Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

УДК 616.441-008.64-053.2

М.Є. Маменко

Гіпотиреоз у дітей (лекція для педіатрів та лікарів загальної практики)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.6(86):17-27; doi 10.15574/SP.2017.86.17

Зниження функціональної активності щитоподібної залози негативно впливає на ріст, фізичний і нервово-психічний розвиток дитини, формування її інтелекту, активність обміну речовин та енергії. Малоспецифічна та стерта клінічна симптоматика гіпотиреозу часто призводить до пізньої діагностики, що знижує ефективність терапії. На особливу увагу заслуговують вроджені і субклінічні форми набутого гіпотиреозу у дітей як найбільш часті прояви тиреоїдної гіпофункції. Знання симптомів, методів первинної діагностики і можливостей сучасної терапії педіатрами та лікарями загальної практики є необхідною умовою своєчасного виявлення випадків гіпотиреозу у дитячій популяції та їх адекватної корекції.

Ключові слова: гіпотиреоз, діти, діагностика, лікування.

Hypothyroidism in children (lecture for paediatricians and general practitioners)

M.Ye. Mamenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The functional depression of thyroid gland negatively affects the child's growth, physical, neuropsychic and mental development, metabolic activity and energy balance. Low-specific and subclinical course of hypothyroidism often leads to late diagnosis, which reduces the efficacy treatment. Special attention should be paid to the congenital and subclinical forms of acquired hypothyroidism in children as the most frequent manifestations of thyroid hypofunction. Awareness of the symptoms, methods of primary diagnosis and the possibilities of modern therapy by paediatricians and general practitioners is a prerequisite for the timely detection of hypothyroidism in paediatric population and its adequate correction.

Key words: hypothyroidism, children, diagnosis, treatment.

Гипотиреоз у детей (лекция для педиатров и врачей общей практики)

М.Е. Маменко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Снижение функциональной активности щитовидной железы негативно влияет на рост, физическое и нервно-психическое развитие ребенка, формирование его интеллекта, активность обмена веществ и энергии. Малоспецифичная и стертая клиническая симптоматика гипотиреоза часто приводит к поздней диагностике, что снижает эффективность терапии. Особого внимания заслуживают врожденные и субклинические формы приобретенного гипотиреоза у детей как наиболее частые проявления тиреоидной гипофункции. Знания симптомов, методов первичной диагностики и возможностей современной терапии педиатрами и врачами общей практики является необходимым условием своевременного выявления случаев гипотиреоза в детской популяции и их адекватной коррекции.

Ключевые слова: гипотиреоз, дети, диагностика, лечение.

Гіпотиреоз — клінічний синдром, викликаний тривалим і стійким дефіцитом гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) в організмі або зниженням їхнього біологічного ефекту на тканинному рівні [2,4].

Гіпотиреоз є найбільш поширеним ендокринним синдромом. Його вроджені форми проявляють себе клінічно майже відразу після народження дитини. Набутий гіпотиреоз зазвичай розвивається повільно, має неспецифічні клінічні ознаки, тому досить часто пізно діагностується. Із віком частота випадків маніфестного гіпотиреозу зростає, особливо у представників жіночої статі. Для дітей найбільш типовою формою набутого гіпотиреозу є субклінічний гіпотиреоз (СГ) [37].

Епідеміологія. Гіпотиреоз являє собою досить поширену клінічну проблему, з якою стикаються дитячі ендокринологи, педіатри, лікарі загальної практики. За оцінками експертів, частота маніфестного гіпотиреозу в дитячій популяції становить 0,15%, причому у дівчаток він зустрічається в 2,8 разу частіше. Частота також зростає у йододефіцитних регіонах. За статистичними даними МОЗ України, поширеність гіпотиреозу у дітей не перевищує 0,035%. Однак відносно невисокий показник може бути пояснений низьким рівнем виявлення і діагностики даного патологічного стану внаслідок варіабельності і малоспецифічності його симптомів [1,2,3].

Тиреоїдний гормоногенез та функція тиреоїдних гормонів

Основа функціональної активності ЩЗ полягає у продукції тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3). Адекватне надходження йоду є ключовою вимогою для здійснення тиреоїдного синтезу. Йод із продуктів харчування

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

в травному тракті трансформується в йодид, який із током крові транспортується в ЩЗ за допомогою Na^+/I^--симпортера. На апікальній мембрані тиреоцитів за допомогою ферменту тиреопероксидази (ТПО) і перекису водню відбувається окислення йоду і його приєднання до тирозольного залишку тиреоглобуліну (ТГ) з утворенням монойодтирозину і дийодтирозину. Ці два з'єднання є прекурсорами тиреоїдних гормонів. Під впливом ТПО з'єднання монойодтирозину і дийодтирозину призводить до утворення Т3, а злиття двох дийодтирозинів формує Т4. Йод становить 59% молекулярної маси трийодтироніну і 65% тироксину. У ЩЗ йод у з'єднанні з ТГ накопичується в колоїді тиреоїдних фолікулів. Тиреоїдні гормони метаболізуються за допомогою дейодиназ зі звільненням йоду. Трийодтиронін утворюється шляхом монодейодинації тироксину переважно на периферії і є більш активним тиреоїдним гормоном [16].

Щитоподібна залоза підпорядковується регулюючим впливам тиреотропного гормону гіпофізу (тиреотропін, ТТГ), який за своєю структурою є глікопротеїном. Тиреотропін стимулює інтратиреоїдне захоплення йоду, його органіфікацію, вивільнення ТГ, клітинний ріст. У свою чергу продукція ТТГ регулюється тиреоліберином (тиреотропін-релізинг-гормоном, ТРГ) — трипептидом, що синтезується у супраоптичному та суправентрикулярному ядрах гіпоталамусу. Тиреоїдні гормони впливають на рівень продукції ТТГ і тиреоліберину за принципом зворотного зв'язку [16].

Таблиця 1

Функція тиреоїдних гормонів (A. Simon, M. Zacharin, 2011)

Ріст і розвиток
• Прямі ефекти
• Стимуляція продукції і секреції гормону росту гіпофізом
• Стимуляція синтезу і дії інсуліноподібного фактору росту
• Збільшення синтезу білка і посилення зростання м'язів
• Підсилення ефектів інсуліноподібного фактору росту на кісткову і хрящову тканину
Розвиток і функціонування центральної нервової системи
• Стимуляція дозрівання та міграції нервових клітин
• Збільшення утворення мієліну
• Стимуляція розгалуження дендритів і утворення синапсів
• Вплив на інші нейротрансмітери, ферменти і клітинні протеїни
Метаболічні ефекти
• Збільшення швидкості базального метаболізму і теплопродукції
• Посилення глюконеогенезу, глікогенолізису і стимуляція інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози
• Посилення ліполізу та окислення жирних кислот
• Стимуляція зв'язування адренергічних рецепторів

Основні ефекти тиреоїдних гормонів реалізуються через специфічні нуклеарні рецептори. По суті, останні відіграють роль факторів транскрипції ДНК (табл.1) [44]. Незважаючи на те, що ЩЗ продукує переважно Т4, свою активність тироксин реалізує шляхом конвертації в трийодтиронін. Останній має в 10 разів вищу спорідненість до нуклеарних рецепторів [16].

Гіпотиреоз може виникнути в результаті дефіциту секреції на будь-якому рівні гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної вісі, а також за наявності тканинної резистентності до Т4 або прискореного руйнування гормонів. Але найбільш поширеним етіологічним фактором розвитку гіпотиреозу залишається йодний дефіцит [17,59,60].

Залежно від рівня ураження гіпотиреоз підрозділяється на первинний (тиреогенний), центральний (гіпофізарний і гіпоталамічний) і периферичний (резистентність тканин до тиреоїдних гормонів) [4].

Первинний (тиреогенний) гіпотиреоз — найбільш поширена форма тиреоїдної дисфункції у дітей, яка проявляється зниженням продукції Т4 і Т3 та підвищенням за принципом зворотного зв'язку секреції ТТГ. У свою чергу первинний гіпотиреоз поділяється на:

- маніфестний гіпотиреоз із високими рівнями ТТГ і низькими — тиреоїдних гормонів;
- субклінічний гіпотиреоз, за якого рівень ТТГ високий, але за рахунок стимуляції ЩЗ тиреоїдний синтез підтримується на нижній межі норми.

Крім того, виділяють транзиторний варіант гіпотиреозу, який розвивається під впливом стресових факторів на організм, інфекцій, інтоксикацій, операцій, має сприятливий перебіг та не потребує призначення замісної гормональної терапії [2,4].

Центральний гіпотиреоз характеризується низьким рівнем продукції ТТГ і низькою концентрацією тиреоїдних гормонів. Причинами центрального гіпотиреозу можуть бути:

- дефіцит ТТГ — вторинний гіпофізарний гіпотиреоз;
- дефіцит ТРГ — третинний гіпоталамічний гіпотиреоз.

Набуті форми центрального гіпотиреозу можуть виникнути в результаті інфільтративних, судинних, неопластичних станів, а також як віддалені результати опромінення центральної нервової системи (ЦНС). Вроджені форми центрального гіпотиреозу — рідкісні і розвиваються переважно в результаті генних мутацій [13,34].

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Резистентність до тиреоїдних гормонів (периферичний гіпотиреоз) — рідкісний домінантно-успадкований стан. У пацієнтів визначаються високі рівні Т4 і Т3 при незначно підвищеному або нормальному рівні ТТГ. Клінічні прояви даного стану варіюють у широких межах залежно від ізоформ Т3-рецепторів, які залучаються до процесу [36].

Крім того, периферичний гіпотиреоз може розвиватися при надмірному вивільненні та активності дейодиназ 3-го типу із судинних пухлин, переважно гемангіом печінки. Інші пухлини, такі як астроцитома і гліобластоми, можуть викликати швидку деградацію Т3 і Т4 із клінікою гіпотиреозу [46].

Клінічні прояви гіпотиреозу. В основі клінічних симптомів гіпотиреозу лежить уповільнення процесів обміну речовин та енергії через недостатнє надходження ТГ у клітину. Внаслідок цього пацієнт може відзначати підвищену чутливість до холоду, мерзлякуватість, швидку стомлюваність, сухість шкірних покривів, біль у суглобах, зниження пам'яті, депресію. Може з'явитися тенденція до закрепів, артеріальна гіпотензія або пародоксальна артеріальна гіпертензія. Усі симптоми варіабельні та малоспецифічні [3,4,42,53].

Вроджений гіпотиреоз (ВГ) — захворювання ЩЗ, яке характеризується повною або частковою вродженою недостатністю продукції тиреоїдних гормонів, що в свою чергу призводить до порушення розвитку майже всіх органів і систем. Найбільше страждає нервова система дитини. Вважається, що ВГ — найчастіша причина затримки розумового розвитку [1].

Якщо хворобу вчасно не діагностувати, викликані нею порушення є незворотними. Фатальним змінам у нервовій і кістковій системах, затримці росту і розвитку дитини можна запобігти лише завдяки своєчасному призначенню замісної терапії препаратами гормонів ЩЗ. Із метою ранньої діагностики ВГ у багатьох країнах світу проводиться неонатальний скринінг, заснований переважно на визначенні концентрації ТТГ у капілярній крові.

В основі розвитку ВГ можуть лежати тиреоїдний дисгенез і/або тиреоїдний дисгормоногенез. Досить часто ВГ супроводжується розвитком зоба, який може бути діагностований як відразу після народження, так і в більш віддалені терміни [1].

При ***тиреоїдному дисгенезі*** ВГ розвивається вторинно на тлі порушення розвитку ЩЗ. Під дисгенезією ЩЗ розуміють атиреоз, гіпоплазію, агенезію та ектопію ЩЗ. Раніше ці аномалії розвитку вважалися спорадичними, проте останні дослідження вказують на наявність генетичної основи — мутацій генів, що кодують фактори транскрипції і тиреоїдне зростання. Тиреоїдний дисгенез, особливо ектопія ЩЗ, частіше зустрічається в осіб жіночої статі.

Істинний атиреоз слід відрізняти від гіпотиреозу, пов'язаного з трансплацентарною передачею антитіл до рецепторів ТТГ або з дефектом Na^+/I^--симпортера. При цьому об'єктивне дослідження і дані УЗД демонструють наявність тиреоїдної тканини або навіть розвиток зоба.

Щитоподібна залоза при *ектопії* може розташовуватися в будь-якому місці на міграції медіального зачатку в ході ембріогенезу внаслідок порушень даного процесу, але найчастіше — сублінгвально. При цьому ЩЗ визначається як чужорідне утворення біля основи язика.

Гіпоплазія ЩЗ найчастіше виникає внаслідок мутацій, які зумовлюють дефект рецепторів до ТТГ.

Щитоподібна залоза при ектопії або гіпоплазії може досить тривалий період часу (від декількох тижнів до декількох місяців) продукувати адекватну кількість тиреоїдних гормонів і проявитися «пізнім» ВГ.

Тиреоїдний дисгормоногенез — порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів на будь-якому етапі. Зазвичай дефекти синтезу тиреоїдних гормонів успадковуються за аутосомно-рецесивним типом, а відтак частіше мають місце за наявності близькоспоріднених шлюбів. Ці вроджені дефекти біосинтезу включають порушення захоплення, органіфікації, зв'язування йоду, зміни активності дейодиназ та аномалії синтезу, накопичення і вивільнення тиреоїдних гормонів. Час появи клінічних симптомів гіпотиреозу при тиреоїдному дисгормоногенезі також може варіювати, що призводить до пізньої діагностики на етапах розвитку ментальних дисфункцій, відставання в рості, іноді глухоти і затримки формування мови.

Досить часто ВГ супроводжується розвитком зоба, який може бути діагностований як відразу після народження, так і в більш віддалені терміни.

Вроджений гіпотиреоз при йодному дефіциті. Найбільш поширеним у світі етіологічним фактором ВГ залишається дефіцит йоду (ЙД). У країнах з виразним йодним дефіцитом до 10% новонароджених мають ризик розвитку гіпотиреозу і його неврологічних наслідків. Ендемічні форми гіпотиреозу, що розвиваються внаслідок важкого ЙД, позначаються як кре-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

тинізм. Виділено два основні види кретинізму — неврологічний і мікседематозний. Неврологічному кретинізму притаманний виразний ступінь розумової недостатності, глухонімота, спастична диплегія і затримка росту. Дана форма часто зустрічається в Південній Америці та Південно-Тихоокеанському регіоні. Мікседематозний кретинізм превалює в ендемічних регіонах Африки і маніфестує переважно такими симптомами гіпотиреозу, як великі риси обличчя, суха шкіра, хрипкий низький голос, запор і карликовість. Змішана форма із симптомами як неврологічного, так і мікседематозного кретинізму також зустрічається в деяких регіонах, наприклад, у Гімалаях. При менш важкому ЙД спостерігаються різного ступеня зниження інтелекту, здатності до навчання, туговухість, зоб [59,60].

Діагностика вродженого гіпотиреозу в сучасному світі ґрунтується переважно на даних неонатального скринінгу, а за його відсутності — на аналізі клінічних проявів. Основними клінічними симптомами новонародженого, які наштовхують на думку про необхідність оцінки функції ЩЗ, є велике тім'ячко, макросомія, переношеність, тривала фізіологічна жовтяниця (табл. 2). Сонливість, погана прибавка маси тіла і запори зазвичай етіологічно асоціюються з ВГ уже після постановки діагнозу. Безумовне діагностичне значення мають наявність сімейних випадків ВГ і тиреоїдні дисфункції в анамнезі у матері [1,4].

При огляді слід звертати увагу на ознаки дисморфогенезу і наявність аномалій розвитку органів і систем. Необхідно провести ретельну пальпацію ЩЗ при перерозгинанні шиї, але слід пам'ятати, що ВГ може розвиватися при будь-яких розмірах і локації ЩЗ.

Транзиторний ВГ може бути діагностований за наявності у сім'ї випадків аутоімунних захворювань ЩЗ, при прийомі матір'ю тиреостатичних препаратів або при надмірному надходженні йоду. Тиреоїдному дисгормоногенезу притаманне ураження сибсів [18].

Таблиця 2

Основні симптоми та ознаки вродженого гіпотиреозу

Новонароджений	Дитина першого року життя
Переношеність Макросомія Велика голова Відкрите заднє тім'ячко Затримка розвитку скелету	Тривала фізіологічна жовтяниця Знижений апетит, млявість Сонливість Гіпотермія Запори Макроглосія Хриплий крик Пупкова грижа Суха шкіра Зоб

Біохімічне підтвердження вродженого гіпотиреозу. Визначення рівня ТТГ у новонароджених з метою раннього виявлення ВГ в ідеалі має проводитися на 4–5 добу після народження у доношених новонароджених і на 7–14 добу — у недоношених. Вибір даних термінів обумовлений неонатальними адаптаційними процесами в гіпофізарно-тиреоїдній системі новонароджених у відповідь на пологи і зниження температури навколишнього середовища при переході до позаматкового існування. Рівень ТТГ у крові плода в нормі збільшується поступово і безпосередньо перед пологами становить близько 10 мОД/л. Під час пологів і в перші три години життя у новонародженого визначається значне підвищення ТТГ, максимальний рівень якого досягає 70 мОД/л через 30 хвилин після народження з подальшим поступовим зниженням до 10 мОД/л на 2–3 добу життя у доношених новонароджених. У період із 4-ої до 6-ої доби концентрація Т4 і ТТГ стабілізується, в зв'язку з чим саме цей період відображає стан адаптованості гіпофізірно-тиреоїдної системи новонародженої дитини і є оптимальним для гормональної діагностики тиреопатій [1]. Раннє виписування немовлят із пологових будинків створило додаткові труднощі при проведенні неонатального скринінгу.

Забір капілярної крові проводиться з п'яткової ділянки новонародженого немовляти з подальшим імуноферментним аналізом висушеного зразка на спеціальному паперовому диску. Абсолютною нормою є рівень ТТГ<5мОД/л. Усі результати дослідження нижче 20 мОД/л вважаються варіантом норми і не вимагають подальшого обстеження немовляти. Експерти ВООЗ вважають високу частоту рівнів ТТГ у капілярній крові новонароджених в межах 5–20 мОД/л (понад 3% у популяції) важливим епідеміологічним критерієм ЙД [4].

Згідно з чинним в Україні протоколом надання медичної допомоги дітям із гіпотиреозом [4], при рівні ТТГ у межах 20–50 мОД/л проводять визначення концентрацій ТТГ і Т4віл у сироватці крові. При концентрації ТТГ у сироватці венозної крові понад 100 мОД/л і Т4віл<120 нмоль/л негайно призначають замісну терапію левотироксином

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

(L-тироксином). При ТТГ у межах 20–50 мОД/л і Т4віл>120 нмоль/л проводять повторні дослідження через 7 і 30 днів. Замісна терапія призначається при наростанні рівня ТТГ.

При рівні ТТГ у капілярній крові при проведенні скринінгу 50–100 мОД/л вважають, що ймовірність ВГ висока, і лікування призначають, не чекаючи результатів контрольного дослідження. Якщо при контрольному тестуванні рівні ТТГ і Т4віл виявляться нормальними, лікування припиняють.

При рівні ТТГ понад 100 мОД/л негайно повідомляють у поліклініку за місцем проживання дитини про виявлення випадку ВГ. Проводять повторний забір крові для визначення рівнів ТТГ і тироксину в сироватці. Не чекаючи результатів, призначають замісну терапію тиреоїдними гормонами. Якщо контрольні дослідження виявляться негативними, лікування припиняють. При підтвердженні діагнозу лікування продовжують під контролем педіатра і дитячого ендокринолога.

Контрольні дослідження крові (ТТГ, Т4віл) проводять за можливості за місцем проживання через 2 тижні і 1,5 місяця після початку замісної терапії. При цьому у дітей до року орієнтуються переважно на рівень загального і вільного Т4. Адекватною вважається призначена доза L-тироксину, яка дозволяє підтримувати достатній рівень Т4 при нормальних або відносно високих показниках ТТГ. Однак поєднання нормальних показників Т4 і помірно підвищеної концентрації ТТГ є проявом субклінічного гіпотиреозу і вимагає ретельного контролю і спостереження (біохімічний контроль кожні 2–3 тижні).

Особливої уваги вимагає ситуація, коли мінімально підвищений рівень ТТГ супроводжується неадекватно низькою концентрацією Т4. У такому випадку слід думати про центральний характер гіпотиреозу [34].

Етіологічна діагностика ВГ надзвичайно важлива для розмежування транзиторного і перманентного гіпотиреозу, а також для оцінки ризику повторення клінічної ситуації у родині. Додаткові обстеження проводяться за наявності технічних можливостей, але це не повинно вплинути на терміни початку терапії. Для етіологічної діагностики проводять сканування з технецієм-99. Використання даного методу дозволяє виявити анатомічні аномалії та дає можливість запідозрити наявність багатьох форм дисгормоногенезу при виявленні нормально розташованої збільшеної у розмірі ЩЗ із накопиченням нукліду понад 15–25% при нормі 2–5%. Однак аналогічна картина спостерігається і при ВГ, викликаному ЙД.

Ультрасонографія також може бути використана для визначення розмірів і локалізації ЩЗ і часто замінює радіоізотопне сканування.

Лікування проводиться довічно. Основою лікування є замісна терапія препаратами тиреоїдних гормонів, у більшості випадків L-тироксином. Тільки рідкісні випадки резистентності до терапії L-тироксином потребують застосування трийодтироніну або комбінованої терапії. Відповідно до чинного протоколу надання допомоги дітям, хворим на гіпотиреоз [4], від початку лікування призначається повна доза препарату (табл.3). Терапія, розпочата не пізніше 10–14 дня від народження, забезпечує розумовий розвиток дитини на рівні середніх показників у популяції.

Контроль ТТГ і вільного Т4 проводиться на етапі підбору дози один раз на місяць, а після досягнення стану компенсації — один раз на шість місяців.

L-тироксин застосовується у формі таблеток, які подрібнюються безпосередньо перед прийомом і змішуються з невеликою кількістю води або молока. Кращим шляхом введення є впорскування за допомогою шприца об'ємом 1 мл глибоко у порожнину рота на початку годування для забезпечення максимально точного дозування. Не рекомендується поєднувати прийом препарату з іншими медикаментами та продуктами, які можуть порушити його абсорбцію (залізо, соя, сорбенти, волокна тощо).

Консультування батьків з питань етіології ВГ, елементів тиреоїдної фізіології, прогнозу захворювання в разі виконання і невиконання замісної терапії — необхідна умова досягнення комплаєнсу та успіху лікування.

Таблиця 3

Дози L-тироксину для лікування вродженого гіпотиреозу

Вік	Добова доза, мкг/кг
Недоношені	8–10
0–3 міс.	10–15
3–6 міс.	8–10
6–12 міс.	6–8
1–3 роки	4–6
3–10 роки	3–4
10–15 роки	2–4
Понад 15 років	2–3

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Симптоматична терапія проводиться при розвитку у пацієнта з ВГ анемії, енцефалопатії, поліневропатії та інших ускладнень.

Прогноз. Своєчасно призначена замісна терапія адекватними дозами L-тироксину і суворе дотримання батьками рекомендацій лікаря забезпечує нормальний або близький до такого фізичний, інтелектуальний, нервово-психічний розвиток дитини з вродженим гіпотиреозом. Пізній старт терапії або неадекватний підбір дози тиреоїдних гормонів призводить до виразних неврологічних і ментальним порушень.

Набутий гіпотиреоз (НГ)

Етіологія. До зниження продукції тиреоїдних гормонів може привести широкий спектр етіологічних факторів, наведених нижче у порядку убування частоти в популяції.

Йодний дефіцит є найбільш поширеною причиною НГ в країнах із недостатнім йодним забезпеченням населення, до яких належить й Україна. Йод є необхідним компонентом тиреоїдного гормоногенезу. Якщо в організм людини не надходить достатньої кількості йоду з продуктами харчування, виникає гіпотироксинемия. При тривалому ЙД — розвивається субклінічний або маніфестний гіпотиреоз. Однак тривале надмірне надходження даного мікроелемента в організм може погіршити існуючий гіпотиреоз або призвести до його розвитку у пацієнта з раніше стабільною тиреоїдною функцією [59,60].

Аутоімунні захворювання — основна причина гіпотиреозу в країнах з адекватним йодним забезпеченням. Хвороба Хашимото (аутоімунний тиреоїдит, АІТ), супроводжується деструкцією тиреоїдної тканини, що в свою чергу призводить до зниження рівня синтезу тиреоїдних гормонів. Аутоімунний тиреоїдит частіше виникає в осіб жіночої статі. Його розвиток може бути поступовим або гострим [18]. Схожі зміни відбуваються при атрофічних тиреоїдитах аутоімунного ґенезу. Аутоімунний тиреоїдит часто зустрічається при синдромах Дауна і Тернера [15].

Хірургічне повне або часткове видалення щитоподібної залози. Тотальна або субтотальна резекція ЩЗ у пацієнтів із тиреоїдними раками, деякими формами вузлових утворень, тереотоксичним зобом неминуче призводить до розвитку післяопераційного гіпотиреозу. Частково видалена ЩЗ іноді може забезпечувати адекватний тиреоїдний синтез. Але у будь-якому випадку пацієнт потребує контролю гормонального фону, а за необхідності — довічної замісної терапії.

Радіація. Щитоподібна залоза може бути уражена радіоактивним випромінюванням. У дітей ЩЗ набагато чутливіша до дії радіації, ніж у дорослих. Чим у більш ранньому віці відбулося опромінення людини, тим вищий ризик розвитку таких станів, як гіпотиреоз, вузловий зоб і рак. Ступінь ризику залежить від дози отриманого опромінення.

Променева терапія з використанням радіоактивних ізотопів йоду може проводитися пацієнтам із хворобою Грейвса, вузловим зобом, раком з метою руйнування тиреоїдної тканини. Крім того, опромінення ЩЗ може статися при терапії хвороби Ходжкіна, лімфоми або раків, розташованих у ділянці голови та шиї. У всіх цих пацієнтів відбувається часткова або повна втрата тиреоїдної функції.

Безумовно, має значення опромінення тиреоїдної тканини у населення внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Пацієнти, які опинилися в зоні високої радіоактивності в дитячому віці, потребують постійного скринінгу стану ЩЗ [15].

Тиреоїдити — запальні ураження ЩЗ вірусної або аутоімунної етіології — можуть призвести спочатку до потужного викиду тиреоїдних гормонів у кров, викликавши тим самим короткий епізод гіпертиреоїдизму, який швидко змінюється гіпотиреозом.

Прийом медикаментозних препаратів відносно рідко виступає чинником гіпотиреозу у дітей, проте часто є його причиною у дорослих із хронічними захворюваннями, які вимагають тривалого прийому таких препаратів, як міодарон, літій, інтерферон альфа, інтерлейкін-2. Застосування цих медикаментозних засобів найчастіше знижує гормоногенез у пацієнтів, що мають генетично обумовлену тенденцію до розвитку аутоімунних процесів у ЩЗ.

Ураження гіпофізу. При вроджених аномаліях розвитку, пухлинах, опроміненні або видаленні гіпофізу, що супроводжуються падінням продукції ТТГ, знижується активність тиреоїдного синтезу.

Рідкісні причини гіпотиреозу. При деяких захворюваннях, обмінних порушеннях у ЩЗ накопичуються субстанції, що перешкоджають адекватній продукції ТГ: крохмаль при амілоїдозі, гранульоми при саркоїдозі, залізо при гемохроматозі.

Клінічні прояви гіпотиреозу. Об'єктивні прояви і симптоми у дітей із гіпотиреозом за-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

лежать від ступеня виразності і тривалості перебігу основного захворювання, зазвичай мають стертий і малоспецифічний характер. Найбільш типовим проявом є уповільнення лінійного росту, яке супроводжується відносним набором ваги і появою округлості форм. Здатність до навчання виразно не страждає, але сповільнюється темп розумових процесів і швидкість виконуваної роботи [2].

Типові риси гіпотиреозу дорослих набагато рідше зустрічаються у дітей, проте їх поява залежить від тривалості скарг і своєчасності звернення по медичну допомогу. Можуть спостерігатися летаргія, сонливість, набряклість, сухість шкіри, жорстке волосся, вогнищева алопеція, анемія без інших видимих причин. Типовий гіпотиреоїдний вид пацієнт має рідко та виключно у випадках важкого гіпотиреозу. Зниження ментальних функцій при набутому гіпотиреозі зворотні за умови призначення адекватної терапії. Часто у дівчаток старшого віку спостерігаються менорагії [2,3].

Головна проблема полягає в тому, що у гіпотиреозу мало специфічних симптомів. Набір клінічних проявів індивідуальний, внаслідок чого важко виділити симптоми, характерні для всіх або хоча б більшості пацієнтів з гіпотиреозом. Водночас існує маса проявів, які відповідають клінічній картині захворювань інших органів і систем.

Діагностика. При огляді пацієнта слід звернути увагу на форму шиї, сухість шкіри, скутість, знижені рефлекси, брадикардію, стан волосся. Пальпація ЩЗ може продемонструвати наявність зоба, якщо етіологія гіпотиреозу пов'язана з ЙД або АІТ. Часто визначається уповільнення фази релаксації глибоких сухожильних рефлексів. Псевдогіпертрофія литкових м'язів спостерігається лише при важкому гіпотиреозі, однак часто може відзначатися м'язова слабкість.

В окремих випадках спостерігається передчасний статевий розвиток із раннім телархе, галактореєю, менстуяціями і кістами яєчників у дівчаток і великими яєчками у хлопчиків. Ці ефекти пов'язані з високими рівнями ТТГ, які сприймаються гіпоталамусом як підвищення фолікулостимулюючого гормону.

При проведенні інструментального дослідження іноді визначається збільшення у розмірах гіпофіза, що може бути помилково оцінено як рак або аденома. Насправді гіперплазія гіпофіза є вторинною внаслідок тривалого підвищення продукції ТТГ. Дані зміни повністю зворотні при адекватно призначеній терапії.

Лабораторна діагностика. Визначення рівня ТТГ є найбільш важливим і чутливим тестом первинної діагностики гіпотиреозу. Концентрація ТТГ у сироватці крові безпосередньо залежить від тиреоїдного синтезу, насамперед продукції Т4. При цьому саме ступінь зниження рівня Т4 у крові визначає важкість гіпотиреозу.

Велика частина тироксину в крові людини пов'язана з так званим тироксин-зв'язуючим білком. «Зв'язаний» тироксин не може проникнути в клітину. Тільки близько 1–2% є «вільним», а отже — функціонально активним. Саме тому більш інформативним вважається визначення саме вільного тироксину.

Більшість референтних лабораторій визначає як нормальний рівень ТТГ для дітей старше 12 років та дорослих 0,4–4,0 мОД/л [50]. Для дітей молодшого віку лабораторії пропонують вікові нормативи, які можуть варіювати у досить широкому інтервалі. В окремих випадках пропонується вважати нормальним у дитини до року рівень ТТГ до 10 мОд/л, а у дитини до 3-х років — до 6,5 мОД/л. Діючі вітчизняні протоколи лікування захворювань ендокринної системи у дітей пропонують вважати нормальним коридор значень ТТГ 0,4–2,0 мОД/л [4]. Такі значення, згідно з епідеміологічними дослідженнями, гарантують адекватну функціональну активність ЩЗ, нормальний фізичний і ментальний розвиток дитини [49]. Саме ці показники є цільовими при веденні дітей із гіпотиреозом. У багатьох країнах для інтерпретації результатів гормональних досліджень прийнято використовувати адаптовані до віку нормативи з урахуванням поступового дозрівання гіпофізарно-тиреоїдної вісі, яке закінчується до 10–12 років [43].

Однак, Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА) в останньому оновленні керівництва з ведення субклінічного гіпотиреозу у вагітних та дітей вказує на можливий негативний вплив високих показників ТТГ на ріст, розвиток та стан здоров'я дитини [14,25,30,41]. Підвищений рівень ТТГ у дітей раннього віку понад 5,0–5,5 мОД/л, а у дітей старше 12 років — понад 4,0 мОД/л при нормальних значеннях Т4віл вказує на наявність субклінічного гіпотиреозу і вимагає ретельного контролю за клінічною картиною і біохімічними константами (кожні 2–4 тижні) до остаточної верифікації діагнозу. Підвищення ТТГ, що супроводжуєть-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

ся падінням концентрацій Т4 та Т3 у сироватці крові, слід вважати маніфестним гіпотиреозом [4].

Визначення кісткового віку проводиться у випадках тривалого і важкого гіпотиреозу. Вивчення індивідуальних кривих росту також дає додаткову інформацію щодо важкості захворювання та часу його маніфестації

У етіологічній діагностиці набутого гіпотиреозу істотне значення мають дані УЗД, які дозволяють оцінити ехогенність і васкуляризацію тиреоїдної тканини, наявність кіст. При ЙД залоза зазвичай збільшена у розмірі, але її структура та ехогенність страждають незначно. При аутоімунному тиреоїдиті найчастіше має місце збільшення ЩЗ і її гетерогенність [18].

Із метою виключення аутоімунного характеру ураження ЩЗ проводять визначення антитіл до тиреопероксидази та/або тиреоглобуліну. Їх високі титри свідчать на користь АІТ. Низькі титри антитіл істотного діагностичного значення не мають і є відображенням запальної атаки на тиреоїдну тканину.

Терапія. Основу терапевтичних заходів при маніфестному набутому гіпотиреозі становить призначення L-тироксину. Доза L-тироксину підбирається індивідуально під контролем клінічних проявів і біохімічних показників. Призначення препарату рекомендується в дозі, яка дозволяє нормалізувати рівень ТТГ і підняти концентрацію Т4вільний до верхньої половини нормальних значень. Контроль дози проводиться кожні 4–6 місяців.

Європейська тиреоїдна асоціація рекомендує при субклінічному гіпотиреозі (СГ) у дітей у віці 1 міс. — 3 роки, доки головний мозок залишається чутливим до впливу тиреоїдних гормонів, проводити замісну терапію L-тироксином. Після чого провести тести для визначення, чи була тиреоїдна дисфункція транзиторною або перманентною. Якщо СГ триває, рекомендується провести УЗД-сканування ЩЗ для виключення аномалій розвитку. Рекомендоване також проведення генетичних тестів та виключення аномалій тиреоїдного гормоногенезу [25].

Якщо у дитини віком старше трьох років аутоантитіла не підвищені, ризик розвитку маніфестного гіпотиреозу вважається низьким. Тому рекомендоване проведення моніторингу рівнів ТТГ та антитіл до тиреопероксидази (АТПО) один раз на рік. Якщо є ознаки аутоімунного процесу, моніторинг проводиться кожні 6–12 місяців, а при рівнях ТТГ понад 10,0 мОД/л – навіть частіше. Необхідність проведення замісної терапії у таких пацієнтів вирішується індивідуально. ЕТА вважає, що недостатньо доказів для проведення терапії L-тироксином усім пацієнтам із СГ [25,23,30].

У будь якому випадку, пацієнтам із субклінічним та маніфестним гіпотиреозом показана нормалізація йодного надходження [5].

Терапія L-тироксином. У 2014 році Американська тиреоїдна асоціація (АТА) оновила рекомендації щодо лікування гіпотиреозу у дітей та дорослих [15]. Левотироксин, як і раніше, рекомендується у якості препарату вибору для терапії гіпотиреозу завдяки високому профілю безпеки, легкості використання, добрій абсорбції у шлунково-кишковому тракті, тривалому періоду напіввиведення та низькій ціні [15].

Замісна терапія *L-тироксином* має наступні завдання:

- усунення симптомів, біологічних та фізіологічних ознак гіпотиреозу;
- досягнення нормалізації рівня ТТГ у сироватці крові за рахунок підвищення концентрації тиреоїдних гормонів;
- запобігання передозуванню (розвитку ятрогенного гіпертиреозу).

Хоча спостереження за зворотною динамікою симптомів гіпотиреозу є корисним, зважаючи на їх низьку чутливість та специфічність, воно не може використовуватися для оцінки ефективності замісної терапії без проведення біохімічного моніторингу. Отже, зміни в симптоматиці мають оцінюватись поряд із динамікою рівнів ТТГ та з огляду на наявність коморбідної патології [15].

Лікарю при призначенні L-тироксину пацієнтові рекомендується вказувати брендову або генеричну назву препарату, особливо при лікуванні дітей раннього віку. Зміна продуктів L-тироксину різних виробників може потенційно впливати на варіабельність дози, що використовується для досягнення терапевтичного ефекту. Оскільки використання різних препаратів L-тироксину може впливати на рівні сироваткового Т4, зміна брендової або генеричної назви препарату потребує контрольних вимірювань ТТГ [15,26,27].

Оскільки одночасний прийом їжі може впливати на абсорбцію L-тироксину, АТА рекомендує постійно приймати препарат або за 60 хвилин до сніданку, або на ніч, щонайменше через три години після вечері. Також рекомендовано уникати, за можливості, одночасно-

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

го прийому L-тироксину та інших ліків і біологічно активних домішок, що потенційно здатні вступати у взаємодію. Наприклад, рекомендується дотримуватися проміжку чотири години між прийманням кальцію карбонату, залізу сульфату, гідроксиду алюмінію, сукральфату та L-тироксину [15,22,45,47].

У пацієнтів, яким було необхідно для досягнення компенсації гіпотиреозу використовувати дозу L-тироксину значно вищу, ніж очікувана, необхідно провести обстеження для виключення таких станів, як інфекція, що викликається *Helicobacter pylori*, атрофічний гастрит, целіакія тощо. Якщо такі захворювання будуть встановлені, після їх лікування необхідно провести повторну оцінку функції ЩЗ та, за необхідності, корекцію дози L-тироксину [6,7,9,15,51].

Початок або продовження приймання естрогенів та андрогенів потребує контрольних визначень рівнів ТТГ у сироватці крові на постійній основі, оскільки ці ліки здатні впливати на потребу в L-тироксині. Контроль ТТГ також рекомендований пацієнтам, що приймають фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, ріфампін, серталін [15,29].

При визначенні стартової дози L-тироксину слід враховувати вагу пацієнта, його індекс маси тіла, наявність вагітності, етіологію гіпотиреозу, ступінь збільшення ТТГ, вік, наявність супутньої патології, перш за все з боку серцево-судинної системи. Крім того, слід зважати на цільові значення ТТГ, що мають бути досягненні під час терапії з урахуванням загальної клінічної ситуації [15,48].

Лікування гормонами ЩЗ має розпочинатися або як повністю замісна терапія, або як часткове заміщення із підбором дози до досягнення цільового рівня ТТГ. Перегляд дози має здійснюватися, якщо відбулися значні зміни у масі тіла пацієнта, змінився його вік, настала вагітність. Визначення рівня ТТГ має здійснюватися протягом 4–6 тижнів після зміни дози [15,35].

Негативні побічні явища ятрогенного гіпертиреозу при надмірній дозі L-тироксину виявляються у вигляді фібриляції передсердь та остеопорозу. Зважаючи на це, АТА рекомендує запобігати надлишку гормонів та субнормальних рівнів ТТГ, особливо рівнів ТТГ, нижчих за 0,1 мОД/л [6,15].

Нестача ТГ призводить до зрушень у ліпідному профілі та прогресування кардіоваскулярної патології. Тому АТА рекомендує терапію адекватними для нормалізації рівня ТТГ дозами L-тироксину та усунення зазначених побічних ефектів [15,48].

Алергія або непереносимість L-тироксину може бути подолана зміною дози препарату або використанням продукту іншого виробника, у тому числі застосуванням желатинових капсул, а також лікуванням супутньої залізодефіцитної анемії. В окремих випадках може знадобитися консультація алерголога [15,21].

Мета терапії гіпотиреозу у пацієнтів із порушеннями психологічної, ментальної сфери та поведінки збігається з такою у загальній популяції. Однак за невідповідності важкості симптоматики ступеню біохімічно підтвердженої тиреоїдної дисфункції необхідна консультація психіатра та/або психолога. Водночас психологічне тестування та оцінка ментальних функцій хворого не можуть бути застосовані як єдиний інструмент контролю ефективності замісної терапії у пацієнтів із гіпотиреозом. Оцінку загального стану та лабораторних даних слід вважати обов'язковим [15,32].

У керівництві АТА новонародженим рекомендується призначати L-тироксин з розрахунку 10–15 мг/кг/добу відразу після того, як позитивні результати неонатального скринінгу будуть підтверджені контрольними лабораторними дослідженнями. Вищі дози можуть бути призначені пацієнтам із важким вродженим гіпотиреозом. Мета терапії — досягти рівнів тироксину в межах верхньої половини референтного вікового інтервалу, а ТТГ — у межах нижньої половини референтних значень. Бажано досягти нормалізації концентрації сироваткового тироксину протягом 2–4 тижнів від початку терапії. Після того, як доза L-тироксину підібрана, контроль рівнів тироксину та тиреотропіну в сироватці крові здійснюють кожні 1–2 місяці протягом 1 року життя, зменшуючи частоту зі зростанням дитини [5,12,15,24,33].

Усі діти із набутим гіпотиреозом мають отримувати замісну терапію L-тироксином для нормалізації біохімічних параметрів та ліквідації симптомів і ознак гіпотиреозу. Зважаючи на низький ризик побічних ефектів при застосуванні L-тироксину у дітей із субклінічним гіпотиреозом, багато клініцистів вважають за необхідне починати його призначення з метою уникнути потенційного ризику негативного впливу на ріст та розвиток [8,15,30,37,53].

У пацієнтів із ВГ провідна біохімічна мета замісної терапії L-тироксином — встановити

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

рівні Т4віл у межах верхньої половини референтного інтервалу. Однак цільові значення Т4 можуть бути нижчими для пацієнтів із коморбідною патологією у зв'язку з високим ризиком ускладнень від передозування гормонів ЩЗ [15].

Експерти АТА виступають проти призначення гормонів ЩЗ еутиреоїдним пацієнтам, ґрунтуючись виключно на наявності неспецифічних клінічних симптомів, притаманних гіпотиреозу. Також не рекомендоване призначення L-тироксину при депресії за наявності нормальних біохімічних маркерів тиреоїдної функції. Призначення тиреоїдних гормонів не є ефективним методом лікування ожиріння та уртикарної висипки в еутиреїдних пацієнтів [15,31,38,39,55].

Експерти АТА також виступають проти використання біологічно активних домішок, харчових добавок та високих доз йоду для профілактики та лікування гіпотиреозу [7,15].

Прогноз. У більшості випадків гіпотиреоз потребує довічної замісної терапії. Однак є винятки. Так, корекція йодного надходження у пацієнтів з йододефіцитним гіпотиреозом може повністю відновити тиреоїдний синтез без застосування L-тироксину. Гіпотиреоз при деяких формах вірусного тиреоїдиту при позитивній динаміці основного захворювання може бути повністю ліквідований.

Інтенсивність проявів гіпотиреозу може змінюватися в часі, що вимагає постійного контролю дози призначеного L-тироксину. Досягнення адекватного лікувального комплаєнсу дозволяє забезпечити високий ступінь контролю гіпотиреозу. При цьому клінічні прояви зникають майже повністю. Контрольований гіпотиреоз не призводить до істотного скорочення тривалості життя і зниження його якості.

Профілактика. Ефективною є первинна та вторинна профілактика йододефіцитного гіпотиреозу. Вона здійснюється шляхом забезпечення адекватного йодного надходження (постійне вживання йодованої солі, морепродуктів) [5]. Вагітним, жінкам-годувальницям, дітям групи ризику розвитку тиреоїдних захворювань, підліткам, усім пацієнтам, що вже мали епізоди тиреоїдної гіпофункції, а також пацієнтам, що з будь-яких причин не вживають йодовану сіль, слід рекомендувати йодну профілактику з використанням монопрепаратів калію йодиду із фізіологічним вмістом йоду [4,28,59,60].

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зелінська Н.Б. Вроджений гіпотиреоз [Електронний ресурс] / Н.Б. Зелінська // Український журн. дитячої ендокринол. — 2015. — №1. — С.67—68. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujde_2015_1_14.
2. Зелінська Н.Б. Ювенільний гіпотиреоз [Електронний ресурс] / Н.Б. Зелінська // Український журнал дитячої ендокринології. — 2015. — №1. — С. 69—70. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujde_2015_1_15.
3. Маменко М.Е. Гипотиреоз у детей / М.Е. Маменко // Дитячий лікар. — 2013. — № 2. — С. 32—39.
4. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України №254 від 27.04.2006 р. / МОЗ України. — Київ, 2006. — 88 с. — (Нормативний документ МОЗ України).
5. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism / Mathai S., Cutfield W.S., Gunn A.J. [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2008. — Vol.69. — P. 142—147.
6. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and the Endocrine Society / J.V. Hennessey, A.O. Malabanan, B.R. Haugen, E.G. Levy // Endocr Pract. — 2010. — Vol.16. — P.357—370.
7. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals / Mechanick J.I., Brett E.M., Chausmer A.B. [et al.] // Endocr. Pract. — 2003. — Vol.9. — P.417—470.
8. American Association of Clinical Endocrinologists; American Thyroid Association; Endocrine Society 2005 Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society / Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H.J. [et al.] // Thyroid. — Vol.15. — P.24—28; response 32—23.
9. Anemia: a cause of intolerance to thyroxine sodium / Shakir K.M., Turton D., Aprill B.S. [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 2000. — Vol.75. — P.189—192.
10. Angermayr L. Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children / L. Angermayr, C. Clar // Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD003819. DOI: 10.1002/14651858.CD003819.pub2
11. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study / Virilic J., Bassotti G., Santaguida M.G. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol.97. — P.419—422.
12. Balhara B. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life / B. Balhara, M. Misra, L.L. Levitsky // J. Pediatr. — 2011. — Vol.158. — P.532—537.
13. Beck-Peccoz P. Treatment of central hypothyroidism / P. Beck-Peccoz // Clin. Endocrinol. — 2011. — Vol.74. — P.671—672.
14. Biondi B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi, D.S. Cooper // Endocr Rev. — 2008. — Vol.29. — P.76—131.
15. Biondi B. Treatment with thyroid hormone / B. Biondi, L. Wartofsky // Endocr. Rev. — 2014. — Vol.35. — P.433—512.
16. Brent G.A. Mechanisms of thyroid hormone action / G.A. Brent // J. Clin. Invest. — 2012 Vol.122. — P.3035—3043.
17. Brown R.S. Chapter 15b — Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence [Electronic resourse] / R.S. Brown. — URL: http://www.thyroidmanager.org.
18. de Vries L.Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up / L. de Vries, Bulvik S., Phillip M. // Arch. Dis. Child. — 2009. — Vol.94. — P.33—37.
19. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management / Visser W.E., AA van Mullem, Visser T.J., Peeters R.P. // Clin. Endocrinol. — 2013. — Vol.79. — P.595—605.
20. Does clinical management impact height potential in children with severe acquired hypothyroidism? / Nebesio T.D., Wise M.D.,

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Perkins S.M., Eugster E.A. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol.24. — P.893—896.
21. Drug rash induced by levothyroxine tablets / Choi Y.H., Choi W.Y., Kang H.C. [et al.] // Thyroid. — 2012. — Vol.22. — P.1090.
22. Eisenberg M. TSH-based protocol, tablet instability, and absorption effects on LT4 bioequivalence / M. Eisenberg, J.J. Distefano // Thyroid. — 2009. — Vol.19. — P.103—110.
23. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review / Monzani A., Prodam F., Rapa A. [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 2013. — Vol.168:R1—R11.
24. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism / Leger J., Olivieri A., Donaldson M. [et al.]; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol.99. — P.363—384.
25. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children / Lazarus J., Brown R. S., Daumerie C. [et al.]. — 2014
26. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism / Carswell J.M., Gordon J.H., Popovsky E. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol.98. — P.610—617.
27. Generic levothyroxine compared with synthroid in young children with congenital hypothyroidism / Lomenick J.P., Wang L., Ampah S.B. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol. 98. — P.653—658.
28. Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis / Taylor P.N., Okosieme O.E., Dayan C.M., Lazarus J.H. // Eur. J. Endocrinol. — 2014. — Vol.170(1). — P.1—15.
29. John-Kalarickal J. New medications which decrease levothyroxine absorption / J. John-Kalarickal, G. Pearlman, H.E. Carlson // Thyroid. — 2007. — Vol.17. — P.763—765.
30. Kaplowitz P.B. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? / P.B. Kaplowitz // Int. J. Pediatr. Endocrinol. — 2010. — 281453.
31. Kaptein E.M. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review / E.M. Kaptein, E. Beale, L.S. Chan // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol.94. — P.3663—3675.
32. Kundra P. The effect of medications on thyroid function tests / P. Kundra, K.D. Burman // Med. Clin. North Am. — 2012. — Vol.96. — P.283—295.
33. La Franchi S.H. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? / S.H. La Franchi, J. Austin // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol.20. — P. 559—578.
34. Lania A. Central hypothyroidism / A. Lania, L. Persani, P. Beck-Peccoz // Pituitary. — 2008. — Vol.11. — P.181—186.
35. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age / Devdhar M., Drooger R., Pehlivanova M. [et al.] // Thyroid. — 2011. — Vol.21. — P.821—827.
36. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality / Razvi S., Weaver J.U., Butler T. J., Pearce S. H. // Arch. Intern. Med. — 2012. — Vol.172. — P.811—817.
37. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism / Cerbone M., Bravaccio C., Capalbo D. [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 2011. — Vol.164. — P.591—597.
38. Lomenick J.P. Effect of levo-thyroxine treatment on weight and body mass index in children with acquired hypothyroidism / J.P. Lomenick, M. El-Sayyid, W.J. Smith // J. Pediatr. — 2008. — Vol.152. — P.96—100.
39. Magen E. The effect of L-thyroxine treatment on chronic idiopathic urticaria and autoimmune thyroiditis / E. Magen, J. Mishal // Int. J. Dermatol. — 2012. — Vol.51. — P.94—97.
40. Munoz-Torres M. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine / M. Munoz-Torres, M. Varsavsky, G. Alonso // Thyroid. — 2006. — Vol.16. — P.1171—1173.
41. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort / Lazar L., Frumkin R.B., Battat E. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol.94. — P.1678—1682.
42. O'Grady M.J. Subclinical hypothyroidism in childhood / M.J. O'Grady, D. Cody // Arch. Dis. Child. — 2011. — Vol.96. — P.280—284.
43. Practical Endocrinology and Diabetes in Children / Raine Joseph E., Malcolm D.C. Donaldson, John W. Gregory, Guy Van Vilet. — 3-thd edition. — Wiley-Blackwell, 2010. — 258 p.
44. Practical Paediatric Endocrinology in a Limited Resource Setting / Editor M. Zacharin. — Melburne, Australia, 2011. — 320 p.
45. Rajput R. Can levothyroxine be taken as evening dose? Comparative evaluation of morning versus evening dose of levothyroxine in treatment of hypothyroidism / R. Rajput, S. Chatterjee , M. Rajput // J. Thyroid. Res. — 2011. — P.505239.
46. Refetoff S. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination / S. Refetoff, A.M. Dumitrescu // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. — 2007. — Vol.21. — P.277—305.
47. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents / Ittermann T., Thamm M., Wallaschofski H. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol.97. — P.828—834.
48. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast / Perez L., Araki F. S., Graf H., GA de Carvalho // Thyroid. — 2013. — Vol.23. — P.779—784.
49. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol.87. — P.489—499.
50. Surks M.I. The thyrotropin reference range should remain unchanged / M.I. Surks, G. Goswami, G.H. Daniels // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol.90. — P.5489—5496.
51. The role of Helicobacter pylori in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine / Bugdaci M.C., Zuhur S.S., Sokmen M. [et al.] // Helicobacter. — 2011. — Vol.16. — P.124—130.
52. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity / Pacifico L., Anania C., Ferraro F. [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2012. — Vol.413. — P.396—405.
53. Thyroid hormones and depression: the Health in Men study / O.P. Almeida, H. Alfonso, L. Flicker [et al.] // Am. J. Geriatr. Psychiatry. — 2011. — Vol.19. — P.763—770.
54. U.S. Food and Drug Administration. Questions and answers on levothyroxine sodium products. URL: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers /ucm161266.htm
55. Urticaria and thyroid autoimmunity / Bagnasco M., Minciullo P.L., Saraceno G.S. [et al.] // Thyroid. — 2011. — Vol.21. — P. 401—410.
56. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces / Van den Berghe G. // Thyroid. — 2014. — Vol.24. — P.1456—1465.
57. Vita R. Tablet levothyroxine (L-T4) malabsorption induced by proton pump inhibitor; a problem that was solved by switching to L-T4 in soft gel capsule / R. Vita, S. Benvenga // Endocr. Pract. — 2014. — Vol.20(3). — P. 38—41.
58. Zamfirescu I. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations / I. Zamfirescu, H.E. Carlson // Thyroid. — 2011. — Vol.21. — P.483—486.
59. Zimmermann M.B. Iodine Deficiency / M.B. Zimmermann // Endocrine Reviews. — 2009. — Vol.30(4). — P.376—408.
60. Zimmermann M.B. Iodine-deficiency disorders / M.B. Zimmermann, P.L. Jooste, C.S. Pandav // Lancet. — 2008. — Vol.372(9645). — P.1251—1262.

Сведения об авторах:

Маменко Марина Евгеньевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044)-412-16-70.
Статья поступила в редакцию 21.05.2017 г.