
4. Loeber J.G. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J. of Inherit. Metab. Dis.* 2007;30(4):430–438. DOI: 10.1007/s10545-007-0644-5.
5. Dedov I.I. et al. Screening for congenital hypothyroidism in the Russian Federation. *Problems of Endocrinol.* 2018;64(1):14–20. DOI: 10.14341/probl8752. (in Russian)
6. Gusina N.B., Zinovik A.V., Kolkova T.V. The results of population neonatal screening for congenital hypothyroidism reflect the effect of iodine prophylaxes in Belarus. *Clin. and Experimen. Thyroidol.* 2010;6(2):40–45. DOI: 10.14341/ket20106240-45. (in Russian)
7. Lorey F.W., Cunningham G.C. Birth prevalence of primary congenital hypothyroidism by sex and ethnicity. *Hum. Biol.* 1992;64(4):531–538.
8. Ford G., LaFranchi S.H. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract. & Res. Clin. Endocrinol. & Metab.* 2014;28(2):175–187. DOI: 10.1016/j.beem.2013.05.008.
9. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocr. Dev.* 2014;26:60–78. DOI: 10.1159/000363156.
10. Kostopoulou E., Miliordos K., Spiliotis B. Genetics of primary congenital hypothyroidism – a review. *Hormones.* 2021;20(2):225–236. DOI: 10.1007/s42000-020-00267-x.
11. Castanet M. et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *The J. of Clin. Endocrinol. and Metab.* 2001;86(5):2009–2014. DOI: 10.1210/jcem.86.5.7501.
12. Rastogi M.V., LaFranchi S.H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J. of Rare Dis.* 2010;5:1–22. DOI: 10.1186/1750-1172-5-17.
13. Dentice M. et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *The J. of Clin. Endocrinol. and Metab.* 2006;91(4):1428–1433. DOI: 10.1210/jc.2005-1350.
14. Kumar J. et al. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *The J. of Pediatr.* 2009;154(2):263–266. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.08.023.
15. Peters C., van Trotsenburg A.S.P., Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease: congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur. J. of Endocrinol.* 2018;179(6):R297–R317. DOI: 10.1530/EJE-18-0383.
16. Grasberger H., Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. *Curr. Opin. in Pediatr.* 2011;23(4):421–428. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834726a4.