

Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШРЁДЕР ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ,
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И
РАДИОИЗОТОПНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ**

3.1.19 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор,
Безлепкина Ольга Борисовна

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Врожденный гипотиреоз: диагностика, распространенность и основные причины	10
1.2. Эмбриогенез щитовидной железы и молекулярные механизмы	13
1.3. Функция щитовидной железы и синтез тиреоидных гормонов.....	16
1.4. Ультразвуковой и радиоизотопный методы визуализации тиреоидной ткани в диагностике врожденного гипотиреоза	19
1.5. Молекулярно-генетическая основа заболевания.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	37
2.1. Дизайн исследования.....	37
2.2. Методы исследования	41
2.2.1. Лабораторные методы исследования	42
2.2.2. Инструментальные методы обследования.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	49
3.1. Общая характеристика обследованных пациентов	49
3.1.1. Характеристика пациентов в неонатальном периоде	49
3.1.2. Характеристика пациентов на момент обследования	52
3.2. Результаты визуализации тиреоидной ткани	53
3.3. Результаты обследования детей с врожденным гипотиреозом в зависимости от локализации щитовидной железы	66
3.4. Оценка диагностической информативности методов комплексной-анатомо-функциональной визуализации: ультразвукового и радиоизотопного	69
3.5. Оценка диагностической информативности уровня тиреоглобулина для диагностики аплазии.....	73

3.6. Характеристика пациентов с эктопией щитовидной железы, выявленной после 3 лет	76
3.7. Результаты обследования новорожденных детей	79
3.8. Молекулярно-генетическая основа врожденного гипотиреоза.....	81
3.8.1. Дисгормоногенез.....	81
3.8.2. Дисгенезия	83
3.9. Описание серии клинических случаев	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Врожденный гипотиреоз (ВГ) –врожденное заболевание щитовидной железы (ЩЖ) у детей, обусловленное дисгенезией ЩЖ или дисгормоногенезом. Частота первичного ВГ составляет 1 случай на 2000–4000 новорожденных [1, 2]. Заболевание связано с недостаточностью тиреоидных гормонов и при отсутствии своевременно начатого лечения приводит к грубой задержке развития. ВГ является предотвратимой причиной умственной отсталости во всем мире.

Клинические проявления гипотиреоза в первые недели жизни неспецифичны и недостаточны для диагностики заболевания. С целью своевременного выявления ВГ включен в неонатальный скрининг. В отдельных субъектах России скрининг на ВГ начат с начала 1990-х годов, а с 2006 г является обязательным исследованием для всех новорожденных. Заболеваемость в России по данным неонатального скрининга составляет в среднем 1 случай на 3617 новорожденных [3]. Основной целью своевременной диагностики заболевания и начала заместительной терапии в максимально ранние сроки является предупреждение тяжелой умственной отсталости, а также задержки физического и полового развития.

В течение последних десятилетий отечественными и зарубежными эндокринологами накоплен большой опыт по обследованию и лечению детей с ВГ, показана высокая эффективность терапии, разработаны диагностические алгоритмы [1,2,4]. Изучение этиологии ВГ является актуальным направлением в детской тиреологии. В современной литературе широко обсуждаются методы визуализации тиреоидной ткани у детей с ВГ [1,5-10] и вопросы молекулярно-генетических особенностей заболевания [1, 2, 11-19].

Определить этиологию, прогнозировать тяжесть заболевания, умственное развитие ребенка, позволяют не только сроки начала заместительной терапии, но и топическая верификация тиреоидной ткани.

Известно, что наиболее частая причина первичного ВГ – дисгенезия ЩЖ [11]. По данным разных авторов эктопия ЩЖ в структуре дисгенезии составляет 39-75% [8, 20, 21]. У детей с эктопированной тиреоидной тканью ВГ длительное время может не иметь симптомов и оставаться не диагностированным. [22] Выраженность клинической картины зависит от размера и локализации эктопированной тиреоидной ткани. [22, 23]

В настоящее время в РФ детям с ВГ обычно проводится только ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, имеющее низкую чувствительность в отношении выявления эктопии [24]. Ключевую роль в диагностике эктопии играет сцинтиграфия ЩЖ, однако, в РФ детям с ВГ она проводится крайне редко. Знание этиологии заболевания помогает определиться со стартовой дозой препарата, что является крайне важным для интеллектуального развития [25], и индивидуализировать план наблюдения за ребенком.

Важный вклад в изучение этиологии ВГ вносит молекулярно-генетическое исследование. В последние годы идентифицируются новые генетические причины ВГ, проводится подробное описание фенотипов [1,2, 14, 16, 17, 19, 26]. Дефекты эмбрионального развития ЩЖ являются основной причиной ВГ у детей, но лежащие в его основе молекулярные механизмы к настоящему времени изучены недостаточно.

Проведение комплексного исследования, направленного на изучение клинических, гормональных, инструментальных и молекулярно-генетических особенностей ВГ является актуальным для детской эндокринологии.

Цель исследования

Определить молекулярно-генетические основы врожденного гипотиреоза у детей с различной локализацией тиреоидной ткани

Задачи исследования

1. Изучить клинико-гормональные характеристики и данные методов топической визуализации (ультразвукового и радиоизотопного исследования) у детей с разными морфологическими вариантами врожденного гипотиреоза.
2. Оценить диагностическую информативность различных методов визуализации тиреоидной ткани.
3. Провести молекулярно-генетическое исследование для поиска генетической причины врожденного гипотиреоза.
4. Изучить взаимосвязь между данными молекулярно-генетического исследования и результатами комплексной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани при врожденном гипотиреозе.

Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации проведено молекулярно-генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования детям с врожденным гипотиреозом и изучены генетические основы заболевания в сопоставлении с локализацией тиреоидной ткани.

На основании комплексного обследования определена структура дисгенезии щитовидной железы у детей с врожденным гипотиреозом в Российской Федерации. Установлено, что эктопия тиреоидной ткани является наиболее частой формой дисгенезии (59%). Впервые в Российской Федерации определена «отрезная точка» для уровня тиреоглобулина, позволяющая предположить аплазию щитовидной железы у детей с врожденным гипотиреозом.

Впервые в Российской Федерации у детей с врожденным гипотиреозом идентифицированы изменения в гене *JAG1* (NM_000214.3) – не описанные ранее гетерозиготные вариантные замены (p.His1129Arg, p.His242Arg, p.Val598Ile).

У пациентов с дисгенезией щитовидной железы выявлены моногенные и олигогенные изменения в генах, ассоциированных с дисгормоногенезом. У детей с

эктопией щитовидной железы выявлены гетерозиготные варианты в гене DUOX2, которые демонстрируют вклад генов дисгормоногенеза в этиологию дисгенезии щитовидной железы.

Практическая значимость

Исследована молекулярно-генетическая структура врожденного гипотиреоза и определены наиболее часто встречающиеся в российской когорте гены, приводящие к развитию заболевания.

Уровень тиреоглобулина менее 8,92 нг/мл позволяет предположить наличие аплазии у детей с врожденным гипотиреозом. Только радиоизотопное исследование способствует постановке правильного топического диагноза.

Результаты позволяют обосновать персонализированный подход к лечению и наблюдению за детьми с врожденным гипотиреозом.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировал цель, задачи и дизайн диссертационной работы. Принимал непосредственное участие в клинической работе с пациентами, в организации проведения лабораторных и инструментальных исследований. Автор подготовил базу данных, систематизировал полученные данные, осуществил статистический анализ, подготовил публикации по теме диссертации.

Апробация результатов

Официальная апробация результатов состоялась 8 августа 2023 г на межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии, детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Результаты и основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на:

- XX Городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» (Москва, 18.11.2021);
- XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринолога» (Санкт-Петербург, 12.06.2021);
- 23-ем Европейском конгрессе эндокринологов (онлайн, eESE, 22.05.2021);
- 59-ом съезде Европейского общества детских эндокринологов (онлайн, ESPE, 22-26.09.2021);
- конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям с международным участием «Персонализированный подход в детской эндокринологии» (Москва, 29.03.2022);
- Всероссийской конференции «Мультидисциплинарный взгляд на заболевания щитовидной железы и репродуктивной системы» (Москва, 22.05.2022);
- XXI Городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» (Москва, 19.11.2022);
- видеоселекторном совещании детских эндокринологов г. Москвы (Москва, 15.03.2023);
- XXII Городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» (Москва, 22.11.2023).

Публикации

Всего опубликована 31 печатная работа. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ: 5 полнотекстовых рукописей, 2 из которых в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации

результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 8 тезисов в сборниках российских конференций, 4 тезиса в сборниках зарубежных конференций, 1 глава в монографии. По теме работы подготовлен и размещён на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России 1 информационный образовательный модуль. Автор принимал участие в разработке клинических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице печатного текста, состоит из введения, основной части, состоящей из 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы включает 161 источник. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками и 29 таблицами.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №17 от 28.10.2020). Информированное согласие получено от всех обследованных пациентов. В том случае, если возраст обследованных не достиг 15 лет, информированное согласие было подписано законным представителем.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Врожденный гипотиреоз: диагностика, распространенность и основные причины

Врожденный гипотиреоз (ВГ) встречается в среднем в мире с частотой 1 случай на 2000-4000 новорожденных [1] и без своевременно начатого лечения приводит к необратимой умственной отсталости, задержке физического и нарушению полового развития. Ранняя диагностика ВГ с последующим своевременным началом заместительной терапии и тщательным наблюдением способствует нормальному росту и развитию ребенка [3, 4, 27, 28].

Для своевременной диагностики ВГ включен в большинство национальных программ неонатального скрининга. Впервые скрининг на ВГ был осуществлен в Канаде в 1974 г. [29]. Он был основан на определении уровня T_4 в сухих пятнах крови с помощью радиоиммунологического анализа. В последующем, в связи с высокой частотой ложноотрицательных результатов, определение общего T_4 заменили на определение ТТГ [30]. К 1980 г. скрининг новорожденных на ВГ проводился уже в 36 центрах 12 стран Европы [31, 32]. К 1992 г. во всем мире было обследовано около 50 миллионов детей и диагноз ВГ установлен каждому из 2000-4000 новорожденных [31].

В Российской Федерации неонатальный скрининг на ВГ был начат в начале 1990-х годов, вначале в рамках «пилотного проекта» в отдельных регионах. На сегодняшний день является обязательным диагностическим обследованием для всех новорожденных. Частота заболевания в Российской Федерации по данным неонатального скрининга составляет 1:3617 новорожденных (варьирует от 1:2379 до 1:4752 в зависимости от региона) [4].

Причиной первичного ВГ чаще всего является нарушение закладки, миграции и развития ЩЖ (дисгенезия), реже – дисгормоногенез, рис.1 [2, 11].

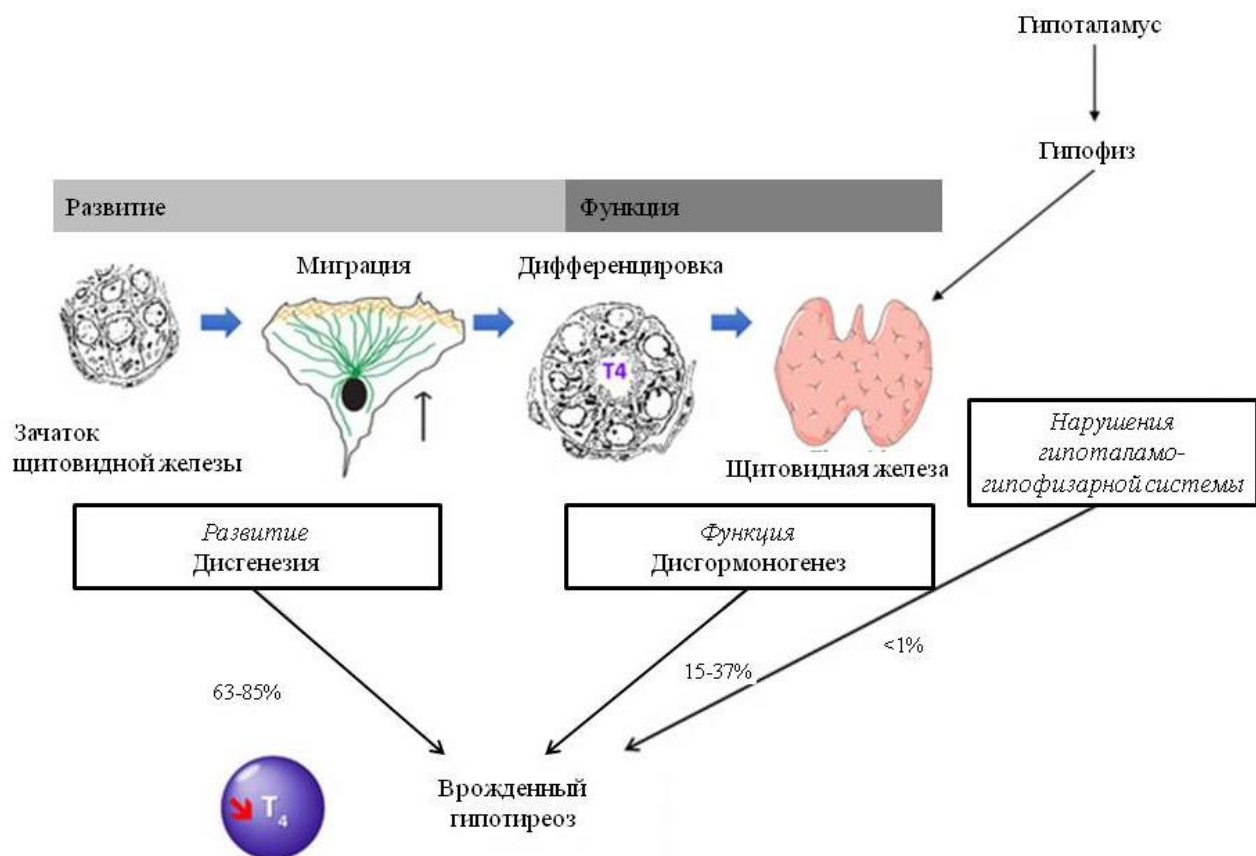


Рисунок 1. Схематичное изображение развития щитовидной железы и причины врожденного гипотиреоза. Адаптировано из Stoupa A. и соавт. [11]

На долю дисгенезии ЩЖ приходится около 63-85% [1, 7, 11,24,33, 34]. Структура дисгенезии ЩЖ представлена аплазией, эктопией, гипоплазией и гемиагенезией. Аплазия ЩЖ представляет собой отсутствие зачатка ЩЖ. Однако, нельзя достоверно установить аплазия является истинной или следствием регресса зачатка ЩЖ [35]. Гипоплазия ЩЖ - уменьшенная в размере ЩЖ нормальной формы в месте типичной локализации. Гипоплазия или агенезия одной доли носит название гемиагенезия и представляет собой более поздний порок развития ЩЖ. Согласно литературным данным [35], в 80% случаев наблюдается агенезия левой доли.

Рудиментарная ЩЖ, локализованная вне ложа ЩЖ называется эктопией. Эктопия ЩЖ обусловлена нарушением миграции зачатка ЩЖ от средней линии дна глотки – корня языка в место конечной локализации до уровня 2-6 колец трахеи [35,36]. Если данный процесс своевременно не прекратится, то возникают более редкие варианты – эктопии, локализованные ниже. Эктопированная ЩЖ может выявляться, как в сочетании с типично расположенной ЩЖ, так и без нее.

Частота эктопии ЩЖ среди всех вариантов дисгенезии варьирует от 38 до 75%, наиболее частая ее локализация — корень языка [8, 20, 21, 37-39]. В эктопированной ткани могут выявляться узловые образования и развиваться хронический аутоиммунный тиреоидит [37]. Карцинома ЩЖ корня языка встречается крайне редко - в литературе описаны единичные клинические случаи, преимущественно у взрослых пациентов [40-49]. Первый случай пациента с язычной эктопией описан W. Nickman в 1869 г. Это была новорожденная девочка, которая умерла от удушья через 16 часов после рождения [50].

Эктопия ЩЖ может длительное время оставаться не диагностированной и более, чем в половине случаев выявляется в детском возрасте [22]. В момент диагностики функция ЩЖ может быть как сохранена, так и снижена [51, 52].

Наличие и выраженность клинических проявлений зависит от размера и локализации эктопированной тиреоидной ткани. В случае локализации в области головы и шеи, могут появиться такие симптомы, как затруднение глотания, ощущение инородного тела, заложенность носа, боль в горле, кашель, изменение голоса, храп, одышка, апноэ во сне, а в более тяжелых случаях — кровотечение и обструкция дыхательных путей [34, 53-58].

Эктопированная ткань ЩЖ оториноларингологами, онкологами, педиатрами и врачами других специальностей может приниматься за гипертрофию язычной миндалины, фиброму, ангиому, аденому, что в ряде случаев приводит к необоснованному хирургическому лечению [34]. В случае отсутствия клинических проявлений и подозрения на злокачественность, радикального лечения не требуется [59, 60].

Известно, что эктопированная ткань ЩЖ также может располагаться между подбородочно-подъязычной и челюстно-подъязычной мышцами (подъязычная эктопия), над подъязычной костью (предгортанная эктопия). Более редкие варианты локализации - средостение, сердце, молочная железа, пищевод, трахея, легкие, двенадцатиперстная кишка и брыжейка тонкой кишки, надпочечники и другие [61].

Нарушение процесса развития ЩЖ объясняет причину врожденных кист, которые являются следствием сохранения щитовидно-язычного протока [36]. В большинстве случаев кисты не имеют клинических проявлений и не требуют специфического вмешательства [60].

1.2. Эмбриогенез щитовидной железы и молекулярные механизмы

Развитие ЩЖ условно можно разделить на 4 периода:

- 1 - формирование зачатка ЩЖ;
- 2 - миграция клеток-предшественников ЩЖ;
- 3 - функциональная дифференцировка ЩЖ;
- 4 - созревание ЩЖ.

1-й период (до 4 недель): формирование зачатка ЩЖ

Клетки ЩЖ человека имеют двойственное происхождение. Медиальный зачаток железы формируется из энтодермальных клеток срединного выпячивания вентральной стенки глотки между I и II парами глоточных карманов, а два латеральных зачатка (ульtimoбранхиальные тела) являются производными IV пары глоточных карманов и нервного гребня. [36]

Зачаток ЩЖ у плода формируется на 3-й неделе эмбрионального развития в виде утолщения дна примитивной глотки (скопления энтодермальных клеток у корня языка). Далее эта группа клеток вырастает в подлежащую мезенхиму вдоль глоточной кишки до уровня III–IV пар жаберных карманов. Контакт с мезенхимой обеспечивает индукционное взаимодействие тканей, при его отсутствии возникает аплазия ЩЖ [36].

К концу 4-й недели зачаток ЩЖ принимает форму вытянутой полости (эпителиального тяжа), соединенной с глоткой узким отверстием на корне языка - щитовидно-язычным протоком [36].

На 3-4-й неделе экспрессируются специфические факторы транскрипции (*NKX2-1*, *PAX8*, *FOXE1* и *HHEX*) [62,63]. На мышинных моделях показано, что транскрипционные факторы *Nkx2-1*, *Pax8*, *Foxe1* и *Hhex*, контролируют

спецификацию, миграцию, выживание и дифференцировку клеток-предшественников тироцитов [35]. Следовательно, дефекты любого из этих генов, приводят к аплазии или выраженной гипоплазии ЩЖ [35, 64-66].

2-й период (4-7 недель): миграция клеток-предшественников ЩЖ

На 4-7-й неделе происходит миграция клеток-предшественников ЩЖ: зачаток ЩЖ достигает своей окончательной локализации и тянет за собой щитовидно-язычный проток, дистальный конец тяжа раздваивается и формируются доли ЩЖ, соединенные перешейком [36, 63].

В норме проксимальный конец щитовидно-язычного протока атрофируется и полностью исчезает к 8-й неделе внутриутробного развития, а на его месте остается рудиментарный остаток [36]. Таким образом, эктопированная ткань ЩЖ может быть обнаружена на всем протяжении миграции зачатка.

3-й период (7-11 недель): функциональная дифференцировка ЩЖ

На 7-9-й неделе ЩЖ состоит из неполяризованных предшественников тироцитов. На 7-й неделе эмбрионального развития (доколлоидная стадия) в ЩЖ зафиксировано начало экспрессии гена *TG*, на 7-8-й неделе до образования фолликулов – экспрессируется ген *TSHR* [63, 67]. Имеются данные о том, что *DUOX2* и *TPO* также экспрессируется на 7 неделе [26, 62].

На 10-11-й неделе наблюдается появление мелких фолликулов, заполненных коллоидом, образованных тироцитами. В это же время начинается стадия функциональной дифференцировки - продукция тироксина, уровень которого остается низким до середины беременности, а значит плод зависит от трансплацентарного поступления гормонов матери. В этот период, с 11-й недели, экспрессируются гены *TPO* и *NIS (SLC5A5)*, *DUOX*, кодирующие белки, участвующие в функции ЩЖ [63].

4 период (12 недель -1 месяц после рождения или позже): созревание ЩЖ

К 12-13-ти неделям органогенез ЩЖ завершается, но она продолжает свой рост [68].

Гипофиз плода начинает секретировать ТТГ к 10 неделе [69], но его концентрация остается низкой до 18-20-й недели. Рецепторы ТТГ (*TSHR*) плода

начинают реагировать на ТТГ с 20-й недели [70], таким образом процесс дифференцировки ЩЖ до этого времени, вероятнее всего, не зависит или незначительно зависит от передачи сигналов TSHR [63].

Начиная с 18 недели наблюдается устойчивое повышение продукции тироксина ЩЖ плода, которое достигает максимума к 34-36-й неделе. Полное созревание ЩЖ завершается к 1 месяцу жизни ребенка и уровни Т4 и ТТГ становятся сходными с уровнями взрослых [68]. Схематичное развитие ЩЖ представлено на рисунке 2.

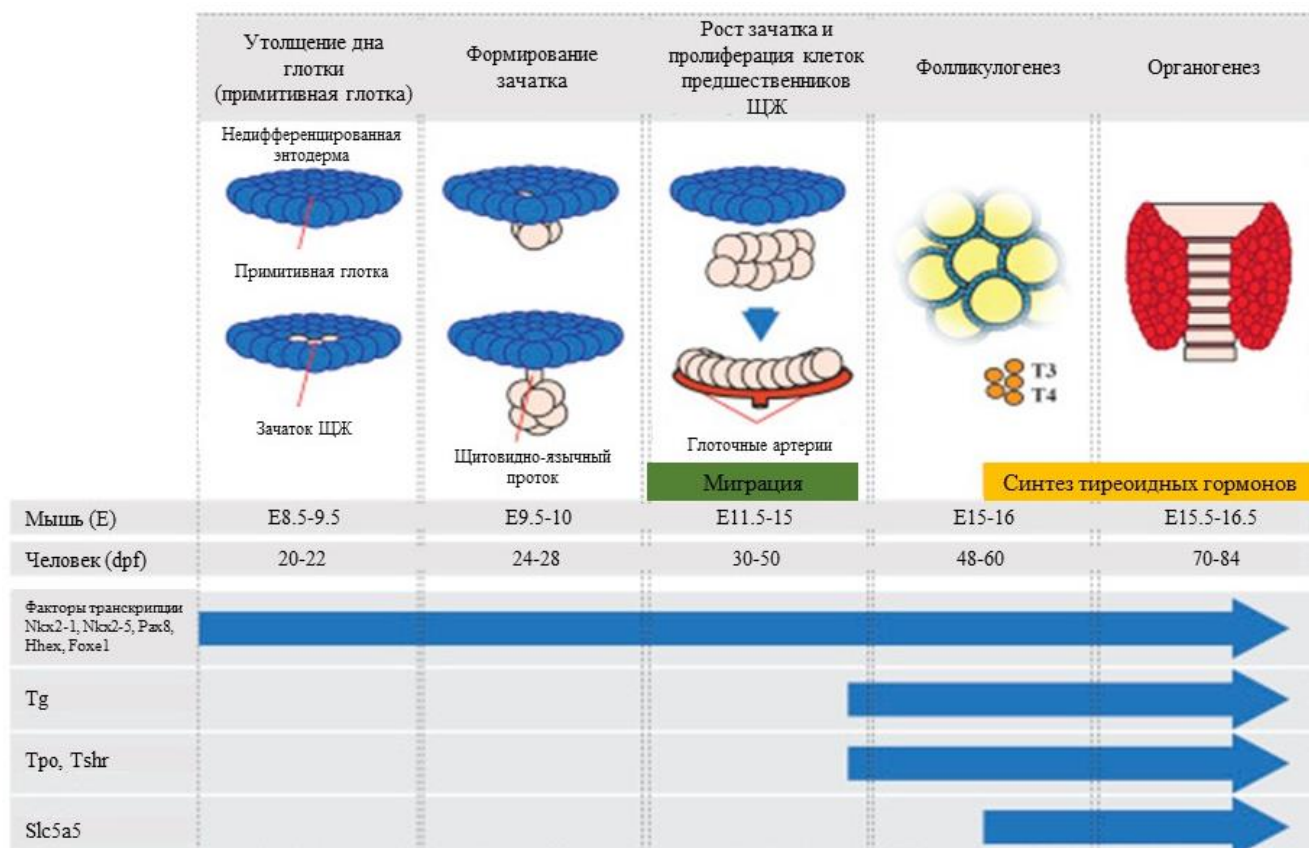


Рисунок 2. Схематичное развитие щитовидной железы. Адаптировано из Lof C. и соавт. [62].

Примечание. E – эмбриональный день; dpf – день после оплодотворения

Таким образом, созревшая ЩЖ состоит из двух типов клеток: фолликулярных, происходящих из энтодермальных клеток примитивной глотки, и парафолликулярных С-клеток - из нервного гребня, которые вырабатывают тиреоидные гормоны и кальцитонин соответственно.

1.3. Функция щитовидной железы и синтез тиреоидных гормонов

Щитовидная железа вырабатывает гормоны - тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), которые необходимы для нормального роста и развития. Синтез и секреция гормонов ЩЖ регулируется осью гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, которая по принципу отрицательной обратной связи поддерживает концентрацию тиреоидных гормонов в физиологическом диапазоне (рис. 3). Связывание ТТГ с рецептором ТТГ (TSHR) запускает синтез гормонов ЩЖ в фолликулярных клетках ЩЖ, которые синтезируют и накапливают ТГ.

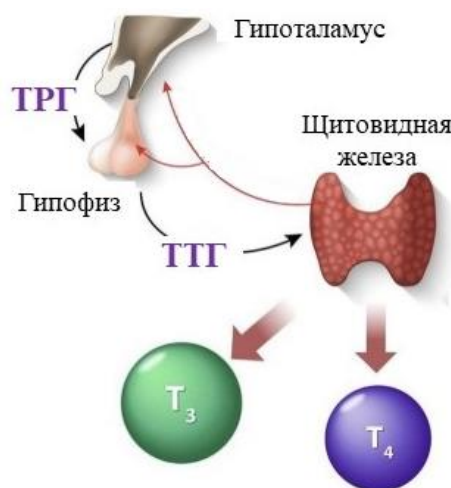


Рисунок 3. Гормональная регуляция щитовидной железы. Адаптировано из Stoura A. и соавт. [11]

Синтез тиреоидных гормонов регулируется специфическими для ЩЖ белками и начинается с переноса йода через базальную мембрану тироцитов, посредством работы натрий-йодного симпортера [62].

Натрий-йодный симпортер (NIS), также известный как SLC5A5, расположен на базолатеральной мембране тироцитов. Функция NIS заключается в транспорте натрия и йода в тироциты [62]. Также он участвует в транспорте йода в клетки слюнных желез, эпителиальные клетки легких и желудка, энтероциты кишечника, а также в плаценте и молочной железе в период лактации [71-75].

Далее за счет белка пендрина (SLC26A4, Pendrin), расположенного на апикальной мембране тироцитов, происходит перенос йодида в просвет фолликула. Имеются данные о том, что SLC26A4, возможно, не единственный переносчик, способный транспортировать йодид в фолликул. В исследовании Twyffels L. и соавт. [76] показано, что активируемый кальцием анионный канал Аноктамин 1 (ANO1) опосредует отток йодида из клеток.

Ферменты двойной оксидазы (DUOX1 и DUOX2) вместе с их активаторами (DUOXA1 и DUOXA2) играют решающую роль в производстве перекиси водорода (H_2O_2). Далее, H_2O_2 служит субстратом для тиреопероксидазы (ТРО) при йодировании остатков тирозина тиреоглобулина (ТГ). После этого ТГ поглощается тироцитами и расщепляется в лизосомах, а T_4 и T_3 высвобождаются в кровоток. Для экспрессии вышеперечисленных генов необходимы факторы транскрипции - *PAX8*, *NKX2-1* и *FOXE1*. *Nhex* нужен для окончательного формирования эндодермальной ткани [62]. Схематичное изображение синтеза и секреции тиреоидных гормонов представлено на рисунке 4.

Понимание механизма развития ЩЖ у человека на молекулярном уровне основано на изучении моделей мышей [35,77], рыбок Данио [78] и системы стволовых клеток мышцы *in vitro* и человека [79], а также проведен транскриптомный анализ ЩЖ человека. [63]

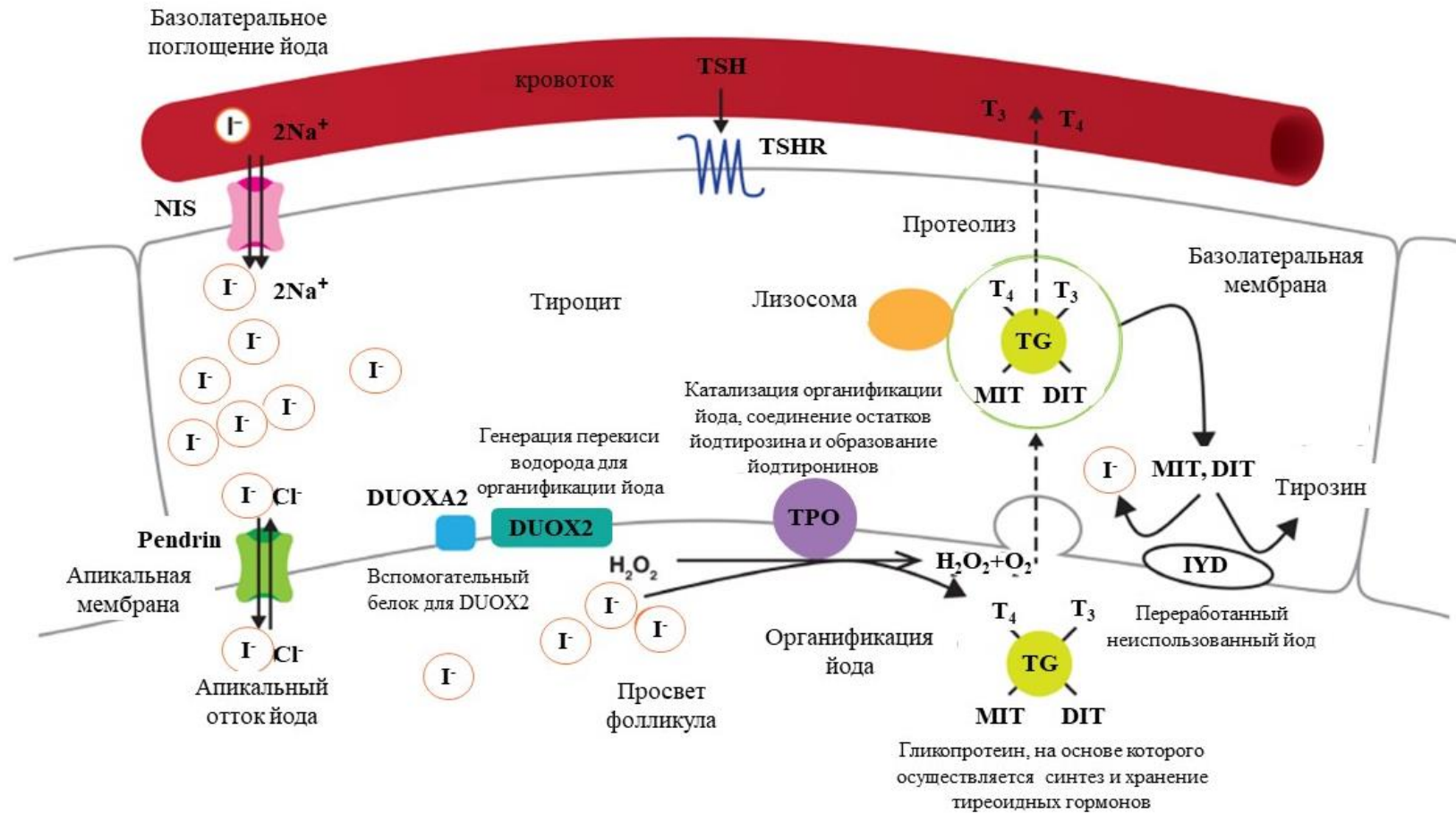


Рисунок 4. Схематичное изображение биосинтеза тиреоидных гормонов в тироцитах. Адаптировано из Peters С. и соавт. [80]

Примечание. NIS - Натрий-йодный симпортер; TSH – тиреотропный гормон; TSHR – рецептор тиреотропного гормона; T₃ – трийодтиронин; T₄ – тироксин; Pendrin – пендрин; DUOXA2 - фактор созревания двойной оксидазы 2; DUOX2 - двойная оксидаза 2; TG – тиреоглобулин; TPO - тиреопероксидаза; H₂O₂ – перекись водорода; DIT – дийодтирозин; MIT -монойодтирозин; IYD - йодтирозин-дейодиназа.

1.4. Ультразвуковой и радиоизотопный методы визуализации тиреоидной ткани в диагностике врожденного гипотиреоза

Современные инструментальные методы диагностики, ультразвуковой и радиоизотопный, позволяют установить этиологию ВГ [1, 81,82]. Каждый метод визуализации имеет свои преимущества и недостатки.

УЗИ позволяет определить размеры и структуру ЩЖ при ее наличии, выявить кисты вдоль щитовидно-язычного протока [83]. Метод не инвазивный, но оператор-зависимый. Исследование может выполняться в любое время после постановки диагноза, не требует специальной подготовки пациента и не несет лучевой нагрузки. УЗИ имеет более низкую чувствительность по сравнению со сцинтиграфией для выявления большинства вариантов эктопий ЩЖ [24,34, 83- 85]. Увеличенная ЩЖ в типичном месте у детей с ВГ позволяет предположить дисгормоногенез [2, 86]. Учитывая тот факт, что результат исследования зависит от разрешающей способности аппарата и опыта специалиста, гипоплазия ЩЖ не всегда является корректным диагнозом, так как зачастую за гипоплазию принимается ложе ЩЖ [34]. Информативность исследования повышает использование доплеровского картирования [5, 84].

Известно, что у пациентов с дисгенезией на пути миграции срединного зачатка ЩЖ могут выявляться кисты [84, 87, 88]. Предполагается, что причина врожденных кист — это результат сохранения ультимобранхиальных тел или щитовидно-язычного протока [36]. Chanoine и соавт. [89] исследовали кистозные структуры и обнаружили, что в них выявляется как кальцитонин, так и тиреоглобулин, что не исключает обе гипотезы. Точную природу этих кист можно установить только при гистологическом исследовании. УЗИ позволяет обнаружить кистозные образования и оценить их размер.

Сцинтиграфия ЩЖ - наиболее достоверное диагностическое исследование, помогающее установить топический диагноз и оценить функциональную активность тиреоидной ткани при ее наличии. В качестве радиофармпрепарата (РФП) могут применяться натрия пертехнетат (^{99m}Tc) или йод (^{131}I или ^{123}I). ^{99m}Tc -

пертехнетат имеет более короткий период полураспада, не подвергается органификации, экономически выгоден и позволяет быстро получить результат (через 15-20 минут после введения РФП) [1, 90]. Поскольку транспорт РФП в тироциты (захват РФП) происходит с помощью натрий-йодидного симпортера (NIS), при мутациях в данном гене тиреоидная ткань не будет визуализироваться. Дополнительным исследованием, повышающим разрешающую способность сцинтиграфии, служит однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которая позволяет построить трехмерное изображение накопления РФП в тканях организма и детализировать вариант эктопии относительно анатомических структур. Применение ОФЭКТ увеличивает чувствительность и специфичность сцинтиграфии. Выявление аплазии или эктопии ЩЖ подтверждает перманентную форму ВГ. Дети с ЩЖ в типичном месте могут иметь транзиторную форму ВГ. Эти данные в более позднем возрасте могут быть полезными для повторной оценки функции ЩЖ и подтверждения диагноза [2].

Существуют различные мнения по поводу рутинного проведения сцинтиграфии ЩЖ у детей с ВГ [1, 2, 34, 81]. Согласно Европейскому консенсусу [1, 81] сцинтиграфию рекомендовано проводить детям в раннем неонатальном периоде, предпочтительно до начала лечения или в первые 5 дней после начала. Исследование проводится во время сна и не требует специального анестезиологического пособия (рис.5).

Современные литературные данные демонстрируют, что топическая диагностика у детей с ВГ имеет важное клиническое значение. Знание этиологии помогает определиться со стартовой дозой препарата, что важно для интеллектуального развития ребенка. В ряде исследований [25,91,92] продемонстрировано, что для пациентов с тяжелой формой ВГ, аплазией ЩЖ стартовая терапия в более высоких дозах в максимально ранние сроки – это первый компонент адекватной заместительной терапии при ВГ. Исходя из этого, знание топического диагноза в неонатальном периоде поможет с выбором стартовой дозы препарата и профилактикой когнитивного дефицита..



Рисунок 5. Проведение визуализации ребенку 5 дней жизни (а) и 6 месяцев жизни (б, в). Фото из личного архива автора.

1.5. Молекулярно-генетическая основа заболевания

Важный вклад в изучение этиологии ВГ вносит молекулярно-генетическое исследование. В последние годы идентифицируются новые генетические причины ВГ, проводится подробное описание фенотипов [1], что улучшает понимание молекулярной основы заболевания.

С появлением секвенирования нового поколения (NGS) было идентифицировано более 20 генов, ассоциированных с первичным ВГ [1, 2, 93] - с дисгенезией ЩЖ и дисгормоногенезом [12]. Следует отметить, что генетическая причина наиболее распространенной аномалии развития ЩЖ – дисгенезии остается в настоящее время плохо изученной. Появляются данные о перекрытии тиреоидного фенотипа между генами, традиционно ассоциированными с дисгенезией ЩЖ и дисгормоногенезом, что не исключает взаимодействия между мутациями в двух и более генах, связанных с ВГ [94].

1.5.1. Гены, ассоциированные с дисгенезией щитовидной железы

Известно, что дисгенезия ЩЖ в большинстве случаев является спорадической, только в 2–5% случаев идентифицируется генетическая причина. [1]. Большинство генов, ассоциированных с дисгенезией кодирует факторы транскрипции или участвует в эмбриогенезе ЩЖ, различные генетические изменения в них могут приводить к изолированному или синдромальному ВГ с экстратиреоидными нарушениями [1, 2]. К ним относятся изменения в генах *TSHR*, *TTF1/NKX2-1*, *PAX8*, *TTF2/FOXE1*, *NKX2-5* и *GLIS3*. Это хорошо известные причины дисгенезии, экспрессия и пенетрантность которых могут варьировать даже в пределах одной семьи.

В последние годы в литературе приводится описание новых генов-кандидатов, участвующих в эмбриогенезе ЩЖ (*JAG1*, *NTN1*, *BOREALIN/CDCA8*, *TUBB1*, *TRPC4AP*, *GBP1* и *TBX1*) [2, 95, 96].

Тип наследования при дисгенезии ЩЖ преимущественно аутосомно-доминантный. Известно, что возможно моногенное, олигогенное и эпигенетическое наследование [95].

NKX2-1: семейство гомеодомен - содержащий фактор транскрипции (homeodomain-containing transcription factor). Фактор транскрипции *NKX2-1* экспрессируется на 32 день эмбрионального развития в зачатке ЩЖ, гипоталамусе и базальных ганглиях, на 11 неделе гестации - в легких. Известно, что ген *NKX2-1* играет важную роль в регуляции ключевых генов, участвующих в дифференцировке ЩЖ (включая *TSHR*, *TG* и *TPO*). Предполагается, что у мышей он может играть роль в сохранении жизнеспособности клеток-предшественников ЩЖ [80]. Ген *NKX2-1* необходим для поддержания нормальной функции дифференцированной ЩЖ [97] и выполняет экстратиреоидные функции – участие в выработке легочного сурфактанта и развитие вентральных нейронов переднего мозга и гипоталамуса. Следовательно, изменения гена *NKX2-1* могут приводить к церебральному и легочному фенотипам - синдрому «мозг-легкие-щитовидная железа», включающему респираторный дистресс-синдром у младенцев и доброкачественную хорею. У детей могут проявляться, как все компоненты, так и часть из них: мозг – 90%, ЩЖ – 70%, легкие – 58%) [80]. ВГ при изменениях этого гена обычно протекает в легкой или субклинической форме с гипоплазией, гемагенезией или аплазией ЩЖ [98]. Сообщается о преобладании ЩЖ нормального размера в типичном месте над дисгенезией [12]. В литературе также описан случай изменения гена *NKX2-1* с эктопией ЩЖ.

Гетерозиготные варианты с потерей функции гена *NKX2-1* являются наиболее частой причиной при ВГ. Тип наследования аутосомно-доминантный, однако, мутации также могут возникать de novo. Для патогенных вариантов гена *NKX2-1* описана переменная экспрессия и пенетрантность [99].

Таким образом, ВГ, обусловленный изменениями гена *NKX2-1*, можно предположить при наличии дисгенезии ЩЖ в сочетании с неврологическими нарушениями (мышечная гипотония, атаксия, задержка развития, нарушение подвижности конечностей) и /или патологией дыхательной системы

(респираторный дистресс-синдром, рецидивирующие инфекции, интерстициальные заболевания легких).

NKX2-5: семейство – *NKX2* гомеодомен содержащий фактор транскрипции (*NKX2 homeodomain-containing transcription factor*). Фактор транскрипции *NKX2-5* экспрессируется на ранней стадии морфогенеза сердца. Обнаружено, что у мышей он экспрессируется в вентральной части глотки и в зачатке ЩЖ на 8,5-11,5 неделе эмбриогенеза [100]. Изменения этого гена у мышей описаны при аплазии ЩЖ и свидетельствует в пользу того, что он играет роль в развитии ЩЖ, но в какой степени это распространяется на людей на сегодня неизвестно. Dentice и соавт. [100] провели скрининг на наличие клинически значимых вариантов в кодирующей области гена *NKX2-5* в когорте из 241 человека с дисгенезией ЩЖ и идентифицировали 3 гетерозиготные мутации у 4 человек: у трех детей с эктопией (p.A119S, p.R161P, p.R25C) и одного ребенка с аплазией (p.R25C).

Ramos и соавт. [101] обнаружили у одного пациента гетерозиготный вариант p.S98N в гене *NKX2-5* у ребенка с ВГ и гипоплазией ЩЖ без патологии сердца. Hermanns и соавт. [102] описали пациента с ВГ и аплазией ЩЖ, у которого было идентифицировано по 1 гетерозиготному варианту в 2 генах: p.S265R в гене *NKX2-5* и промоторной области гена *PAX8*. Макрецкая и соавт. [103] идентифицировали гетерозиготный вариант p.D226N гена *NKX2-5* у пациента с гипоплазией ЩЖ без патологии сердца. Long и соавт. [104] выявили гетерозиготный вариант p.S139N гена *NKX2-5* у одного пациента с дисгенезией ЩЖ. Opitz и соавт. [105] идентифицировали гетерозиготный вариант p.R25C гена *NKX2-5* у пациента с ВГ и эктопией ЩЖ в сочетании с дефектами межжелудочковой и межпредсердной перегородки, который был унаследован от здорового отца.

Таким образом, гетерозиготные варианты *NKX2-5* обнаруживаются у пациентов с дисгенезией ЩЖ, но их патогенность остается неизвестной. Вариабельность клинических проявлений пациентов с различными вариантами гена *NKX2-5* может объясняться неполной пенетрантностью и переменной экспрессией [100], что требует дальнейшего изучения. ВГ, обусловленный

изменениями данного гена можно предположить у пациентов с дисгенезией ЩЖ и врожденными пороками сердца.

PAX8: семейство - парный гомеодоменный фактор транскрипции (paired homeodomain transcription factor). Гена *PAX8* экспрессируется преимущественно в ЩЖ. Известно, что его экспрессия описана в почечной мезенхиме [106].

Ген *PAX8* имеет решающее значение для экспрессии генов, участвующих в инициации дифференцировки ЩЖ, ее поддержании и биосинтезе гормонов, включая гены *TG*, *TPO* и *SLC5A5* [80]. На мышинных моделях продемонстрировано [107], что исчезновение клеток-предшественников ЩЖ свидетельствует о вероятном участии гена *PAX8* в их выживании. *PAX8*, действуя в комбинации с *NKX2-1* активирует промотор гена *TG*. *TPO* зависит от гена *PAX8*, и, следовательно, нарушение функции гена *PAX8* приводит к снижению экспрессии гена *TPO* и частичному дефекту органификации [108]. Также имеются сведения о вероятной роли *PAX8* в выживании клеток-предшественников щитовидной железы [107].

Наследование аутосомно-доминантное; описана переменная экспрессия и пенетрантность [80]. Гипотиреоз может манифестировать в любом возрасте, но чаще выявляется в неонатальном периоде [109]. В большинстве случаев ЩЖ гипоплазирована (58%) [80], однако, могут наблюдаться эктопия ЩЖ, аплазия и ткань ЩЖ в типичном месте [110]. Экстратиреоидные проявления встречаются редко и представлены пороками мочеполовой системы [106].

Таким образом, у пациентов с ВГ и пороками мочеполовой системе следует помнить о возможных изменениях данного гена, как причины заболевания.

GLIS3: семейство - GLI-подобный пептид цинкового пальца (Gli-similar zinc finger protein). Экспрессия белка GLIS3 (GLI 3 подобный пептид) происходит на ранних стадиях эмбриогенеза. Он играет ключевую роль в пролиферации и созревании β -клеток поджелудочной железы, экспрессии гена инсулина (*INS*), в развитии глаз, печени, почек, а также развитии ЩЖ и биосинтезе тиреоидных гормонов. Биаллельные варианты гена лежат в основе ВГ, неонатального сахарного диабета (НСД) и других аномалий развития (глаукома, задержка развития, фиброз/цирроз печени, поликистоз почек).

Kang и соавт. [111] на мышинных моделях продемонстрировали, что потеря функции гена приводит к развитию ВГ. Он контролирует размер фолликулов постнатально, регулируя пролиферацию фолликулярных клеток ЩЖ и необходим для биосинтеза тиреоидных гормонов. Изучение экспрессии у мышей с дефектом гена *Glis3* показало, что он регулирует экспрессию генов, важных для биосинтеза тиреоидных гормонов, особенно натрий-йодного симпортера и пендрина [111]. Следовательно, развитие гипотиреоза у нокаутированных мышей, обусловлено дисгормоногенезом. Данные в отношении участия в эмбриогенезе ЩЖ согласно приведенным данным неубедительны.

Описано, что у людей с ВГ биаллельные варианты с потерей функции гена *GLIS3* могут быть причиной дисгенезии ЩЖ и варьировать от визуально неизменной ЩЖ в типичном месте до гипоплазии или аплазии [112- 114]. При гистологическом исследовании описано уменьшение коллоида с интерстициальным фиброзом визуально неизменной по данным УЗИ ЩЖ. Часть пациентов с ВГ имеет транзиторную резистентность к ТТГ при лечении тироксином, что, возможно, объясняется его действием после ТТГ и TSHR, поскольку *GLIS3* необходим для опосредованной ТТГ/TSHR пролиферации фолликулярных клеток ЩЖ и биосинтеза тиреоидных гормонов [115].

Таким образом, мутации в гене *GLIS3* у пациентов могут приводить к ВГ (в том числе с резистентностью к ТТГ) в сочетании с неонатальным сахарным диабетом, патологией глаз (врожденная глаукома), печени, поликистозом почек, сенсоневральной тугоухостью, задержкой психомоторного развития, врожденными пороками сердца, нарушением строения наружных гениталий (микропенис, крипторхизм, гипоспадия), скелетными аномалиями и другими нарушениями. Данное состояние получило название NDH-синдром (NDH-синдром: neonatal diabetes and hypothyroidism syndrome) [112]. Для данной патологии описан аутосомно-рецессивный тип наследования [80]. Вариабельность клинических проявлений связана с различной экспрессией множества *GLIS3* транскриптов.

JAG1 (Jagged1): семейство – Notch лиганд (Notch ligand). Ген *JAG1* экспрессируется в ЩЖ и может играть роль в спецификации ЩЖ у рыбок данио, а также в дифференцировке и сохранении клеток-предшественников ЩЖ [116, 117]. У пациентов с дисгенезией ЩЖ описаны гетерозиготные варианты с потерей функции в гене *JAG1*, связанного с синдромом Алажиля с различной степенью пенетрантности. Для синдрома Алажиля характерно сочетание врожденных пороков сердца, патологии печени (холестаза), глаз (врожденный дефект роговицы, пигментная ретинопатия), скелета (незаращение тел позвонков, преимущественно грудных) и дисморфических черт лица. [118] При данном синдроме в 28% было выявлено наличие неаутоиммунного гипотиреоза с ЩЖ в типичном месте нормального или уменьшенного размера. [116]

В 2016 г De Fillips и соавт. [116] сообщили о 2 гетерозиготных вариантах гена *JAG1*, идентифицированных у 4 из 100 пациентов с ВГ: вариант p.R937Q выявлен у 3 пациентов (2 пациента с аплазией ЩЖ и один с ЩЖ в типичном месте) и вариант p.R744Q у пациента с эктопией ЩЖ в корень языка. У двух пациентов имелись врожденные пороки сердца (дефект межпредсердной перегородки, атрезия легочной артерии и дефектом межжелудочковой перегородки). Ни у одного из этих пациентов не было клинических признаков, сходных с синдромом Алажиля. Авторы заключили, что гетерозиготные варианты в гене *JAG1* могут лежать в основе патогенеза дисгенезии ЩЖ.

CDCA8 (*BOREALIN*): семейство – главный компонент хромосомного пассажирского комплекса (major component of the chromosomal passenger complex). Бореалин, кодируемый геном *CDCA8*, является членом семейства хромосомного пассажирского комплекса. Он играет важную роль в процессах сегрегации хромосом и цитокинеза [119]. Ген экспрессируется в ткани ЩЖ человека во время эмбриогенеза и является одной из недавно выявленных генетических причин дисгенезии ЩЖ с моно- и биаллельными вариантами с потерей функции.

Carre и соавт. в 2017 г [120] представили описание пациентов с гомозиготным вариантом p.S148F гена *CDCA8* у двух sibсов: у одного имелся ВГ с эктопией ЩЖ, у второго - эутиреоз и гемиагенезия ЩЖ. Известно, что пациенты родились от

близкородственного брака. У эутиреоидных гетерозиготных родителей наблюдались различные аномалии ЩЖ (асимметрия у матери, узлы ЩЖ у отца). В двух семьях выявлены гетерозиготные варианты *CDCA8*. В одной семье - p.R114Q у ребенка с ВГ и эктопией ЩЖ, у матери с аналогичным гетерозиготным вариантом была асимметрия ЩЖ и развился папиллярный рак; во второй семье идентифицирован гетерозиготный вариант p.L177W у ребенка с ВГ и аплазией ЩЖ, у матери имелся аналогичный вариант и доброкачественные узлы ЩЖ. Авторы показали, что влияние изменений гена *Vorealín* в клеточной линии ЩЖ приводила к нарушению клеточной миграции и адгезии за счет снижения экспрессии генов, участвующих в адгезии. Выявленные изменения открывают новые возможности в изучении генетической основы дисгенезии ЩЖ.

Таким образом, предположить участие данного гена в развитии ВГ, можно у пациентов в семейных случаях дисгенезии ЩЖ (в частности эктопии) [120].

NTN1 (*Netrin 1*): семейство белков, связанных ламинном (*laminin superfamily member*). Нетрин является частью семейства белков, родственных ламинину, участвующих в миграции клеток. В 2015 г Opitz и соавт. [105] сообщили о пациенте с эктопией ЩЖ и дефектом межжелудочковой перегородки, у которого была обнаружена гетерозиготная делеция гена *NTN1*, в дополнение к кариотипу 47, XYU и атипичной делеции 22q11.

Близость развивающейся ЩЖ к сердечной мезенхиме и сосудистой сети, а также частота сердечно-сосудистых пороков развития у пациентов с дисгенезией ЩЖ позволили предположить, что неклеточные автономные факторы могут играть роль в развитии ЩЖ. На примере рыбок данио было продемонстрировано нарушение формирования артерии дуги аорты и морфогенеза ЩЖ [80].

TUBB1: член семейства белков β -тубулина (*tubulin, beta 1 class VI*). Ген *TUBB1* экспрессируется в ЩЖ человека на 8-й, 10-й и 12-й неделе беременности, а также в ЩЖ взрослого человека. [121] Функциональные исследования на мышцах подтвердили роль *Tubb1* в развитии и функционировании ЩЖ, а также в физиологии тромбоцитов.

В 2018 г Stoupa и соавт. [121] привели описание 3-х новых вариантов гена *TUBB1*, идентифицированных у пациентов с макротромбоцитами и ВГ, обусловленным дисгенезией ЩЖ. В близкородственном браке (родители двоюродные брат и сестра) у двух детей с ВГ и эктопией ЩЖ и у ребенка с гипоплазией ЩЖ и эутиреозом выявлен гомозиготный вариант p.P160L. Во второй семье у ребенка с ВГ и эктопией ЩЖ идентифицирован гетерозиготный вариант p.Y106X. В третьей семье у ребенка с ВГ и эктопией ЩЖ имелся гетерозиготный вариант со сдвигом рамки считывания (p.C12Lfs*12) с образованием преждевременного стоп-кодона.

Функциональные исследования подтвердили роль гена *TUBB1* в эмбриогенезе и функции ЩЖ [121]. Полученные результаты подтверждают, что нормальная пролиферация клеток ЩЖ и миграция необходимы для нормального развития органа, а секреция тиреоидных гормонов требует включения β 1-тубулина в микротрубочки.

TRPC4AP - белок, связанный с TRPC4 (transient receptor potential channel 4-associated protein). В 2020 г Choukair и соавт. [122] описали пациента с ВГ и аплазией ЩЖ с гетерозиготным вариантом p.Q552T* в гене *TRPC4AP*. Результаты исследования позволяют предположить, что дифференцировка и миграция тироцитов во время эмбрионального развития сохранена, но пролиферация, выживание тироцитов и экспрессия ключевых ферментов синтеза гормонов ЩЖ постнатально прогрессивно нарушаются. Ген *TRPC4AP* может представлять не только новый ген-кандидат при ВГ и дисгенезии ЩЖ, но и отражать новую концепцию в его этиологии - прогрессирующем постнатальном апоптозе ЩЖ, что требует дальнейшего изучения.

GBP1: гуанилатсвязывающий белок 1 (Guanylate Binding Protein 1). В 2021 г. Yang и соавт. [123] представили трех пациентов с ВГ, у которых идентифицированы четыре патогенных варианта *GBP1*: два пациента с дисгенезией ЩЖ (локализация ЩЖ не уточняется) и диффузными гипоехогенными образованиями имели компаунд-гетерозиготный вариант (p.E335fs и p.H150Y) и гетерозиготный вариант (p.L187P) соответственно; пациент

с ВГ и ЩЖ нормального размера имел гетерозиготный вариант (p.R20X). Ген *GBP1* способствует транслокации β -катенина в цитозоль и подавляет образование комплексов клеточной адгезии. Исследование, проведенное на рыбках данио продемонстрировало, что подавление межклеточной адгезии восстанавливало дефект роста зачатка ЩЖ. Это исследование обеспечивает дальнейшее понимание развития ЩЖ и демонстрирует, что нарушенное клеточное ремоделирование может вызывать ВГ.

В литературе приводится описание ВГ в структуре синдромов с экстратиреоидными проявлениями и множественной экспрессией, в том числе в ЩЖ, где механизм, лежащий в основе ВГ на сегодня остается до конца неизвестен, например, ген *TBX1* (синдром ДиДжорджи). Гены, ассоциированные с дисгенезией ЩЖ представлены в таблице 1 [1, 2, 11, 80, 121]

Таблица 1. Гены, ассоциированные с первичным врожденным гипотиреозом и дисгенезией щитовидной железы

Ген	Локализация ЩЖ («тиреоидный фенотип»)	Тип наследования	Экстратиреоидные проявления
<i>TSHR</i>	ЩЖ в типичном месте, гипоплазия. Полная или частичная резистентность.	АД, АР	-
<i>PAX8</i>	Локализация различна (ЩЖ в типичном месте, гипоплазия, аплазия, эктопия). Чаще гипоплазия.	АД	Патология мочевыделительной системы (подковообразная почка, агенезия почек, аномалии мочеточников и яичек)
<i>FOXE1 (TTF-2)</i>	Аплазия, гипоплазия	АР	Синдром Бамфорт-Лазаруса (расщелина неба, атрезия хоан и «стоящие торчком» волосы)
<i>NKX2-1 (TTF-1)</i>	Локализация различна (ЩЖ в типичном месте, аплазия, эктопия)	АД	Респираторный дистресс синдром, хореоатетоз
<i>NKX2-5</i>	ЩЖ в типичном месте нормального размера, эктопия, аплазия	Неизвестен	Врожденные пороки сердца
<i>GLIS3</i>	Локализация различна (ЩЖ в типичном месте, аплазия)	АР	Неонатальный сахарный диабет, врожденная глаукома, задержка развития, поликистоз почек, холестаза, фиброз/ цирроз печени, врожденные пороки сердца, пороки наружных гениталий (микропенис, крипторхизм, гипоспадия), скелетные аномалии
<i>TBX1</i>	ЩЖ в типичном месте нормального размера	АД	Синдром Ди Джорджи с врожденными пороками сердца
<i>JAG1</i>	ЩЖ в типичном месте, гипоплазия, эктопия	АД	Синдром Алажиля (поражение печени, холестаза, аномалии позвоночника, поражение глаз, характерные черепно-лицевые дефекты), врожденные пороки сердца
<i>NTN1</i>	Эктопия	Неизвестен	Артрогрипоз
<i>BOREALIN (CDCA8)</i>	Аплазия, эктопия, гемиагенезия, асимметрия ЩЖ, узловой зоб	АД, АР	-
<i>TUBB1</i>	Локализация различна (асимметрия ЩЖ, гипоплазия, гемиагенезия), чаще эктопия ЩЖ	АД	Аномальная морфология тромбоцитов (макротромбоциты)
<i>TRPC4AP</i>	Гипоплазия/ аплазия	АД	-
<i>GBP1</i>	Различен	АД, АР	-

Примечание. АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный.

1.5.2. Гены, ассоциированные с дисгормоногенезом щитовидной железы

Врожденный гипотиреоз может быть ассоциирован с изменениями в генах, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов, такими как *TG*, *TPO*, *SLC26A4*, *SLC26A7*, *SLC5A5*, *DUOX1*, *DUOX2*, *DUOXA2* или *IYD (DEHAL1)* [124, 125]. Он носит изолированный характер, за исключением синдрома Пендредда. Тип наследования преимущественно аутосомно-рецессивный.

Важно отметить, что в обновленном Европейском консенсусе 2021 года [1] ген *TSHR* отнесен к гену, ассоциированному с дисгормоногенезом, в то время, как в предыдущих Европейских рекомендациях 2014 года [126] он был отнесен к гену, связанному с дисгенезией, а Американские рекомендации 2022 года относят его в обе группы [11].

SLC5A5/ NIS (Solute carrier family 5 member 5/ Natrium Iodide Symporter) – натрий-йодный симпортер. Экспрессия *NIS* обнаружена не только в ЩЖ, но и в слюнных железах, слизистой оболочке желудка, молочной железе, толстой кишке, яичниках, плаценте, коже и сосудистом сплетении [127]. Он отвечает за накопление йода в ЩЖ посредством активного транспорта йода через базальную мембрану [128].

Нарушение функции ЩЖ, связанное с изменениями гена *NIS* может варьировать от тяжелого ВГ до эутиреоидного зоба. Функция ЩЖ у пациентов с гетерозиготными вариантами чаще нарушена. При мутациях гена описаны случаи отсутствия поглощения РФП при сцинтиграфии [127].

SLC26A4/ Pendrin (solute carrier family 26 member 4) – пендрин. Ген *SLC26A4* кодирует белок пендрин. Он экспрессируется в ЩЖ, внутреннем ухе, имеются данные об экспрессии в почках и эндометрии [129]. Он обеспечивает перенос йода через апикальную мембрану тироцита в просвет фолликула ЩЖ. Во внутреннем ухе он работает, как хлорид-бикарбонатный обменник; в почках поддерживает электролитный баланс (секреция бикарбоната), принимает участие в поддержании артериального давления [127].

Изменения в гене могут приводить к развитию зоба, ВГ и нейросенсорной тугоухости и носят название синдром Пендреда. Несмотря на наличие зоба, ВГ встречается редко. Зачастую проявляется исключительно нейросенсорной тугоухостью без патологии ЩЖ [127].

TPO (thyroid peroxidase) – тиреоидная пероксидаза представляет собой гемсвязывающий белок, локализованный на апикальной мембране тироцитов. Функция заключается в окислении и органификации йода, йодировании тирозина и образовании T₃ и T₄ [130]. Изменения гена **TPO** обычно вызывают тяжелый ВГ; также описаны более легкие случаи, обусловленные моноаллельными дефектами [1]. Различные варианты гена **TPO**, описанные у пациентов с зобом, были идентифицированы и при гипоплазии [131].

DUOX2 (dual oxidase 2) – двойная оксидаза 2. Ферменты двойной оксидазы вместе с их активаторами (**DUOXA1** и **DUOXA2**) играют решающую роль в производстве H₂O₂. Для пациентов с изменениями гена **DUOX2** описан как перманентный, так и транзиторный ВГ. Первоначально считалось, что биаллельные варианты гена **DUOX2** приводят к постоянному ВГ, а моноаллельные – транзиторному. Дальнейшие исследования показали несоответствие этого предположения в 40% случаях. В 2017 г. Kizys и соавт. [26] сообщили о различных изменениях в гене **DUOX2** у пациентов с эктопией ЩЖ. Авторы демонстрируют возможное участие гена **DUOX2** в процессе миграции ЩЖ, что может быть обусловлено его экспрессией на 7 неделе внутриутробного развития [26].

Нарушение функции ЩЖ, связанное с изменениями гена **TG**, может варьировать от тяжелого ВГ до эутиреоидного зоба. Пациенты с гомозиготными вариантами гена **IYD/ DEHAL1** (Iodotyrosine dehalogenase 1) – йодтирозин-дегалогеназы 1 чаще проявляют врожденный зоб или гипотиреоз, развившийся в детском возрасте, однако, имеются сведения о гетерозиготном варианте с гипотиреозом и зобом [1].

Дети с ВГ и различными изменениями генов **IYD**, **NIS** и **DUOX2** могут иметь нормальные результаты неонатального скрининга, а гипотиреоз может выявляться

позже, что при несвоевременной диагностике приводит к задержке развития нервной системы [80].

TSHR (thyroid stimulating hormone receptor) – рецептор ТТГ. *TSHR* представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который экспрессируется на базолатеральной мембране тироцитов [132]. Основные его функции — это связывание ТТГ, регуляция роста и пролиферации клеток ЩЖ и участие в синтезе тиреоидных гормонов. Он оказывает свое биологическое действие путем связывания с внеклеточным доменом рецептора ТТГ, расположенного на плазматической мембране тироцитов. Инактивирующие мутации могут быть причиной развития ВГ с нарушением роста ЩЖ, приводящего к гипоплазии [133]. Для гипотиреоза, обусловленного мутациями гена *TSHR*, описаны как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный типы наследования [133]. Резистентность к гену *TSHR* зависит от зиготности и типа мутации [133] и варьирует от субклинического до тяжелого гипотиреоза. Полная потеря функции вследствие биаллельных инактивирующих мутаций чаще приводит к тяжелому ВГ с характерными клиническими проявлениями, в то время как носители других биаллельных мутаций (гомозиготные или компаунд-гетерозиготы) могут иметь легкую форму заболевания, проявляющуюся в виде субклинического гипотиреоза [133,134]. Пациенты с моноаллельными дефектами гена *TSHR*, с учетом частичной компенсации, могут не выявляться при неонатальном скрининге [135].

У гомозиготных носителей вариантов с потерей функции может наблюдаться выраженная гипоплазия ЩЖ, которая в ряде случаев принимается за аплазию ввиду отсутствия или снижения захвата РФП на скинтиграфии. В этом случае определяемый уровень сывороточного тиреоглобулина позволяет дифференцировать гипоплазию от аплазии ЩЖ [133].

Изменения, ассоциированные с дисгормоногенезом представлены в таблице 2. [1, 2, 11]

Таблица 2. Гены, ассоциированные с первичным врожденным гипотиреозом и дисгормоногенезом щитовидной железы

Ген	Локализация ЩЖ («тиреоидный фенотип»)	Тип наследования	Экстратиреоидные проявления
<i>SLC5A5 (NIS)</i>	Зоб. Тяжесть гипотиреоза различна.	АР	-
<i>SLC26A4 (Pendrin)</i>	Зоб. Гипотиреоз легкой и средней степени тяжести. Высокий уровень ТГ.	АР	Синдром Пендредда нейросенсорная тугоухость
<i>TPO</i>	Зоб. Тяжелый гипотиреоз. Высокий уровень ТГ.	АР	-
<i>DUOX1/ DUOX2</i>	Зоб/ ЩЖ в типичном месте Транзиторный/ перманентный гипотиреоз различной степени тяжести. Высокий уровень ТГ.	АД, АР	-
<i>DUOXA2</i>	Зоб/ ЩЖ в типичном месте	АР	-
<i>TG</i>	Врожденный или быстро растущий зоб. Тяжесть гипотиреоза различна. Низкий уровень ТГ.	АР	-
<i>IYD (DEHAL1)</i>	Зоб. Тяжесть гипотиреоза различна. Высокий уровень ТГ.	АД, АР с неполной пенетрантностью	-
<i>TSHR</i>	Различен. Полная или частичная резистентность.	АД, АР	-

Примечание. АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный.

Последние литературные данные свидетельствуют о том, что изменения в генах, традиционно ассоциированных с дисгормоногенезом ЩЖ, выявляются и у пациентов с дисгенезией [19, 26, 136]. Интересным представляется тот факт, что изменения в одном и том же гене могут быть ответственны за различные варианты ВГ. Таким образом, корреляции между генотипом и локализацией ЩЖ («тиреоидным фенотипом») при ВГ являются сложными и нуждаются в дальнейшем изучении.

Имеются данные, что в основе развития ВГ может лежать сочетание мутаций в двух и более генах, как в генах, кодирующих факторы транскрипции ЩЖ, так и генах, кодирующих белки, участвующие в синтезе тиреоидных гормонов вне

зависимости от морфологии ЩЖ. Таким образом, мутации в нескольких генах можно рассматривать как гипотезу генетической основы ВГ [1].

Учитывая новые сведения, дальнейшее изучение вклада генетических и эпигенетических вариаций, в дополнение к факторам окружающей среды, может помочь установить механизмы, лежащие в основе ВГ, а также дать новое представление о развитии ЩЖ. Более точное описание «тиреоидного фенотипа» основано на знании топического диагноза, для постановки которого применяется УЗИ и сцинтиграфия ЩЖ.

Таким образом, каждый метод визуализации нивелирует недостатки другого, а комплексная визуализация ЩЖ, позволяет провести анатомо-функциональную оценку тиреоидной ткани, установить топический диагноз и в ряде случаев дифференцировать транзиторный ВГ от перманентного [7]. В случае аплазии ЩЖ проведение сцинтиграфии позволяет не только определиться со стартовой дозой левотироксина натрия, но и избавить пациента от последующих проведенных УЗИ. Знание топического диагноза также помогает в интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования и выявлении корреляции между морфологией ЩЖ и генотипом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами исследование включало две части (рис.6):

I часть для решения задач №1, 2

II часть для решения задач №3, 4

III часть для решения задачи №3

Источники случаев: ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г.Москва), КДЦ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (г. Москва), ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ» (г.Москва), ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» (г.Москва), ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО» (г.Москва), Детская поликлиника МБУЗ «Дмитровская городская больница» (МО, г.Дмитров), Детская поликлиника №1 ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница» (МО, г.Сергиев-Посад), «Щелковская городская больница» (г. Щелково), Детская поликлиника №1 ГБУЗ МО «Павлово-Посадская ЦРБ», ГУЗ РО «ДГП №2» (г.Рязань), ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (г.Москва), ГБУЗ «ДГП №42 ДЗМ» Филиал №1 (г.Москва), ГБУЗ «ДГП №42 ДЗМ» Филиал №1 (г.Москва), ГБУЗ «ДГП №132 ДЗМ» (г.Москва), ГБУЗ «ДГП №110 ДЗМ» (г.Москва).

Место выполнения исследования: ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва (далее – ЭНЦ).

Набор и обследование пациентов проводились с октября 2020 по май 2023г.

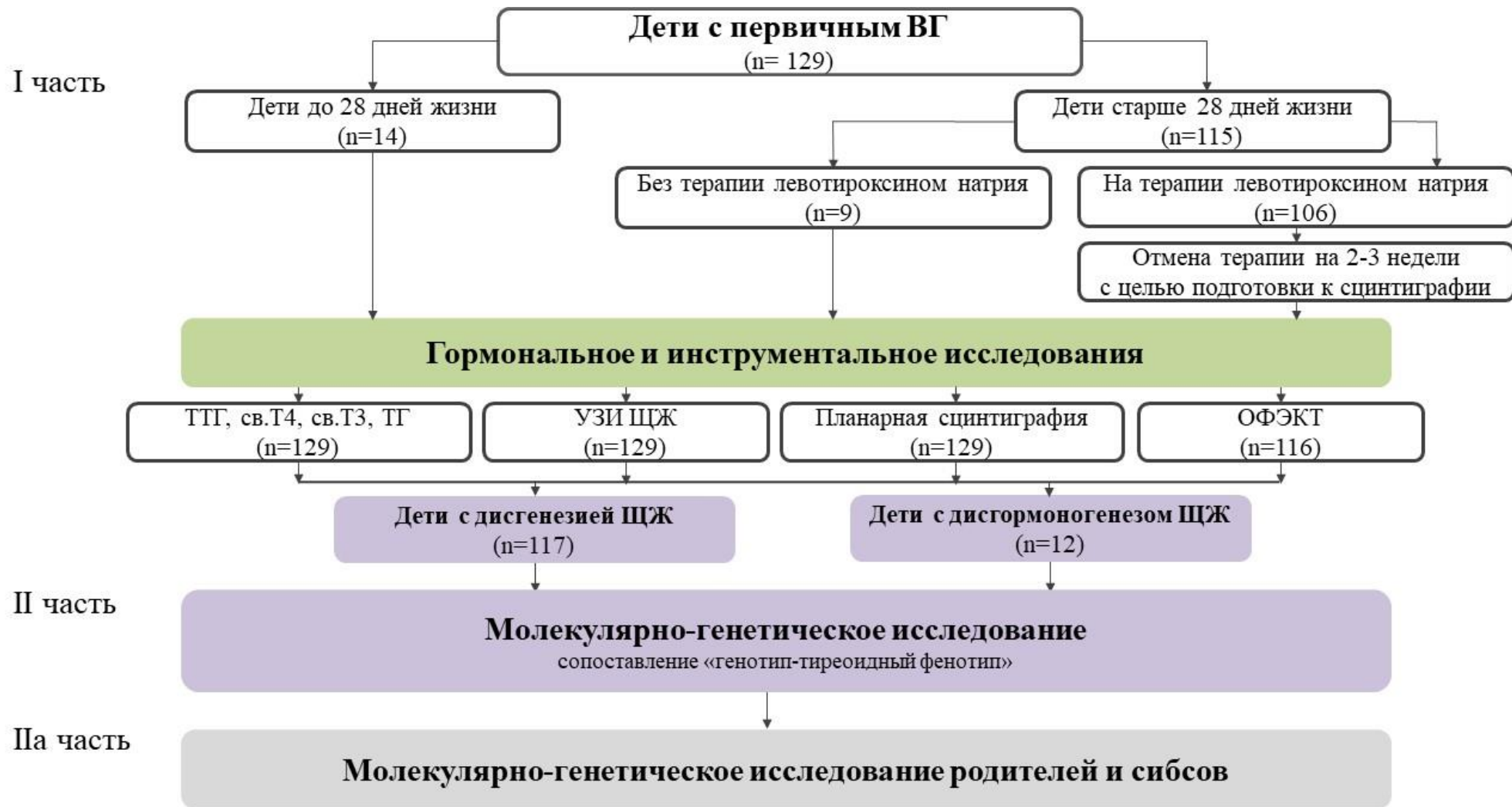


Рисунок 6. Схема исследования

Часть I

Формировалась выборка из целевой популяции в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

1. Дети с врожденным гипотиреозом (диагноз по МКБ: E03.1, E03.0) в возрасте от 0 до 18 лет.
2. Согласие на участие в исследовании

Критерии исключения: нет

Способ формирования выборки – сплошной (критериям включения отвечали 100% пациентов)

Проведено одномоментное несравнительное активное исследование, включающее 129 детей с ВГ в возрасте до 18 лет. Активность исследования заключалось в том, что проведение сцинтиграфии не входит в стандартный алгоритм обследования детей с ВГ.

Всем пациентам проведены:

- гормональное исследование с оценкой функции щитовидной железы (ТТГ, св.Т₄, св.Т₃) и определением уровня ТГ;
- комплексная анатомо-функциональная визуализация тиреоидной ткани, сочетающая в себе УЗИ ЩЖ, планарную сцинтиграфию шеи и верхнего средостения с ^{99m}Tc-пертехнетатом, ОФЭКТ.

Часть II

Формировалась выборка из целевой популяции в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

1. Дети с врожденным гипотиреозом (диагноз по МКБ: E03.1, E03.0) в возрасте от 0 до 18 лет.
2. Согласие на участие в исследовании

Критерии исключения: нет

Способ формирования выборки – сплошной (критериям включения отвечали 100% пациентов)

Проведено одномоментное несравнительное активное исследование, включающее 128 детей с ВГ в возрасте до 18 лет. Активность исследования заключалась в том, что проведение молекулярно-генетического исследования не входит в стандартный алгоритм обследования детей с ВГ.

Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования.

Часть Па

Формировалась выборка в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

1. Родители и сибсы пациентов с ВГ с различными изменениями генов-кандидатов, ответственных за развитие ВГ.
2. Согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: нет

Способ формирования выборки – произвольный

Проведено одномоментное несравнительное активное исследование, в которое вошли 34 родителя и сибса пациентов, выразившие согласие на участие в исследовании. Всем, включенным в эту часть исследования членам семьи, проведено молекулярно-генетическое исследование, а части – оценка функции ЩЖ и УЗИ. Активность исследования заключается в том, что молекулярно-генетическое исследование не входит в стандартный алгоритм обследования пациентов.

Описание работы

Таким образом, первоначально проведено клиническое обследование пациентов с врожденным гипотиреозом, анализ симптомов заболевания.

Пациентам, у которых согласно ранее проведенному обследованию по месту жительства имелась ЩЖ в типичном месте, проведено скрининговое УЗИ для подтверждения наличия ткани и определение ее объема на фоне терапии. Далее пациентам, получавшим терапию левотироксином натрия, с целью подготовки к инструментальному обследованию терапия отменена на 14-21 день.

На фоне отмены лечения исследован тиреоидный профиль пациентов для подтверждения гипотиреоза, проведены УЗИ и радиоизотопная визуализация (планарная сцинтиграфия, ОФЭКТ) и определен уровень ТГ. После комплексного обследования лечение возобновлено. Части детей с эктопией ЩЖ в корень языка проведена видеофибрларингоскопия. Новорожденным детям и ряду пациентов с эктопией ЩЖ обследование проводилось до начала лечения или в первые дни от ее начала.

После получения результатов пациенты выделены группы детей с дисгенезией ЩЖ и дисгормоногенезом, проведено молекулярно-генетическое исследование и сопоставлены данные обследования пациентов.

Для уточнения клинической значимости выявленных изменений по данным молекулярно-генетического исследования обследованы родители и сибсы, у которых было получено согласие на участие в исследовании.

2.2. Методы исследования

Обследование пациентов включало в себя опрос с целью определения анамнеза заболевания (результатов неонатального скрининга, возраста диагностики заболевания и начала терапии), анамнеза жизни и семейного анамнеза; физикальное обследование в соответствии с пропедевтическим алгоритмом системного обследования, измерение показателей роста и веса с расчетом стандартного отклонения при помощи компьютерной программы Aukology версия 1.0 b17 (Pfizer), лабораторную и инструментальную диагностику.

Неонатальный скрининг на ВГ всем включенным в исследование детям был выполнен после 4 суток жизни на анализаторе AutoDELFIA® с применением

наборов Perkin Elmer. Положительным считался уровень ТТГ более 9 МЕ/мл поскольку согласно анамнестическим данным скрининг был проведен на 4-5 день жизни. Диагноз у всех пациентов был подтвержден, как минимум одним повторным тестом.

Для клинической диагностики ВГ у новорожденных существует шкала Апгар, которая помогает заподозрить заболевание в ранние сроки. Оценка осуществляется в баллах (б). В нее входят следующие признаки: пупочная грыжа – 2б., отечное лицо – 2б., запоры – 2б., женский пол – 2б., бледность, гипотермия кожи – 1б., увеличенный язык – 1б., мышечная гипотония – 1б., желтуха дольше 3 недель – 1б., шелушение и сухость кожи – 1б., открытый задний родничок – 1б., срок гестации более 40 недель – 1б., масса тела при рождении более 3500 г. – 1 б. ВГ у ребенка следует заподозрить при сумме баллов более 5. Для анализа спектра клинических проявлений ВГ при рождении применены данные клинические признаки. Баллы в нашем исследовании не суммировались.

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Гормональное исследование, включающее в себя определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т₄), свободного трийодтиронина (св.Т₃), тиреоглобулина (ТГ) выполнено в клинко-диагностической лаборатории ЭНЦ (заведующая лабораторией – к.м.н. Никанкина Л.В.). Лабораторные исследования выполнены методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott).

Референсные интервалы в зависимости от возраста, используемые в работе представлены в таблице 3.

Таблица 3. Референсные значения лаборатории

Возраст	ТТГ (мМЕ/мл)	св. Т ₄ (пмоль/л)	св. Т ₃ (пмоль/л)	ТГ (нг/мл)
1-6 лет	0,64-5,76	11,5-20,4	3,8-7,2	3,5-77
6-11 лет	0,51-4,82	11,2-18,6	4,1-7,1	
11-15 лет	0,53-5,27	10,0-17,7	3,1-6,6	
15-18 лет	0,43-4,2	10,1-17,9	2,8-6,3	

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний Института персонализированной медицины ЭНЦ (руководитель группы к.м.н. Попов С.В). Забор крови проводился из локтевой вены вне зависимости от приема пищи в пробирки с консервантом этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) в концентрации 1,2–2,0 мг на 1 мл крови. Геномную ДНК извлекали роботизированной станцией Allsheng Autopure-96 (Hangzhou Allsheng Instruments Co., Ltd., China) из периферической крови с использованием набора для выделения геномной ДНК из цельной крови NucleoMag Blood (MN). Выделенную ДНК качественно и количественно анализировали с помощью Quant-iT™ dsDNA HS Assay (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) и спектрофотометра Eppendorf Biospectrometer Fluorescence (Eppendorf AG, Germany) соответственно.

Подготовку полногеномной библиотеки (KAPA HyperPlus, Roche, Швейцария) и обогащение матрицы ДНК (KAPA HyperCapture, Roche, Швейцария) производили в соответствии с протоколами производителя используя набор зондов KAPA HyperExome (Roche, Швейцария). Исследование проведено методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x100 п.о.).

Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (HG38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариантов (SIFT, PolyPhen-2 HDIV, Polyphen-2 HVAR, PROVEAN, CADD). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга и прилежащих к сайту сплайсинга интронных участках использованы программы SpliceAI и AdaBoost.

Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, HGMD, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Полиморфизмы, классифицированные по различным критериям как нейтральные, не включены в заключение.

Анализируются панели, средняя глубина покрытия которых была не менее 70x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10x – не менее 97%.

Стоит отметить, что полноэкзомное секвенирование методом NGS не позволяет достоверно выявлять инсерции и делеции длиной более 10 п.о., мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), вариации длины повторов (в том числе экспансии триплетов), а также мутации в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген). Метод не предназначен для определения фазы пар гетерозиготных мутаций из данных секвенирования ДНК единичного пациента, а также для оценки уровня метилирования, выявления хромосомных перестроек, полиплоидии, выявления мутаций в состоянии мозаицизма.

Родителям и сибсам, выразивших согласие на участие в исследовании, проведена проверка наличия вариантов в геноме с помощью секвенирования по Сэнгеру ДНК, выделенной из крови, на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500.

2.2.2. Инструментальные методы обследования

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось врачами ультразвуковой диагностики в консультативно-диагностическом центре ЭНЦ (руководитель — д.м.н., Н.Н.Волеводз) на аппарате Voluson E8 expert (GE Healthcare) с линейным датчиком 11L специалистом экспертного уровня.

Методика проведения УЗИ: исследование проводилось в положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой и подложенным под плечевой пояс валиком для максимального разгибания шеи. Линейный датчик располагался на передней поверхности шеи, осматривалась ЩЖ с перешейком (ложе ЩЖ) и места возможной эктопии тиреоидной ткани (шея, подъязычная область, и передне-верхнее средостение в проекции яремной вырезки). Исследование проводилось полипозиционно: сначала при прямом положении головы, затем в положении головы, направленной вправо или влево, для улучшения визуализации глубоко расположенных структур. Осмотр передне-верхнего средостения осуществлялся при поперечном расположении датчика в проекции яремной вырезки грудины. Исследование проведено с использованием цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК, ЭДК) для оценки васкуляризации.

Оценка размеров типично расположенной ЩЖ (верхняя граница нормы) пациентов с ВГ проводилась относительно площади поверхности тела согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (таблица 4) [137, 138]. У новорожденных детей за гипоплазию ЩЖ было принято значение менее 1 мл [139].

Площадь поверхности тела вычислялась при помощи компьютерной программы Aukology версия 1.0 b17 (Pfizer).

Таблица 4. Нормативы объема щитовидной железы в зависимости от пола и площади поверхности тела (ВОЗ, 2004)

ППТ, м ²	Девочки		Мальчики	
	P50, мл	P97, мл	P50, мл	P97, мл
0,7	1,46	2,56	1,47	2,62
0,8	1,67	2,91	1,66	2,95
0,9	1,90	3,32	1,86	3,32
1,0	2,17	3,79	2,10	3,73
1,1	2,47	4,32	2,36	4,20
1,2	2,82	4,92	2,65	4,73
1,3	3,21	5,61	2,99	5,32
1,4	3,66	6,40	3,36	5,98
1,5	4,17	7,29	3,78	6,73
1,6	4,79	8,32	4,25	7,57

Примечания: P50 – 50й перцентиль, P97 – 97й перцентиль, ППТ – площадь поверхности тела.

Сцинтиграфия ЩЖ (области шеи и верхнего средостения) проводилась в отделении радионуклидной диагностики ЭНЦ (заведующий отделением к.м.н. М.В. Дегтярев) на гамма-камере ОФЭКТ Discovery NM630 с применением ^{99m}Tc-пертехнетата. Доза радиофармпрепарата (РФП) рассчитывалась индивидуально в зависимости от массы тела пациента с помощью калькулятора вводимой активности PedDose в [МБк] и [мКи] (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator>). Раствор натрия ^{99m}Tc-пертехнетата получали путем элюирования генератора ⁹⁹Mo/^{99m}Tc стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Получаемый из генератора РФП вводился внутривенно в процедурном кабинете. Исследование проводилось через 15–20 мин после внутривенного введения РФП на гамма-камере в положении пациента лежа на спине в режиме статического планарного снимка (10 мин) и затем в режиме ОФЭКТ (15 мин). Обработка полученных данных выполнялась на рабочей станции Xeleris (GE Healthcare) с использованием итеративных методов реконструкции данных и получением трехмерного изображения распределения РФП в тканях шеи и верхнего средостения с последующим описанием анатомо-физиологических характеристик визуализирующейся тиреоидной ткани.

Исследования проведены на фоне отмены гормональной терапии на 14-21-й день либо до ее начала. Результаты исследований не всегда анализировались независимо друг от друга (в некоторых случаях диагност знал результаты предыдущего исследования, однако заключения не подвергались корректировке). Все диагностические исследования выполнены одними и теми же специалистами с использованием одного и того же оборудования.

Для проведения сцинтиграфии в неонатальном периоде не требуется специального анестезиологического пособия, исследование успешно проводится во время сна, после кормления.

Видеофибrolарингоскопия проводилась пациентам с эктопией ЩЖ в корень языка врачом-отоларингологом Э.О.Вязьменовым в консультативно-диагностическом центре ЭНЦ (руководитель — д.м.н., Н.Н. Волеводз) на аппарате Pentax.

2.3. Статистическая обработка данных

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США). Описательная статистика количественных переменных представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде $Me [Q1; Q3]$. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %).

Сравнение трех и более независимых групп выполняли с помощью критерия Краскелла-Уоллиса с дальнейшим post-hoc анализом. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни.

ROC-анализ был выполнен с помощью языка программирования python 3.9. Отрезная точка была найдена с помощью индекса Юдена. Для отрезной точки были рассчитаны характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного

результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР).

Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрической корреляции Спирмена (ρ).

Диагностическая ценность методов – УЗИ, сцинтиграфия (планарная), ОФЭКТ и тиреоглобулина была оценена с помощью ДЧ, ДС, ПЦПР, ПЦОР с использованием онлайн-калькулятора <https://statpages.info/confint.html>. В качестве «золотого стандарта» была выбрана радиоизотопная визуализация (сочетание планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ).

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05 ($p < 0,05$). При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Обследовано 129 пациентов с ВГ, 14 из которых дети первого месяца жизни. Среди 129 детей было 89 девочек и 40 мальчиков (2,2: 1).

3.1.1. Характеристика пациентов в неонатальном периоде

Диагноз ВГ 120 детям установлен на основании неонатального скрининга, медиана уровня ТТГ по результатам скрининга составила 156,1 МЕ/мл, от 10,8 до 973 МЕ/мл, (сведения об уровне ТТГ имелись у 104 детей). Разброс показателей уровней ТТГ по скринингу представлен на рис.7. Пороговое значение уровня ТТГ по данным скрининга принято за 9 МЕ/мл.

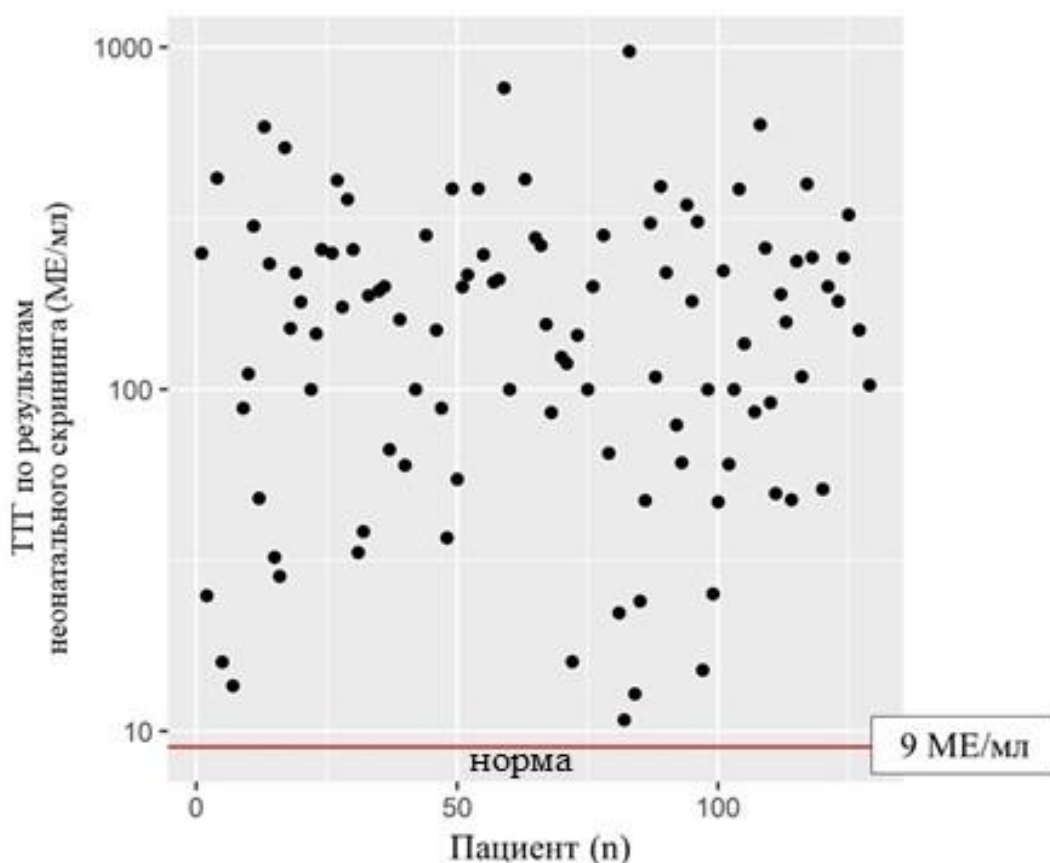


Рисунок 7. Уровни ТТГ по данным неонатального скрининга

Девяти детям с эктопией ЩЖ различной локализации диагноз установлен в более старшем возрасте (от 3,8 до 15,8 лет). Данные анамнеза свидетельствуют о том, что повышения уровня ТТГ по результатам неонатального скрининга не было.

Анализ роста-весовых параметров представлен в таблице 5. Исходя из полученных результатов видно, что дети родились со средними антропометрическими показателями, медиана срока гестации составила 40 нед. Медиана уровня ТТГ по результатам скрининга составила 156,1 МЕ/сут в обеих группах. Возраст начала терапии составил 15 дней у девочек и 17 дней у мальчиков. Статистически значимых различий анализируемых показателей в зависимости от пола не выявлено. В таблице 5 представлена клиническая характеристика и уровень ТТГ (по результатам скрининга) детей с ВГ в неонатальном периоде.

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов с врожденным гипотиреозом в неонатальном периоде

Показатель	Девочки (n=89) Me [Q1; Q3]	Мальчики (n=40) Me [Q1; Q3]	p
Срок гестации (нед.), n=126	40 [38; 41]*	40 [38; 41]	p>0,05
Длина тела при рождении (см.), n=126	52 [50; 53]	52 [50; 53]	p>0,05
SDS длины тела при рождении, n=126	0,92 [0,16; 1,79]	0,63 [-0,04; 1,60]	p>0,05
Масса тела при рождении (г.), n=126	3455 [2997,5; 3692,5]	3455 [3000,0; 3697,5]	p>0,05
SDS массы тела при рождении, n=126	0,02 [-0,62; 0,71]	0,05 [-0,74; 0,82]	p>0,05
ТТГ неонатальный скрининг (МЕ/мл), n=104	156,1 [65,4; 254,5]	156,1 [66,3; 251,5]	p>0,05
Возраст начала терапии (дни), n=120	15 [11; 30]	17 [11; 30]	p>0,05

Примечание. Пороговый $p=0,05/7=0,007$ (после применения поправки Бонферрони).

Ретроспективно были проанализированы клинические проявления гипотиреоза в неонатальном периоде, которые были получены на основании

анамнестических данных или согласно данным медицинской документации (рис. 8). У 42,6% (n=55) детей с ВГ на первом месяце жизни имелась затянувшаяся желтуха, у 10,1% (n=13) - запоры, у 7,8% (n=10) - макроглоссия и отечность лица, у 7% (n=9) - пупочная грыжа. Около половины детей родились в гестационном сроке более 40 недель с весом более 3500 г. Обращает на себя внимание, что у девочек чаще, чем у мальчиков встречались: пупочная грыжа – 9% (n=8) и 2,5% (n=1), макроглоссия – 10,1% (n=9) и 2,5% (n=1) и запоры – 12,4% (n=11) и 5% (n=2), соответственно. У мальчиков несколько чаще встречалась отечность лица (10% против 6,7%).

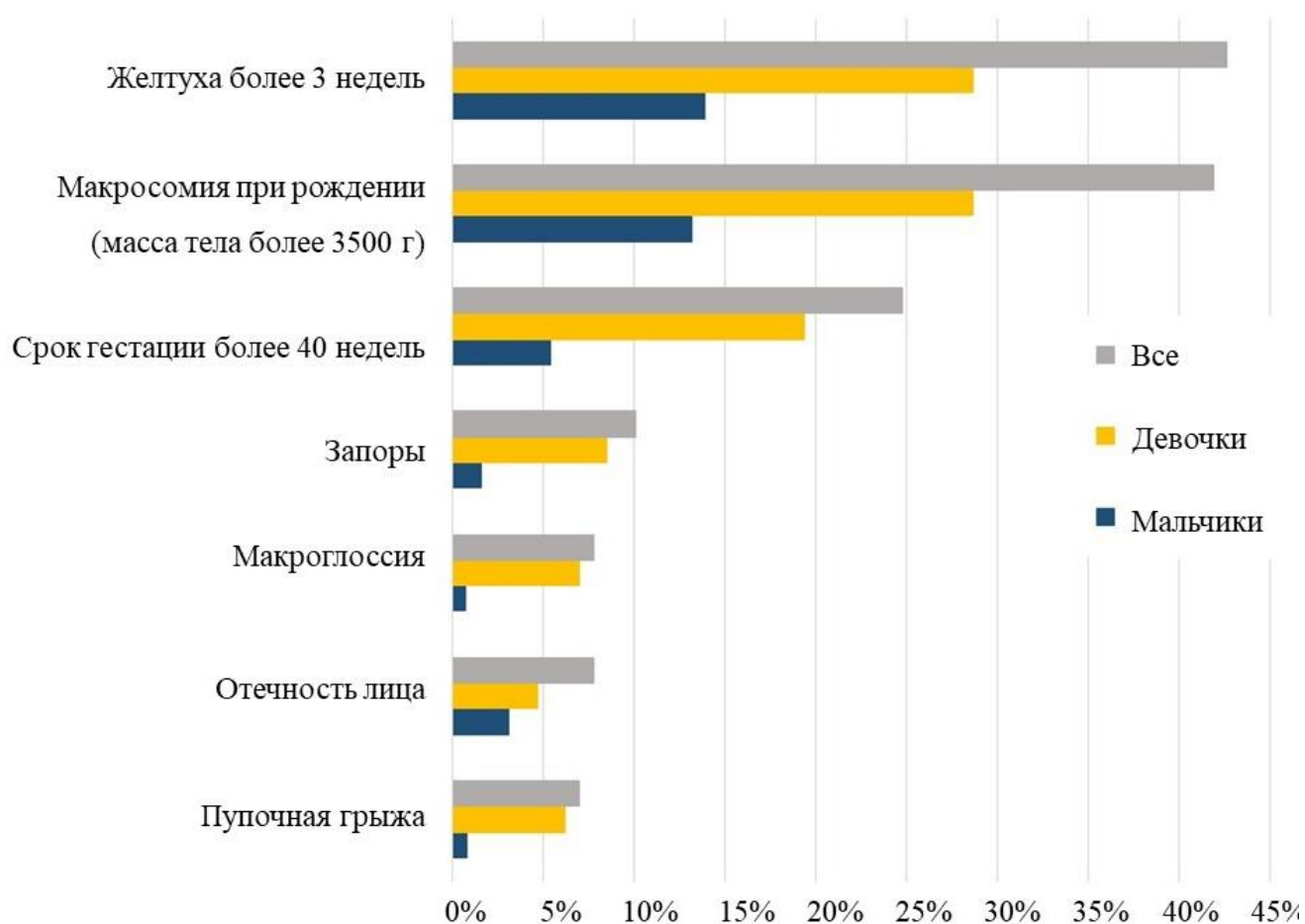


Рисунок 8. Клиническая характеристика детей с врожденным гипотиреозом в неонатальном периоде

3.1.2. Характеристика пациентов на момент обследования

Медиана возраста пациентов на момент проведения обследования составила 6 лет (возраст варьировал от 10 дней до 17,3 лет). Медиана возраста девочек составила 5,9 лет, мальчиков – 6,0 лет, $p > 0,05$ (табл.6).

Оценка антропометрических показателей детей на момент обследования проведена согласно числу стандартных отклонений (SDS). Медиана SDS роста как девочек, так и мальчиков составила 0,4 SD, что соответствовало норме ($p > 0,05$). Данные индекса массы тела (ИМТ) также соответствовали норме и были сопоставимы: медиана SDS ИМТ, как девочек, так и мальчиков составила 0,2 SD, $p > 0,05$. Медиана дозы левотироксина натрия у девочек составила 2,6 мкг/кг/сут, у мальчиков – 2,5 мкг/кг/сут ($p > 0,05$).

Таблица 6. Клиническая характеристика пациентов с врожденным гипотиреозом на момент обследования

Показатель	Девочки (n=89) Me [Q1; Q3]	Мальчики (n=40) Me [Q1; Q3]	p
Возраст (годы)	5,9 [4,3; 8,7]*	6,0 [4,3; 8,8]	$p > 0,05$
SDS роста	0,4 [-0,3; 1,1]	0,4 [-0,3; 1,1]	$p > 0,05$
SDS ИМТ	0,2 [-0,4; 0,8]	0,2 [-0,4; 0,8]	$p > 0,05$
Доза левотироксина натрия (мкг/кг/сут)	2,6 [2,0; 3,5]	2,7 [2,1; 3,5]	$p > 0,05$

Примечание. Пороговый $p = 0,05/4 = 0,013$ (после применения поправки Бонферрони).

Таким образом, статистически значимых различий в сроке гестации, антропометрических показателях при рождении, уровне ТТГ при рождении (неонатальный скрининг) и возрасте начала терапии в зависимости от пола не выявлено. На момент обследования мальчики и девочки были сопоставимы по возрасту, SDS роста и SDS ИМТ. В дозе левотироксина натрия, получаемой на момент обследования, статистической разницы также не выявлено. В спектре клинических составляющих заболевания у девочек отмечено преобладание пупочной грыжи, макроглоссии и запоров.

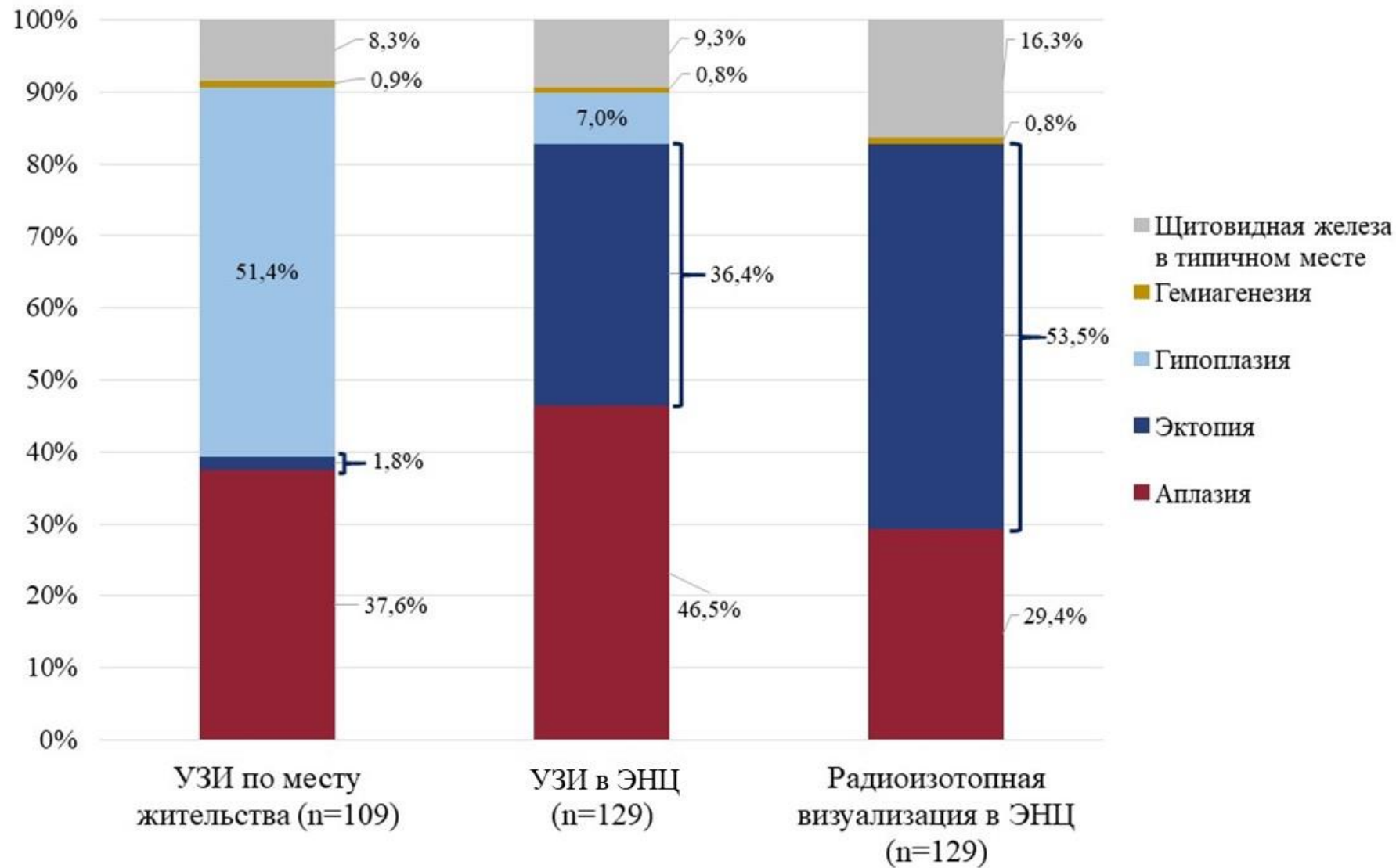
3.2. Результаты визуализации тиреоидной ткани

Для определения точной локализации тиреоидной ткани всем детям с ВГ проведена комплексная анатомо-функциональная визуализация: ультразвуковая и радиоизотопная диагностика. С целью подготовки к сцинтиграфии, детям, получающим терапию левотироксином натрия, терапия отменена на 14-21 день. На фоне отмены терапии проведен контроль лабораторных показателей: медиана уровня ТТГ составила 57,6 [30,4; 92,4] мкМЕ/мл, св.Т₄ 7,3 [5,7; 9,6] пмоль/л, св.Т₃ 3,1 [2,3; 4,1] пмоль/л. Значимых различий в зависимости от референсных возрастных интервалов не получено.

У 109 пациентов имелись результаты УЗИ, выполненного по месту жительства: у 65 детей ткань ЩЖ была описана в типичном месте (у половины – гипоплазия), 41 ребенок наблюдался с аплазией ЩЖ, один ребенок имел гемиагенезию. Эктопированная ткань ЩЖ была выявлена только у двух пациентов, локализация – предгортанная область, рис.9. Преобладание гипоплазии в структуре ВГ и низкий процент эктопий противоречат известной структуре заболевания.

В ЭНЦ всем детям проведено УЗИ с использованием ЦДК и ЭДК и оценкой доступных мест возможной эктопии. По результатам обследования аплазия диагностирована у 60 (46,5%) пациентов, у 47 (36,4%) детей выявлена эктопия ткани ЩЖ различной локализации, у одного (0,8%) ребенка имелась гемиагенезия. У 21 (16,3%) пациента тиреоидная ткань была обнаружена в типичном месте: дети с гипоплазией (n=9; 7%) и с ЩЖ в типичном месте (зобом или нормальным объемом ЩЖ) (n=12; 9,3%), рис.9.

Всем детям проведена радиоизотопная визуализация. Сцинтиграфия подтвердила аплазию ЩЖ у 63,3% (у 38 из 60 детей) и составила 29,4% в структуре ВГ. У 21 ребенка с ЩЖ, расположенной в типичном месте, и 1 ребенка с гемиагенезией по данным УЗИ, локализация тиреоидной ткани также была подтверждена данными сцинтиграфии. Эктопия ЩЖ имелась у 69 детей (n=53,5%), рис.9.



1

Рисунок 9. Результаты визуализации тиреоидной ткани

У 22 детей выявлено несоответствие в локализации тиреоидной ткани между результатами УЗИ и сцинтиграфии, данные представлены в таблице 7. По результатам УЗИ экспертного класса у этих пациентов ткань ЩЖ в типичном месте и местах возможной эктопии не была обнаружена (аплазия ЩЖ). Дальнейшее проведение радиоизотопного исследования позволило установить правильный топический диагноз:

- 18 детей имели эктопию ЩЖ в корень языка;
- 4 ребенка имели эктопию ЩЖ в подъязычную область.

У двух детей наличие и локализация тиреоидной ткани установлены в ходе проведения ОФЭКТ, в то время, как по данным планарной сцинтиграфии ЩЖ не визуализировалась. Уровень ТГ у пациентов варьировал от 0,05 до 369,5 нг/мл, медиана - 23,73 [4,67; 59,67] нг/мл, что является сомнительным в отношении аплазии ЩЖ.

Таблица 7. Результаты обследования детей с врожденным гипотиреозом, у которых выявлено несоответствие топографии щитовидной железы по данным визуализации и их уровень тиреоглобулина

№ пациента	УЗИ	Планарная сцинтиграфия	ОФЭКТ	ТГ, нг/мл (3,5-77)
1	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	124,80
2	Аплазия	Аплазия	Эктопия в корень языка	9,51
3	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	0,05
4	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	61,97
5	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	17,81
6	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	369,50
7	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	28,44
8	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	40,57
9	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	24,74
10	Аплазия	Аплазия	Эктопия в корень языка	12,71
11	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	52,90
12	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	20,99
13	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	56,00
14	Аплазия	Эктопия в корень языка	Не проведено	75,63
15	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	12,76
16	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	24,19
17	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	33,30
18	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	166,10
19	Аплазия	Эктопия в подъязычную область	Эктопия в подъязычную область	29,67
20	Аплазия	Эктопия в подъязычную область	Эктопия в подъязычную область	35,92
21	Аплазия	Эктопия в подъязычную область	Не проведено	25,30
22	Аплазия	Эктопия в подъязычную область	Эктопия в подъязычную область	11,70

На рисунке 10 представлены результаты визуализации тиреоидной ткани девочки 14 лет с ВГ (пациент N2). По данным УЗИ в месте типичного расположения (а) и зонах возможной эктопии, доступных для УЗИ, ткань ЩЖ достоверно не определялась (б – область языка). По данным планарной скintiграфии шеи верхнего средостения с ^{99m}Tc -пертехнетатом (в) достоверных признаков накопления тиреотропного РФП не выявлено. При проведении ОФЭКТ (г) в проекции корня языка по срединной линии выявлен фокус низкоинтенсивного накопления РФП 1,2x1,2x1,4 см (индекс захвата РФП – менее 0,1%). Уровень ТГ на фоне отмены терапии составил 9,51 нг/мл, что свидетельствовало в пользу наличия ткани ЩЖ низкой функциональной активности. Таким образом, значение уровня ТГ позволило предположить наличие тиреоидной ткани, а проведение ОФЭКТ выявило эктопию ЩЖ и позволило установить правильный топический диагноз.

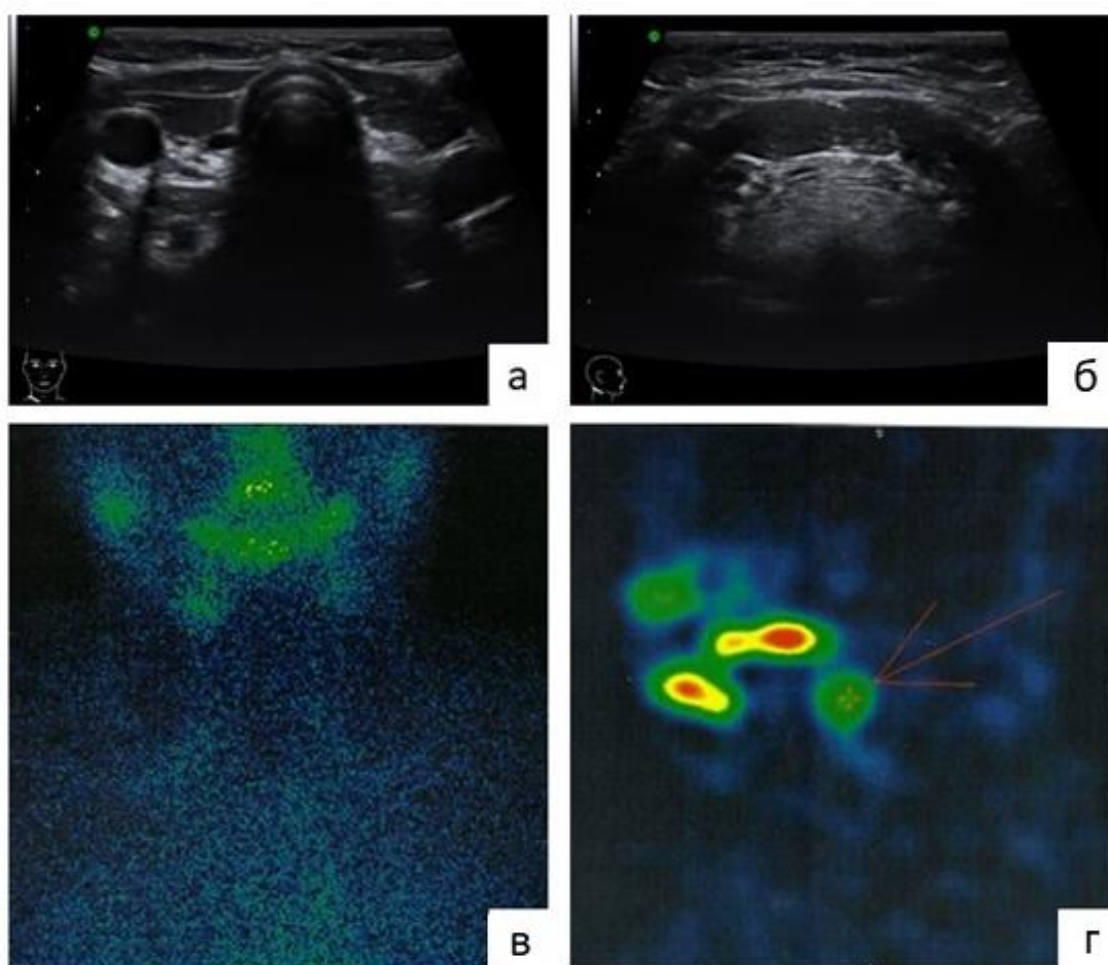


Рисунок 10. Результаты визуализации тиреоидной ткани девочки 14 лет с эктопией щитовидной железы в корень языка

Второй ребенок, у которого на планарной сцинтиграфии не выявлена эктопированная ткань ЩЖ – девочка 16 лет с ВГ (пациент N10). Рисунок 11 демонстрирует результаты визуализации. По данным УЗИ в месте типичного расположения (а) и в проекции языка (б), ткань ЩЖ достоверно не определялась. Врач ультразвуковой диагностики предположил наличие эктопированной ткани, однако, ввиду отсутствия кровотока и четкой визуализации, установлена аплазия ЩЖ. По данным планарной сцинтиграфии (в) четких данных за эктопированную тиреоидную ткань не получено. При проведении ОФЭКТ (г) в проекции корня языка, по срединной линии, визуализируется участок низкоинтенсивного накопления РФП 0,8x1,0 см (индекс захвата РФП –0,1%). Уровень ТГ на фоне отмены терапии составил 12,71 нг/мл, что свидетельствовало в пользу наличия ткани ЩЖ низкой функциональной активности. Комплексное обследование данной пациентки также позволило установить корректный топический диагноз.

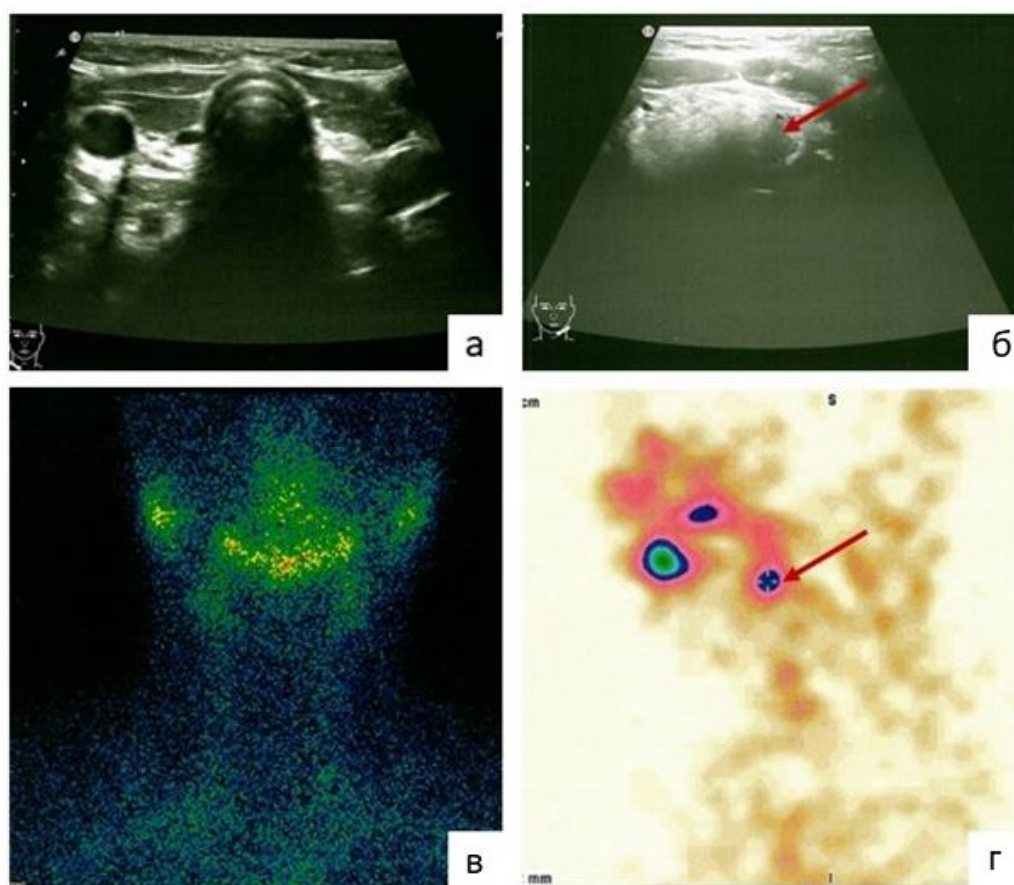


Рисунок 11. Результаты визуализации тиреоидной ткани девочки 16 лет с эктопией щитовидной железы в корень языка

Интерес представляет случай пациента N3 – девочка 14 лет с ВГ и неопределяемым уровнем ТГ – 0,05 нг/мл. На рисунке 12 представлены результаты ее визуализации. По данным УЗИ в месте типичного расположения (а) и в проекции языка (б), ткань ЩЖ достоверно не определялась, обращало на себя внимание наличие кист до 0,4 см справа и 0,6 см слева. По данным планарной сцинтиграфии (в) и ОФЭКТ (г) в проекции корня языка определяется участок повышенного накопления РФП 1,2x1,5 см (индекс захвата РФП –0,1%). Данный клинический случай подчеркивает важность проведения сцинтиграфии с целью топической диагностики при ВГ и демонстрирует низкую информативность УЗИ и уровня ТГ в конкретном случае.

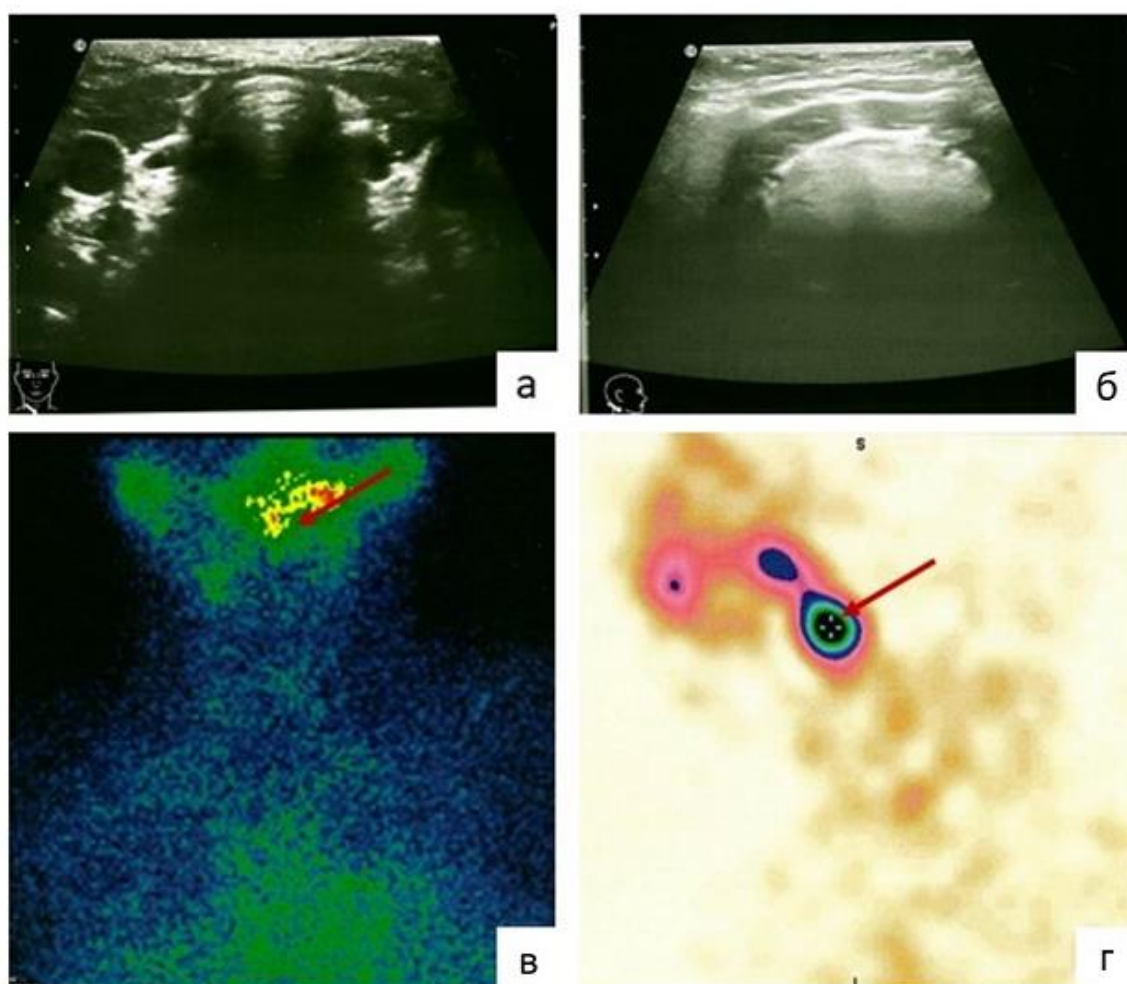


Рисунок 12. Результаты визуализации тиреоидной ткани девочки 14 лет с эктопией щитовидной железы в корень языка

Случай эктопии ЩЖ в подъязычную область у девочки 12 лет (пациент N19) также остался недиагностированным по данным УЗИ (рис. 13): эхографические признаки аплазии ЩЖ (а, б), в проекции правой доли анэхогенное образование до 0,3 см (киста). Уровень ТГ на фоне отмены терапии 29,67 нг/мл позволил предположить наличие ткани ЩЖ у ребенка. По данным планарной сцинтиграфии (в) ЩЖ в типичном месте не визуализируется. В проекции подъязычной области по срединной линии определяется зона неоднородного низкоинтенсивного накопления РФП (индекс накопления – 0,1%) округлой формы. Проведение ОФЭКТ (г) позволило подтвердить эктопированную ткань ЩЖ в подъязычную область и определить ее размеры – 1,2x1,4x1,3 см. Данный клинический случай подчеркивает важность проведения сцинтиграфии с целью топической диагностики ЩЖ при ВГ.

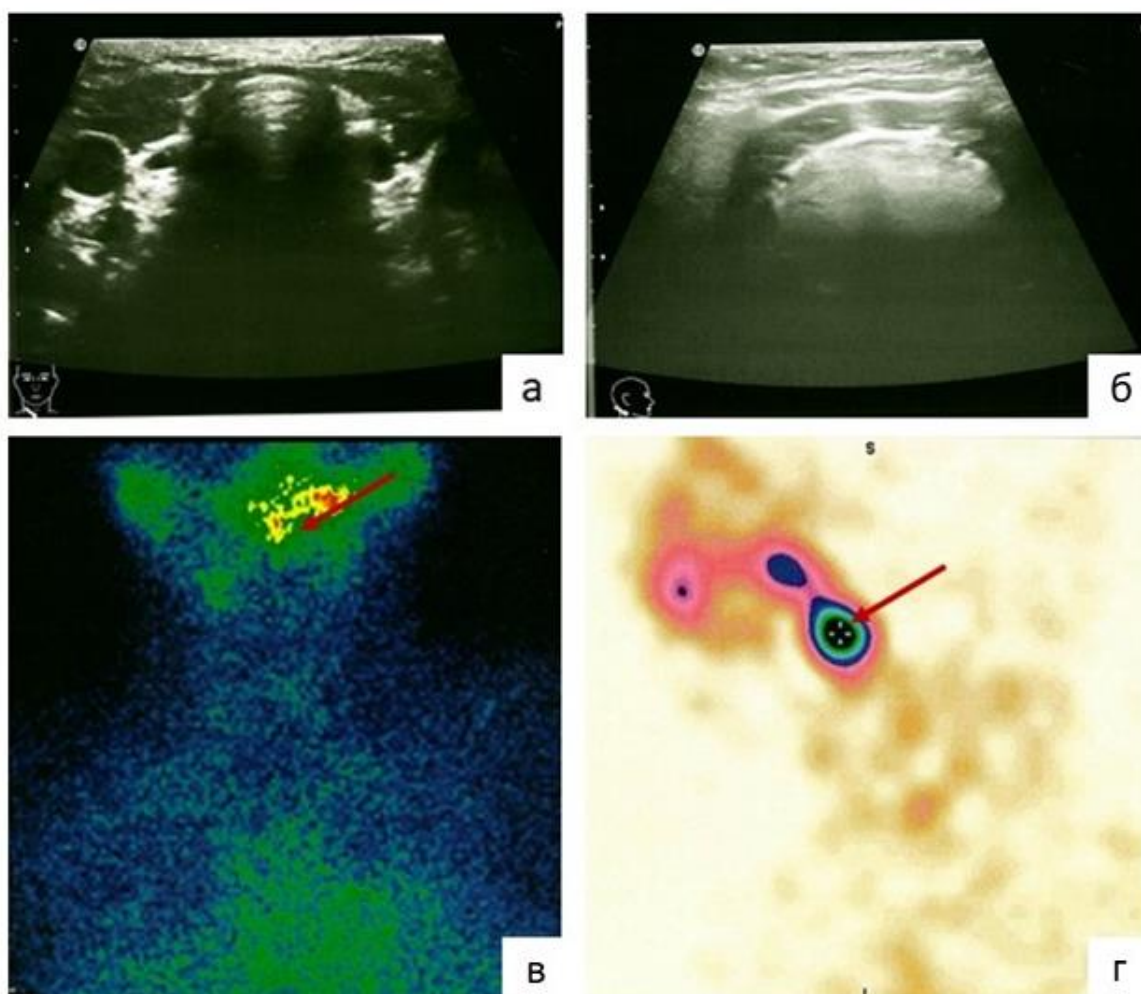


Рисунок 13. Результаты визуализации тиреоидной ткани девочки 12 лет с эктопией щитовидной железы в подъязычную область

Таким образом, только радиоизотопное исследование выявило эктопированную ткань ЩЖ у 22 детей с ВГ и позволило установить правильный топический диагноз. Вариабельность уровня ТГ показывает низкую информативность данного показателя в каждом отдельном случае. Определяемый уровень ТГ свидетельствует в пользу необходимости дальнейшего поиска тиреоидной ткани.

Проведение комплексной анатомо-функциональной визуализации ЩЖ позволило диагностировать дисгенезию ЩЖ и определить ее структуру. По нашим данным дисгенезия ЩЖ имела у 117 детей с ВГ, рисунок 14. Наиболее частой формой дисгенезии являлась эктопия ЩЖ – 59% (n=69), на втором месте по частоте – аплазия 32,5% (n=38), доля гипоплазии и гемиагенезии составили 7,7% (n=9) и 0,8% (n=1) соответственно.

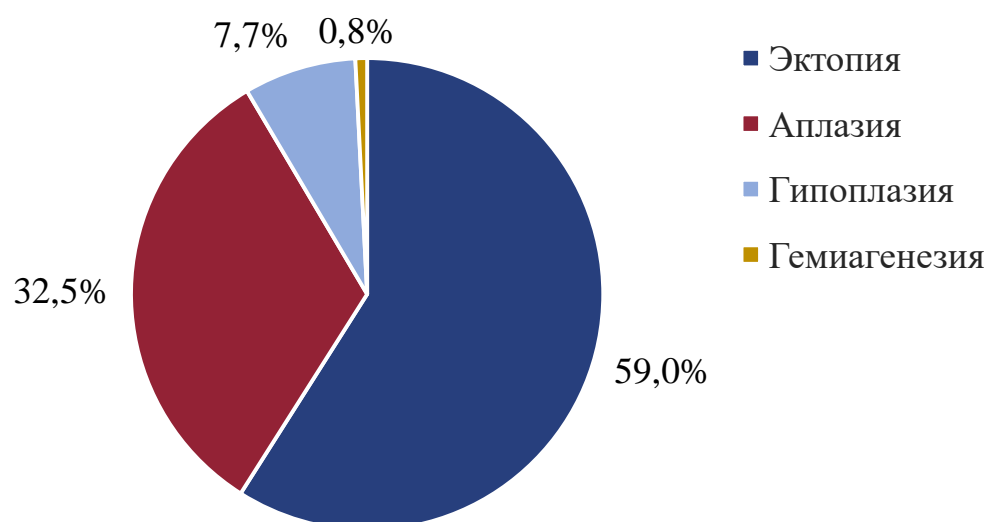


Рисунок 14. Структура дисгенезии щитовидной железы по данным комплексной анатомо-функциональной визуализации

Эктопия ЩЖ является наиболее частой формой дисгенезии. Среди обследованных пациентов у 69 детей выявлены различные варианты локализации эктопированной ткани ЩЖ:

эктопия в корень языка — 48 детей (69,6%);

эктопия в подъязычную область — 15 детей (21,7%);

двойная эктопия (в корень языка и подъязычную область) - у 4 детей (5,8%);

эктопия в предгортанную область - у 2 детей (2,9%).

Пациенты с ЩЖ в типичном месте (n=21) разделены на гипоплазию и дисгормоногенез (зоб и ткань ЩЖ в типичном месте нормального объема). Пациенты с ВГ, расцененные нами, как дети, имеющие гипоплазию ЩЖ представлены в таблице 8. Объем ЩЖ рассчитан по данным УЗИ. Согласно данным исследования Perry J. и соавт. [139] объем ЩЖ здоровых новорожденных (Британия) составляет в среднем 1,62 мл. По данным Klingmüller V. И соавт. [140], средний объем ЩЖ для новорожденных (Германия) составляет 1,1 мл, у детей 4 лет – 2 см3, у школьников – 8,7 см3. Для диагностики гипоплазии у новорожденных нами принята граница 1 мл [139]. Соответственно все дети, независимо от возраста, с объемом ЩЖ менее 1 мл были расценены, как дети с гипоплазией. Мы также отнесли к гипоплазии двух детей (N5, 9): мальчика 11,6 лет с объемом ЩЖ 3,2 мл и девочку 8,9 лет с объемом ЩЖ 1,8 мл (увеличения объема ЩЖ на фоне отмены терапии левотироксином натрия не отмечено).

Таблица 8. Дети с врожденным гипотиреозом и гипоплазией щитовидной железы по данным УЗИ

N пациента	Пол	Возраст, лет	ППТ, м²	Объем ЩЖ на фоне отмены терапии или до ее начала, мл
1	м	7,3	0,81	0,1
2	м	1,9	0,99	0,6
3	ж	0,04	0,25	0,5
4	м	6,2	0,76	1,0
5	м	11,6	1,65	3,2
6	ж	4,2	0,70	0,9
7	м	4,7	0,76	0,8
8	м	4,3	0,80	0,9
9	ж	8,9	1,06	1,8

Интерес представляет ребенок N5, мальчик 11,6 лет (рис.15). Известно, что ВГ установлен по результатам скрининга (ТТГ - 16 МЕ/мл), терапия не назначалась. В 1,5 мес. проведен контроль уровня ТТГ - 5,7 мкЕд/мл, назначен левотироксин натрия в стартовой дозе 12,5 мкг/сутки (около 2,5 мкг/кг/сут). В 4 мес. жизни на фоне терапии ТТГ 20,7 мкЕд/мл, доза скорректирована, получал

лечение до 6 мес. жизни. Далее регулярно проводился динамический контроль: в 4 года ТТГ 14 мкЕд/мл, объем ЩЖ по УЗИ 1,5 мл; 10 лет ТТГ 13,4 мкЕд/мл; в 11 лет ТТГ от 4,5 до 8,9 мЕд/л при референсном св.Т₄., уровень ТГ 23.12 нг/мл (3.5-77).

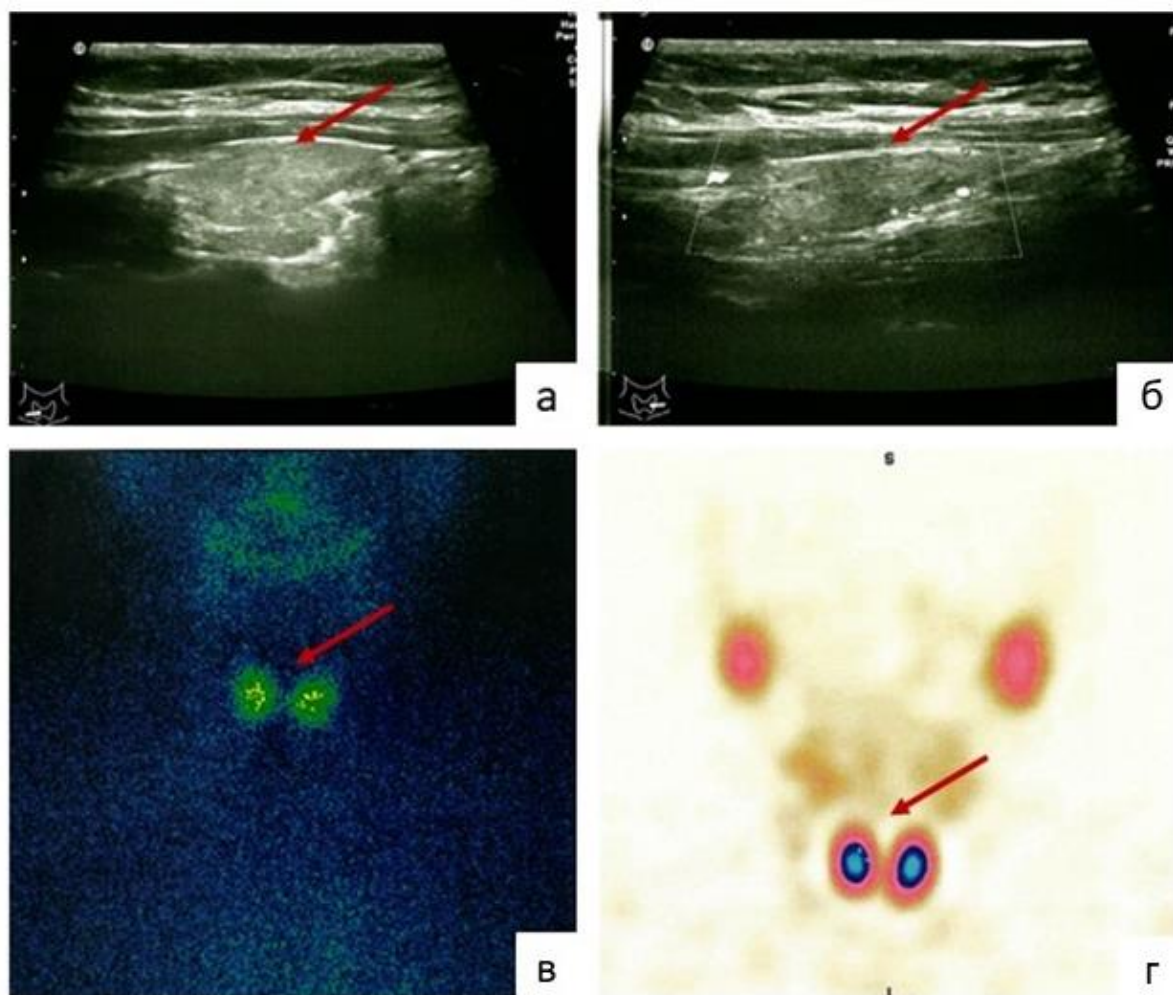


Рисунок 15. Результаты визуализации тиреоидной ткани мальчика 11 лет с гипоплазией щитовидной железы

Ребенок обследован в ЭНЦ: по данным УЗИ (а, б) ЩЖ в типичном месте, объем 3,2 см³, эхогенность понижена. Выявлены скintiграфические признаки сниженного захвата РФП диффузно-неоднородного характера в обеих долях ЩЖ (индекс захвата РФП 0,4 %), по данным ОФЭКТ накопление препарата равномерное (в, г). У ребенка в 4 экзоне гена *PAX8* (NM 003466.4) выявлен патогенный гетерозиготный вариант с.223_226del (p.Val75Ter), объясняющий патогенез заболевания у данного ребенка.

Двенадцать детей с ЩЖ в типичном месте отнесены к дисгормоногенезу – зоб (n=7, пациенты N1, 3, 5, 6, 7, 10, 11) и ЩЖ нормального размера (n=5, пациенты N2, 4, 8, 9, 12) (табл.9). В таблице представлен объем ЩЖ на фоне отмены терапии или до ее начала.

Таблица 9. Дети с врожденным гипотиреозом и щитовидной железой в типичном месте нормального или увеличенного объема.

N пациента	Пол	Возраст, лет	ППТ, м²	Объем ЩЖ на фоне отмены терапии или до ее начала, мл
1	м	4,7	0,81	7,0
2	ж	0,2	0,32	2,2
3	м	4,2	0,76	14,8
4	ж	0,04	0,24	1,5
5	м	8,2	0,99	5,5
6	ж	13,4	1,56	20,3
7	м	4,2	0,69	8,9
8	м	10,7	1,29	4,9
9	м	13,0	1,48	5,3
10	м	4,2	0,77	11,0
11	ж	6,5	0,75	4,1
12	м	0,04	0,26	1,2

Одним из случаев демонстрации дисгормоногенеза является клинический случай ребенка N3 – мальчика 4,2 лет (рис.16). Известно, что ребенок родился в сроке 41 нед. с весом 4050 г. По данным скрининга уровень ТТГ по данным неонатального скрининга составил 145,2 МЕ/мл, при ретестировании – 237,2 МЕ/мл, увеличение ЩЖ в объеме – 3,5 мл. В неонатальном периоде у ребенка отмечалась затяжная желтуха, запоры. С 16 дня жизни начата терапия левотироксином натрия в стартовой дозе 12 мкг/кг/сут. Обследован в ЭНЦ в возрасте 4,2 года. Потребность в левотироксине натрия на момент обследования составила 4,6 мкг/кг/сут, что выше средней дозы в данном возрасте [4]. Объем ЩЖ по данным УЗИ на фоне терапии составил 8,8 мл (увеличен), васкуляризация при ЦДК значительно усилена, эхографические признаки диффузных изменений. На фоне отмены терапии с целью подготовки к тиреосцинтиграфии имел место

гипотиреоз (ТТГ 91,8 мМЕ/л, св.Т₄ с 5,6 пмоль/л, св.Т₃ 2,9 пмоль/л), выявлено значительное повышение уровня ТГ 791.6 нг/мл (3.5-77). Отмечено увеличение объема ЩЖ более чем в 1,5 раза – с 8,8 до 14,8 мл, структура железы диффузно-неоднородная, эхогенность значительно снижена, васкуляризация значительно усилена (а). Выявлены скintiграфические признаки (б, в) повышенного захвата РФП диффузного характера в обеих долях щитовидной железы (индекс захвата РФП 12,7% при норме 0,8-1,7%).

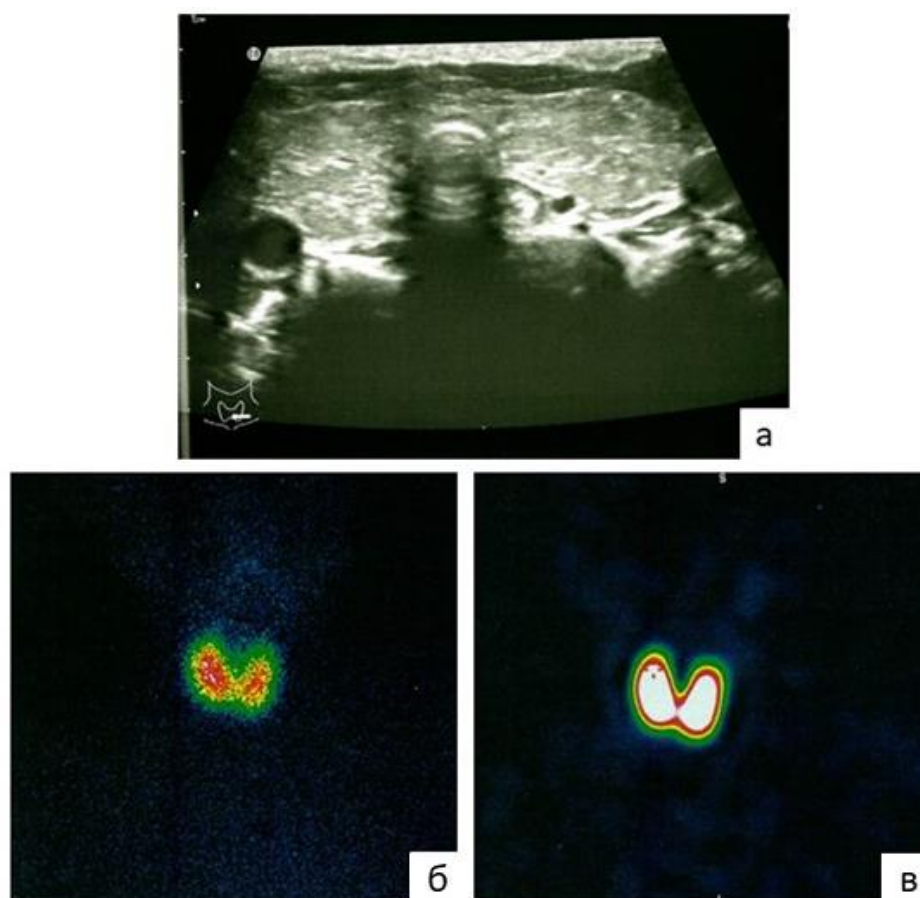


Рисунок 16. Результаты визуализации тиреоидной ткани мальчика 4 лет с врожденным зобом

В последующем у ребенка в 16 экзоне выявлена описанная ранее патогенная вариантная гетерозиготная замена с.2619G>A (p.Trp873Ter) в гене *TPO* (NM_000547.5). При проведении исследования гена *TPO* по Сэнгеру второго варианта не выявлено.

Следует отметить, что дети N2, 4, 8, 9 и 12 не имели увеличения ЩЖ, но в последующем молекулярно-генетическое исследование выявило у этих пациентов изменения в генах, ассоциированных с дисгормоногенезом. Учитывая, что большинство детей принимали левотироксин натрия в течение длительного времени, а его отмена с целью подготовки к обследованию была кратковременной отсутствие зоба у части детей может быть обусловлено супрессивным действием препарата. Другой причиной может быть тяжелый постнатальный дефицит йода, приводящий к атрофии тканей, различная степень ферментативной дисфункции и тяжесть генетических изменений.

Ультразвуковое исследование детей с ВГ позволило выявить кисты в проекции пустого ложа ЩЖ. Интересным представляется тот факт, что кисты выявлены у 52 детей (40%). Все пациенты с кистами имели дисгенезию ЩЖ (20 детей с аплазией, 32 ребенка с эктопией различной локализации).

Таким образом, комплексный метод визуализации позволил установить точный топический диагноз детям с ВГ. Несмотря на то, что УЗИ не всегда позволяет диагностировать эктопию его проведение важно, поскольку метод сцинтиграфии основан на транспорте РФП в тироциты с помощью натрий-йодного симпортера (NIS), при мутациях в данном гене тиреоидная ткань не будет визуализироваться на сцинтиграмме. УЗИ в данном случае позволит определить наличие тиреоидной ткани.

3.3. Результаты обследования детей с врожденным гипотиреозом в зависимости от локализации щитовидной железы

С целью оценки лабораторных показателей в зависимости от локализации тиреоидной ткани проанализированы уровни ТТГ по данным неонатального скрининга и ТГ, определенного на фоне отмены терапии левотироксином натрия (табл.10). Проведен анализ индекса захвата РФП, рассчитанного при проведении

сцинтиграфии. Следует отметить, что нормативные значения данного индекса имеются для пациентов с ЩЖ в типичном месте и составляют 0,8-1,7%.

Уровень ТТГ по данным неонатального скрининга у пациентов с аплазией ЩЖ был статистически значимо выше, чем у пациентов с эктопией (252,1 мМЕ/мл против 130,1 мМЕ/мл, $p=0,001$) и гипоплазией (252,1 мМЕ/мл против 22,2 мМЕ/мл, $p<0,001$). Выявлено статистически значимое различие в уровне ТТГ по скринингу у пациентов с эктопией и гипоплазией (130,1 против 22,2 мМЕ/мл, $p=0,008$). Таким образом, более высокий уровень ТТГ по результатам неонатального скрининга может позволить предположить аплазию, но ввиду пересечения значений не может использоваться, как прогностический маркер в каждом отдельном случае.

Обращает на себя внимание, что пациенты с аплазией ЩЖ имели уровень ТГ статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с эктопией и с уменьшенной в объеме ЩЖ (гипоплазией) ($p<0,001$ и $p=0,009$). У пациентов с дисгормоногенезом отмечен высокий уровень ТГ по сравнению с пациентами с аплазией (135,24 нг/мл против 1,36 нг/мл, $p=0,001$).

При проведении сцинтиграфии ЩЖ обращает на себя внимание статистически значимое отличие в значении индекса захвата РФП: пациенты с эктопией ЩЖ имели более низкий индекс захвата РФП по сравнению с пациентами с гипоплазией (0,2% против 0,8%, $p=0,008$), пациенты с дисгормоногенезом – более высокий по сравнению с пациентами с эктопией (3,6% против 0,2%, $p<0,001$).

Пациенты с аплазией ЩЖ имели более высокую потребность в дозе левотироксина натрия по сравнению с пациентами с гипоплазией (медиана суточной дозы составила 3,2 [2,5; 3,8] мкг/кг/сут против 2,0 [0,6; 2,5] мкг/кг/сут, $p=0,012$). В остальных случаях значимых различий выявлено не было.

Исходя из проведенного анализа можно сделать вывод, что для ВГ, обусловленного аплазией ЩЖ характерны высокий уровень ТТГ по данным неонатального скрининга, низкий уровень ТГ и высокая потребность в левотироксине натрия.

Таблица 10. Сравнительная характеристика результатов обследования пациентов и суточной дозы левотироксина натрия в зависимости от локализации тиреоидной ткани

	Аплазия (1) N=38		Эктопия (2) N=69		Гипоплазия, гемиагенезия (3) N=10		Дисгормоногенез (ЩЖ в типичном месте нормального или увеличенного объема) (4) N=12		p, критерий Краскелла- Уоллиса	p, post-hoc
	N	Me [Q1;Q3]	N	Me [Q1;Q3]	N	Me [Q1;Q3]	N	Me [Q1;Q3]		
ТТГ (МЕ/мл), неонатальный скрининг	32	252,1 [184,6; 327,7]	52	130,1 [60,2; 229,5]	8	22,2 [14,0; 35,8]	12	126,9 [59,8; 216,5]	<0,001	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ =0,074 p ₂₋₃ =0,008 p ₂₋₄ =1,000 p ₃₋₄ =0,052
ТГ (нг/мл) (3,5-77)	38	1,36 [0,04; 8,31]	69	37,12 [23,12; 89,54]	10	23,81 [20,03; 55,48]	12	135,24 [0,04; 518,70]	<0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,009 p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₃ =1,000 p ₂₋₄ =1,000 p ₃₋₄ =1,000
Индекс захвата РФП (%) (0,8-1,7)	0	-	56	0,2 [0,1; 0,4]	9	0,8 [0,5; 1,6]	12	3,6 [2,0; 10,2]	<0,001	p ₂₋₃ =0,008 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,480
Доза левотироксина натрия при обследовании в ЭНЦ, мкг/кг/сут	38	3,2 [2,5; 3,8]	68	2,6 [1,9; 3,3]	10	2,0 [0,6; 2,5]	12	2,9 [1,7; 4,7]	<0,001	p ₁₋₂ =0,114 p ₁₋₃ =0,012 p ₁₋₄ =1,000 p ₂₋₃ =0,388 p ₂₋₄ =1,000 p ₃₋₄ =0,285

Примечание. Пороговый $p=0,05/4=0,0125$ (после применения поправки Бонферрони).

С целью определения взаимосвязи между уровнем ТТГ по данным неонатального скрининга и ТГ проведен корреляционный анализ (рис. 17). Получена слабая отрицательная корреляция анализируемых показателей (коэффициент корреляции составил $r=-0,197$ ($p=0,0472$)).

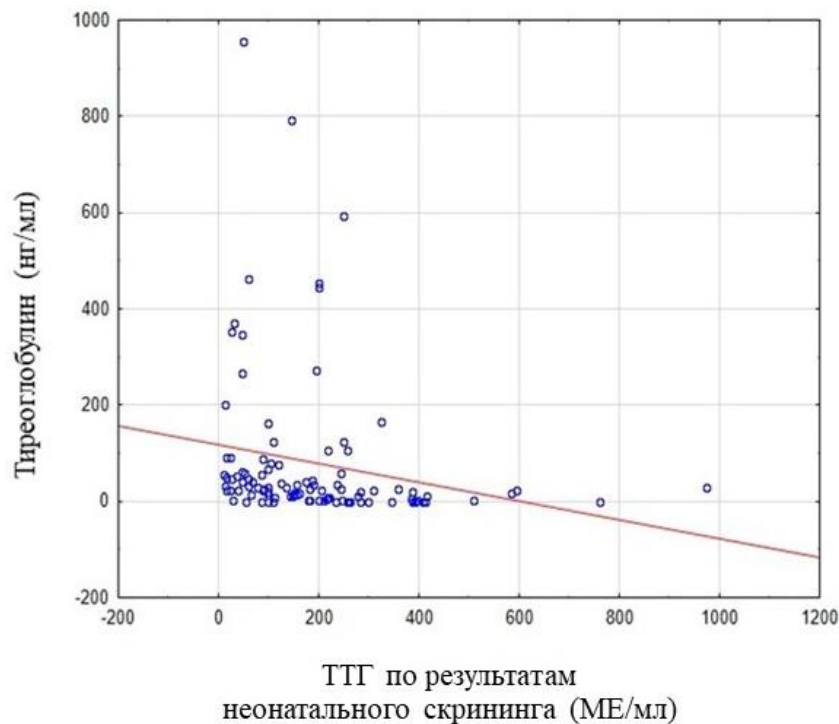


Рисунок 17. Корреляция между уровнем ТГ и ТТГ по данным неонатального скрининга

Таким образом, сочетание высокого уровня ТТГ по данным неонатального скрининга и низкого ТГ позволяет предположить наличие аплазии ЩЖ, но с учетом абсолютных значений, клиническая значимость полученного результата может быть сомнительной.

3.4. Оценка диагностической информативности методов комплексной-анатомио-функциональной визуализации: ультразвукового и радиоизотопного

Для оценки диагностической информативности методов визуализации тиреоидной ткани проведен анализ полученных данных. Диагностическая ценность методов (УЗИ, планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ) была оценена с помощью

параметром информативности (ДЧ, ДС, ПЦПР, ПЦОР) и представлена в таблицах (табл. 11-13, n=129). В качестве «золотого стандарта» установления топического диагноза было выбрано сочетание планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ.

Таблица 11. Результаты наличия аплазии щитовидной железы по данным УЗИ в сравнении с «золотым стандартом»

		Планарная сцинтиграфия + ОФЭКТ	
		Аплазия	Нет аплазии
УЗИ	Аплазия	38	22
	Нет аплазии	0	69

ДЧ=100% (95% ДИ: 91%-100%); ДС=76% (95% ДИ: 66%-84%);

ПЦПР=63% (95% ДИ: 50%-75%); ПЦОР=100% (95% ДИ: 95%-100%)

Таблица 12. Результаты наличия аплазии щитовидной железы по данным планарной сцинтиграфии в сравнении с «золотым стандартом»

		Планарная сцинтиграфия + ОФЭКТ	
		Аплазия	Нет аплазии
Планарная сцинтиграфия	Аплазия	38	3
	Нет аплазии	0	88

ДЧ=100% (95% ДИ: 91%-100%); ДС=93% (95% ДИ: 80%-98%)

ПЦПР=97% (95% ДИ: 91%-99%); ПЦОР=100% (95% ДИ: 96%-100%)

Таблица 13. Результаты наличия аплазии щитовидной железы по данным ОФЭКТ в сравнении с «золотым стандартом»

		Планарная сцинтиграфия + ОФЭКТ	
		Аплазия	Нет аплазии
ОФЭКТ	Аплазия	34	0
	Нет аплазии	0	82

ДЧ=100% (95% ДИ: 90%-100%); ДС=100% (95% ДИ: 96%-100%)

ПЦПР=100% (95% ДИ: 90%-100%); ПЦОР=100% (95% ДИ: 96%-100%)

Обобщенная таблица диагностической информативности методов обследования детей для диагностики аплазии с ДИ представлена ниже (табл. 14).

Таблица 14. Характеристики диагностической информативности методов диагностики аплазии щитовидной железы

	УЗИ	Планарная сцинтиграфия	ОФЭКТ
ДЧ (95% ДИ)	100% (91%-100%)	100% (91%-100%)	100% (90%-100%)
ДС (95% ДИ)	76% (66%-84%)	93% (80%-98%)	100% (96%-100%)
ПЦПР (95% ДИ)	63% (50%-75%)	97% (91%-99%)	100% (90%-100%)
ПЦОР (95% ДИ)	100% (95%-100%)	100% (96%-100%)	100% (96%-100%)

Проведенный анализ показывает, что чувствительность для диагностики аплазии составляет 100% во всех случаях. Это значит, что все методы выявляли аплазию в 100% случаев, но в случае УЗИ имелась гипердиагностика – об этом свидетельствует низкая ПЦПР. Планарная сцинтиграфия и ОФЭКТ имеют высокую ПЦПР по сравнению с УЗИ (97% и 100% против 63%), что является основным критерием выбора метода визуализации для подтверждения (диагностики) аплазии и предотвращения гипердиагностики.

Для диагностики эктопии также проведена оценка диагностической ценности методов обследования и представлена в таблицах 15-17.

Таблица 15. Результаты наличия эктопии щитовидной железы по данным УЗИ в сравнении с «золотым стандартом»

		Планарная сцинтиграфия + ОФЭКТ	
		Эктопия	Нет эктопии
УЗИ	Эктопия	47	0
	Нет эктопии	22	60

ДЧ=68% (95% ДИ: 56%-79%); ДС=100% (95% ДИ: 94%-100%)

ПЦПР=100% (95% ДИ: 92%-100%); ПЦОР=73% (95% ДИ: 62%-82%)

Таблица 16. Результаты наличия эктопии щитовидной железы по данным планарной сцинтиграфии в сравнении с «золотым стандартом»

		Планарная сцинтиграфия + ОФЭКТ	
		Эктопия	Нет эктопии
Сцинтиграфия планарная	Эктопия	66	0
	Нет эктопии	3	60

ДЧ=96% (95% ДИ: 88%-99%); ДС=100% (95% ДИ: 94%-100%)

ПЦПР=100% (95% ДИ: 95%-100%); ПЦОР=95% (95% ДИ: 87%-99%)

Таблица 17. Результаты наличия эктопии щитовидной железы по данным ОФЭКТ в сравнении с «золотым стандартом»

		Планарная сцинтиграфия + ОФЭКТ	
		Эктопия	Нет эктопии
ОФЭКТ	Эктопия	64	0
	Нет эктопии	0	52

ДЧ=100% (95% ДИ: 94%-100%); ДС=100% (95% ДИ: 93%-100%)

ПЦПР=100% (95% ДИ: 94%-100%); ПЦОР=100% (95% ДИ: 93%-100%)

Обобщенная таблица диагностической информативности методов обследования детей для диагностики эктопии с ДИ представлена ниже (табл. 18).

Таблица 18. Характеристики диагностической информативности методов диагностики эктопии щитовидной железы

	УЗИ	Планарная сцинтиграфия	ОФЭКТ
ДЧ (95% ДИ)	68% (56%-79%)	96% (88%-99%)	100% (94%-100%)
ДС (95% ДИ)	100% (94%-100%)	100% (94%-100%)	100% (93%-100%)
ПЦПР (95% ДИ)	100% (92%-100%)	100% (95%-100%)	100% (94%-100%)
ПЦОР (95% ДИ)	73% (62%-82%)	95% (87%-99%)	100% (93%-100%)

Для исключения эктопии (по ПЦОР) наиболее ценным является проведение планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ по сравнению с УЗИ (95% и 100% против 73%).

УЗИ имеет низкую чувствительность (68%) для диагностики эктопии, что ведет к гиподиагностике.

Полученные статистические данные подтверждают преимущество радиоизотопного исследования в диагностике эктопии ЩЖ у детей с ВГ.

3.5. Оценка диагностической информативности уровня тиреоглобулина для диагностики аплазии

Известно, что ТГ является дополнительным маркером наличия тиреоидной ткани. Проведен статистический анализ для оценки диагностической информативности уровня ТГ для диагностики аплазии. Диагностическая ценность этих методов также оценена с помощью параметром информативности (ДЧ, ДС, ПЦПР, ПЦОР) и представлена в таблицах (табл. 19-20, n=129).

За значение ТГ в пользу аплазии был принят уровень ТГ менее 1 нг/мл^[140]. В качестве «золотого стандарта» установления топического диагноза было выбрано сочетание планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ.

Таблица 19. Результаты наличия аплазии щитовидной железы по данным ТГ в сравнении с «золотым стандартом»

		Планарная сцинтиграфия + ОФЭКТ	
		Аплазия	Нет аплазии
ТГ	<1 нг/мл	17	6
	≥1 нг/мл	20	84

ДЧ=46% (95% ДИ: 34%-55%); ДС=93% (95% ДИ: 88%-97%)

ПЦПР=74% (95% ДИ: 54%-88%); ПЦОР=81% (95% ДИ: 76%-84%)

Таблица 20. Результаты наличия аплазии щитовидной железы по данным сочетания УЗИ и ТГ в сравнении с «золотым стандартом»

		Планарная сцинтиграфия + ОФЭКТ	
		Аплазия	Нет аплазии
УЗИ + ТГ	УЗИ аплазия + ТГ <1 нг/мл	17	1
	УЗИ нет аплазии + ТГ <1 нг/мл / УЗИ аплазия + ТГ ≥1 нг/мл / УЗИ нет аплазии + ТГ ≥1 нг/мл	20	89

ДЧ=46% (95% ДИ: 29%-63%); ДС=99% (95% ДИ: 94%-100%)

ПЦПР=94% (95% ДИ: 73%-100%); ПЦОР=82% (95% ДИ: 73%-88%)

Обобщенная таблица диагностической информативности методов обследования детей для диагностики аплазии с ДИ представлена ниже (табл.21).

Таблица 21. Характеристики диагностической информативности методов диагностики аплазии щитовидной железы

	ТГ < 1 нг/мл	УЗИ	УЗИ+ТГ	Планарная сцинти- графия	ОФЭКТ
ДЧ (95% ДИ)	46% (34%-55%)	100% (91%-100%)	46% (29%-63%)	100% (91%-100%)	100% (90%-100%)
ДС (95% ДИ)	93% (88%-97%)	76% (66%-84%)	99% (94%-100%)	93% (80%-98%)	100% (96%-100%)
ПЦПР (95% ДИ)	74% (54%-88%)	63% (50%-75%)	94% (73%-100%)	97% (91%-99%)	100% (90%-100%)
ПЦОР (95% ДИ)	81% (76%-84%)	100% (95%-100%)	82% (73%-88%)	100% (96%-100%)	100% (96%-100%)

Полученные результаты показывают, что чувствительность ТГ низкая и составляет 46% (95%ДИ 34%-55%), в то время как прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) составляет 74% (95%ДИ 54%-88%). При оценке сочетания УЗИ и тиреоглобулина, как маркера наличия ткани ЩЖ, ПЦПР

для диагностики аплазии выше. Таким образом, ТГ не может использоваться для подтверждения аплазии в каждом отдельном случае.

Статистические данные показывают, что сочетание низкого уровня ТГ (<1 нг/мл) и отсутствие визуализации тиреоидной ткани по данным УЗИ позволяет с высокой вероятностью предположить аплазию ЩЖ, но ввиду низкой чувствительности (46%) и ширины доверительных интервалов является статистически незначимым и не может быть единственным методом диагностики в каждом отдельном случае. На основании этого можно выделить группу пациентов, которым требуется дополнительная визуализация в виде проведения радиоизотопной визуализации.

Обращает на себя внимание, что уровень ТГ у пациентов с аплазией ЩЖ варьировал от 0,04 до 42,33 нг/мл, при эктопии – от 0,05 до 463,8 нг/мл, что ввиду пересечения значений не позволяет использовать данные показатели в диагностике аплазии.

В связи с невысокими показателями чувствительности 46% и ПЦПР – 74% для уровня ТГ <1 нг/мл был проведен ROC-анализ с целью получения новой отрезной точки уровня ТГ для улучшения диагностики аплазии, рисунок 18. AUC=0,942 (95% ДИ: 0,899-0,984), что свидетельствует о высокой диагностической способности изучаемого маркера (ТГ). Отрезная точка ТГ составила 8,92 нг/мл. Матрица классификации представлена в таблице 22.

Таблица 22. Матрица классификации пациентов с аплазией и эктопией с использованием отрезной точки ТГ – 8,92 нг/мл

		Планарная сцинтиграфия + ОФЭКТ	
		Эктопия	Аплазия
ТГ	≥8,92 нг/мл	68	8
	<8,92 нг/мл	1	29

ДЧ=99% (95% ДИ: 92%-100%); ДС=78% (95% ДИ: 62%-90%)

ПЦПР=89% (95% ДИ: 80%-95%); ПЦОР=97% (95% ДИ: 83%-100%)

Таким образом, при значении уровня ТГ $\geq 8,92$ нг/мл вероятность наличия эктопии по сравнению с аплазией составляет от 80 до 95%, при значении $< 8,92$ нг/мл – вероятность аплазии составляет от 83 до 100%.

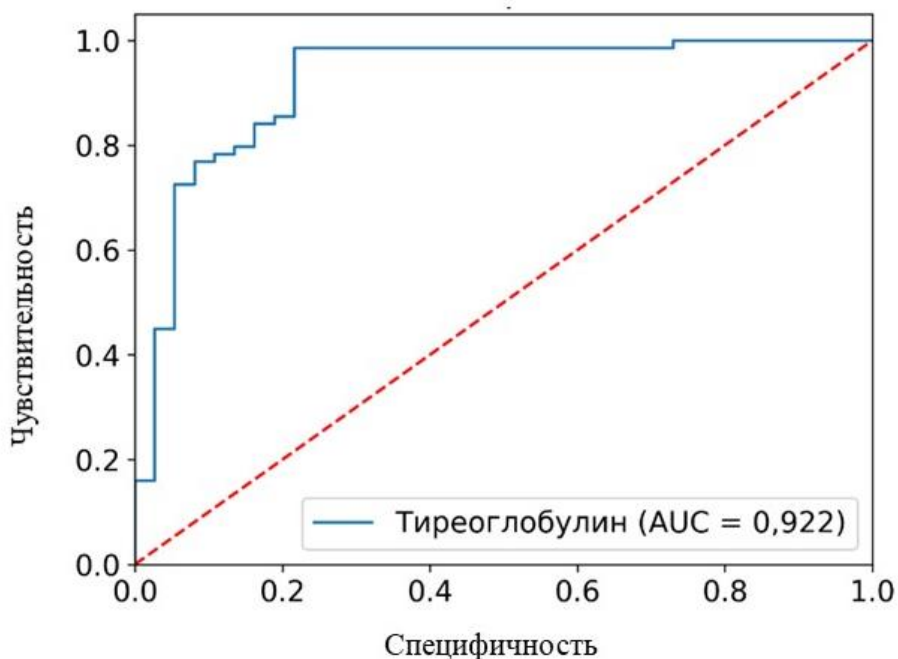


Рисунок 18. ROC-анализ уровня тиреоглобулина для диагностики аплазии щитовидной железы

Выше данной отрезной точки уровень ТГ имели 7 пациентов, их значения варьировали от 14,29 до 42,33 нг/мл.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что для диагностики аплазии и исключения эктопии методом выбора визуализации является сцинтиграфия. Вероятность аплазии ЩЖ у детей выше при значении уровня ТГ менее 8,92 нг/мл.

3.6. Характеристика пациентов с эктопией щитовидной железы, выявленной после 3 лет

Эктопия ЩЖ различной локализации у 9 детей была выявлена после 3 лет: у 4 детей имелась эктопия в корень языка, у 2 детей - двойная эктопия (в корень языка

и подъязычную область), у 2 детей - в предгортанную область и у одного ребенка выявлена эктопия в подъязычную область.

Поводом для обращения к врачу у одного ребенка с эктопией в корень языка послужил выраженный дискомфорт при глотании, у 3 детей - образование выявлено педиатром или ЛОР-врачом при осмотре (фарингоскопии). Двум детям, с эктопией ЩЖ, локализованной в корне языка по месту жительства проведено оперативное лечение, диагноз был подтвержден по результатам гистологического исследования удаленной ткани. Дети с двойной эктопией ЩЖ и эктопией в предгортанную область первично обратились с жалобами на округлое образование в области шеи. Ребенку с подъязычной эктопией диагноз установлен при плановом обследовании у эндокринолога: по данным УЗИ по месту жительства «пустое» ложе ЩЖ было принято за гипоплазию, в связи с чем проведено дополнительное обследование.

Обращает на себя внимание тот факт, что у 6 детей на момент первичного обследования имелся субклинический гипотиреоз, у одного ребенка – манифестный. Исходные значения уровней ТТГ и св.Т₄ прооперированных пациентов неизвестны. Данные обследования пациентов представлены в таблице 23.

Таким образом спектр клинических проявлений у детей с эктопией варьировал от бессимптомного течения до дискомфорта при глотании, в случае с эктопией в подъязычную область имелся «косметический дефект». У 77,8% детей (у 7 из 9) при обследовании выявлен субклинический гипотиреоз. Физическое и половое развитие детей соответствовало возрасту. Согласно анамнестическим данным когнитивные функции детей не страдали, специфического обследования с целью оценки интеллектуального развития не проводилось.

Описанные случаи демонстрируют варианты диагностики эктопированной тиреоидной ткани у детей в более позднем возрасте и подтверждают литературные данные о поздней диагностике эктопии ЩЖ [22] .

Таблица 23. Характеристика пациентов с эктопией щитовидной железы, выявленной после 3 лет.

N пациента	Возраст на момент выявления образования, лет	Возраст на момент обследования в ЭНЦ, лет	Клинические проявления и результаты лабораторного обследования при выявлении			Тактика	Топография ЩЖ в ЭНЦ
			Жалобы	ТТГ, мМЕ/мл	Св.Т ₄ , пмоль/л		
1	6,5	7,8	Образование корня языка, выявлено при осмотре	Не исследован	Не исследован	Удалено. Расценено, как фиброма корня языка или гипертрофия язычной миндалины.	Остаточная тиреоидная ткань, эктопированная в корень языка
2	6,0	6,3	Образование корня языка, выявлено при осмотре	Не исследован	Не исследован	Удалено. Расценено, как фиброма корня языка.	Остаточная тиреоидная ткань, эктопированная в корень языка
3	6,0	7,9	Образование корня языка, дискомфорт при глотании	5,8	16,1	Наблюдение, лечение левотироксином	Эктопия в корень языка
4	7,5	7,9	Образование корня языка, выявлено ЛОР-врачом при плановом осмотре	12,8	14,4	Наблюдение, лечение левотироксином	Эктопия в корень языка
5	7,0	16,4	Образование в области шеи	13,4	11,5	Наблюдение, лечение левотироксином	Эктопия в корень языка, подъязычную область
6	6,0	7,2	Образование в области шеи	11,0	13,3	Наблюдение, лечение левотироксином	Эктопия в корень языка, подъязычную область
7	15,8	16,7	Плановое обследование	13,1	н/д	Гипоплазия ЩЖ (?). Наблюдение, лечение левотироксином	Эктопия в подъязычную область
8	4,5	4,8	Образование в области шеи	11,7	8,9	Наблюдение, лечение левотироксином	Эктопия в предгортанную область
9	3,8	4,1	Образование в области шеи	6,8	11,8	Наблюдение	Эктопия в предгортанную область

3.7. Результаты обследования новорожденных детей

С целью определения этиологии врожденного гипотиреоза в неонатальном периоде, обследовано 14 новорожденных детей в возрасте от 7 до 28 дней. Исследование гормонов ЩЖ и определение уровня ТГ проведены до начала терапии или в первые дни.

По данным комплексной визуализации 8 детей имели эктопию ЩЖ (в корень языка - 5 детей, в подъязычную область - 3 ребенка); аплазия выявлена у 2 детей, ЩЖ в типичном месте имела у 4 детей. Интересным представляется тот факт, что у 3 детей по данным УЗИ щитовидная железа не визуализировалась, топический диагноз установлен на основании сцинтиграфии, у одного ребенка с эктопией ЩЖ проведение сцинтиграфии позволило верно определить локализацию тиреоидной ткани.

По данным неонатального скрининга ТТГ варьировал от 24,9 до 324 МЕ/мл:

- у детей с аплазией - 157,2-199,5 МЕ/мл;
- у детей с эктопией – 24,9 – 324 МЕ/мл;
- у детей с ЩЖ в типичном месте – 38,4 - 233 МЕ/мл.

Значения уровня ТГ варьировали от 0,04 до 956,6 нг/мл:

- у детей с аплазией - 1,77-15,36 нг/мл
- у детей с эктопией – 59,67-463,8 нг/мл
- у детей с ЩЖ в типичном месте – 0,04 – 956,6 нг/мл

Наши данные демонстрируют важность проведения комплексной визуализации в ближайшие сроки после установки диагноза. Результаты обследования новорожденных детей представлены в таблице 24.

Таблица 24. Результаты комплексного обследования новорожденных детей с врожденным гипотиреозом

№ пациента	Возраст на момент обследования, дни	ТТГ (неонатальный скрининг), МЕ/мл	ТТГ, мкМЕ/мл	св.Т ₄ , пмоль/л	св.Т ₃ , пмоль/л	ТГ, нг/мл	УЗИ	Планарная сцинтиграфия	ОФЭКТ
1	28	24,9	39,9	11,9	5,4	353,00	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка	Не выполнялось
2	13	233,0	293,0	11,4	6,4	0,04	Типично	Типично	Типично
3	14	32,3	21,7	17,7	6,8	369,50	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка
4	14	38,4	40,2	9,8	5,5	23,81	Типично	Типично	Не выполнялось
5	7	199,5	419,3	8,6	2,6	1,77	Аплазия	Аплазия	Не выполнялось
6	7	118,9	228,3	6,4	2,3	75,63	Аплазия	Эктопия в корень языка	Не выполнялось
7	19	61,1	61,4	10,2	5,3	463,80	Эктопия в подъязычную область	Эктопия в подъязычную область	Не выполнялось
8	17	49,6	92,4	8,3	5,5	956,60	Типично	Типично	Не выполнялось
9	11	157,2	100,0	5,3	3,4	15,36	Аплазия	Аплазия	Аплазия
10	15	47,5	43,1	12,4	5,9	347,10	Эктопия в подъязычную область	Эктопия в подъязычную область	Не выполнялось
11	11	109,0	164,7	19,7	4,6	123,2	Типично	Типично	Не выполнялось
12	14	243,1	500,0	5,2	2,3	59,67	Эктопия в подъязычную область	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка
13	11	200,0	500,0	5,7	2,3	454,60	Эктопия в подъязычную область	Эктопия в подъязычную область	Эктопия в подъязычную область
14	10	324,0	500,0	6,2	2,6	166,10	Аплазия	Эктопия в корень языка	Эктопия в корень языка

3.8. Молекулярно-генетическая основа врожденного гипотиреоза

С целью определения генетической причины ВГ 128 детям проведено полноэкзомное секвенирование. Варианты различной клинической значимости вынесены в заключение по результатам исследования для 38,3% детей (49 из 128) (рис. 19).

3.8.1. Дисгормоногенез

У 12 детей с ЩЖ в типичном месте выявлено в общей сложности 19 различных вариантов в генах, ассоциированных с дисгормоногенезом (*DUOX2*, *TG*, *TPO*, *SLC26A4*, *IYD*) (табл.25). У одного пациента (N8) показано наличие гомозиготного варианта в гене *DUOX2*. Отмена терапии не привела к повышению ТТГ, в связи с чем верифицирован транзиторный ВГ. Согласно катamnестическим данным, в течение 2 лет наблюдения на фоне отмены терапии у ребенка сохраняется эутиреоз. У шести пациентов (N1, 6, 7, 9, 10, 12) показано наличие пары вариантов, классифицирующихся как патогенные, вероятно патогенные или неопределенной клинической значимости в компаунд-гетерозиготном состоянии. Фазирующие эти варианты с помощью секвенирования целевых регионов в ДНК родителей по Сэнгеру проведено для трех пациентов (N1, 6, 10), для остальных пациентов фазирующие проведено путем визуализации в геномном браузере за счет близкого расположением вариантов. Таким образом, генетическая причина установлена у 7 из 12 детей (N1, 6, 7, 8, 9, 10, 12), выявленные изменения соответствуют общепринятым данным, регламентированным в консенсусе по ВГ [1].

У 1 ребенка (N11) обнаружено два гетерозиготных варианта в генах *DUOX2* и *SLC26A4* соответственно. Для него с высокой вероятностью можно предположить участие выявленного варианта в гене *DUOX2* генов в этиологии, так как имеются описания об АД типе наследования для мутаций в гене *DUOX2* [1, 11].

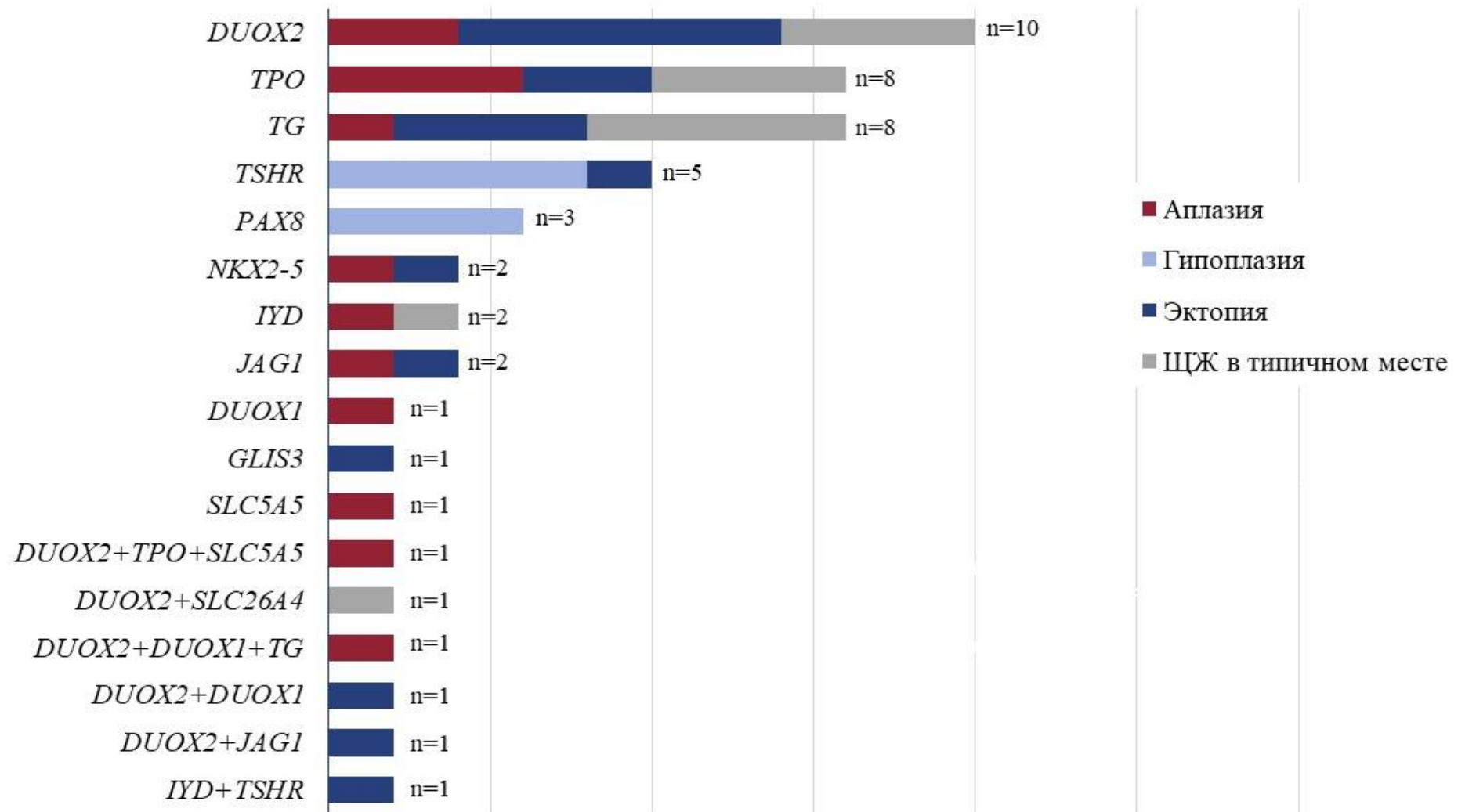


Рисунок 19. Изменения в генах (варианты), связанные с врожденным гипотиреозом, в зависимости от топографии щитовидной железы

У остальных 4-х пациентов идентифицирован 1 гетерозиготный вариант неизвестной клинической значимости, что может быть обусловлено как ограничением метода полноэкзомного секвенирования, и второй вариант не найден, так и отсутствием влияния данного гена в патогенезе ВГ у этих детей.

3.8.2. Дисгенезия

У 7 детей с ЩЖ в типичном месте, уменьшенной в объеме – гипоплазией – выявлено 8 гетерозиготных вариантов в генах, ассоциированных с дисгенезией (*TSHR*, *PAX8*) (табл.26). Все выявленные изменения объясняют причину ВГ на молекулярно-генетическом уровне.

Один ребенок (N19) имел компаунд-гетерозиготный вариант в гене *TSHR*, что было подтверждено исследованием генотипа родителей. У одного ребенка с выраженной гипоплазией (N13), родившегося от близкородственного брака идентифицирован гомозиготный вариант в гене *TSHR*. Следует отметить, что в обновленном Европейском консенсусе 2021 года [1] ген *TSHR* отнесен к гену, ассоциированному с дисгормоногенезом, в то время, как Американские рекомендации 2022 года относят его в обе группы [2].

Генотип пациентов с аплазией ЩЖ (n=14) достаточно вариабелен и представлен как изменениями в генах, традиционно ассоциированных с дисгормоногенезом (*DUOX2*, *DUOX1*, *TG*, *TPO*, *SLC5A5*, *IYD*), так и с дисгенезией (*JAG1*, *NKX2-5*). У 13 детей выявлены различные генетические варианты (табл.27). В 2 из 14 случаев установлена генетическая причина заболевания. У ребенка N21 выявлена ранее не описанная при ВГ гетерозиготная вариантная замена в гене *JAG1*. У ребенка N30 имелась описанная ранее при ВГ и гипоплазии ЩЖ гетерозиготная вариантная замена в гене *NKX2-5*. Учитывая тот факт, что у пациента N44 идентифицировано две гетерозиготные вариантные замены в гене *TPO*, проведено генетическое обследование родителей. Установлено, что оба варианта унаследованы от здоровой матери, что позволило исключить выявленные находки как причину заболевания. Пациент N31 с аплазией ЩЖ и неопределяемым уровнем ТГ имел олигогенный вариант (делеция нуклеотидов в гене *DUOX2*, вариантная замена в гене *TPO* и две гетерозиготные замены в гене *SLC5A5*). Нельзя

исключить вклад данных генов в развитие заболевания у этого пациента. В ходе проведения молекулярно-генетического исследования родителям пробанда установлено, что варианты замены в гене *SLC5A5* выявлены в компаунд-гетерозиготном состоянии (табл. 29).

У 17 пациентов с эктопией ЩЖ различной локализации выявлено 20 гетерозиготных вариантов различной клинической значимости (табл.28) как в генах, ассоциированных с дисгормоногенезом (*DUOX2, DUOX1, TG, TPO, IYD*), так и дисгенезией (*NKX2-5, JAG1, GLIS3, TSHR*). Генотип 3 пациентов представлен дигенными нуклеотидными изменениями: *IYD+TSHR, DUOX2+DUOX1* и *JAG1+DUOX2*. У 3 из 17 детей (N34, 37, 49) с гетерозиготными вариантами замены в генах *NKX2-5* и *JAG1* идентифицирована генетическая причина в соответствии с консенсусом [1]. Важно отметить, что выявленные нами изменения гена *JAG1* ранее не описаны, однако, учитывая наличие характерной клинической картины можно говорить о значимости выявленных вариантов в этиологии заболевания. Требуется проведение дальнейшего исследования на биологических моделях.

У 7 детей (N35, 38, 39, 44, 45, 48, 49) с эктопией выявлены гетерозиготные варианты в гене *DUOX2*. Этим детям требуется дополнительное обследование для поиска второго гетерозиготного варианта и обследование родителей.

Нельзя исключить вклад генов *TG, TPO* в этиологию дисгенезии, полученные нами данные представляют большой интерес для изучения патогенетических особенностей заболевания и требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, соответствие между данными молекулярно-генетического исследования и морфологией ЩЖ установлено у трети пациентов – у 19 из 49 детей, а именно:

- у 7 пациентов с зобом (7 из 12);
- у 7 пациентов с гипоплазией ЩЖ (7 из 7);
- у 3 пациентов с эктопией (3 из 17);
- у 2 пациентов с аплазией (2 из 13).

Остальные выявленные изменения требуют дальнейшего изучения и проведения расширенного обследования.

Стоит отметить, что метод полноэкзомного секвенирования не позволяет достоверно выявлять инсерции и обширные делеции, а также мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), вариации длины повторов (в том числе экспансии триплетов) и мутации в генах, у которых в геноме существует псевдоген.

Таблица 25. Характеристика пациентов с тканью ЩЖ в типичном месте (в т.ч. с зубом) (n=12)

N пациента	ТТГ (неонатальный скрининг), МЕ/мл	Результаты обследования в ЭНЦ				Результаты молекулярно-генетического исследования					
		Возраст на момент обследования в ЭНЦ,	ТТ, нг/мл (норма 3,5-77)	Локализация ЩЖ	Индекс захвата РФП (сцинтиграфия), % (норма 0,8-1,7)*	Ген (транскрипт)	Вариант (положение нуклеотидов, положение аминокислот)	Экзон	Зиготность	Клиническая значимость	Описан/ не описан
1**	13,6	4,7	201,6	ЩЖ в типичном месте, зуб	9,0	<i>DUOX2</i> (NM_014080.4)	c.1040G>A (p.Arg347Lys)	9	ComHet	НКЗ	Описан
							c.2176C>T (p.Arg726Trp)	18		НКЗ	Описан
2	233	0,2	0,04	ЩЖ в типичном месте	6,5	<i>TG</i> (NM_003235.5)	c.4872_4873del (p.Glu1624Asp fsTer4)	24	Het	П	Не описан
3	145,2	4,2	791,6	ЩЖ в типичном месте, зуб	12,7	<i>TPO</i> (NM_000547.5)	c.2619G>A (p.Trp873Ter)	16	Het	П	Описан
4	180,0	8,2	273,4	ЩЖ в типичном месте, зуб	3,9	<i>TPO</i> (NM_001206744.2)	c.1184_1187dup (p.Ala397Pro fsTer76)	8	Het	П	Описан
5	200,0	13,4	445,0	ЩЖ в типичном месте, зуб	3,3	<i>TPO</i> (NM_001206744.2)	c.1184_1187dup (p.Ala397Pro fsTer76)	8	Het	П	Описан
6**	54,6	4,3	0,04	ЩЖ в типичном месте, зуб	1,1	<i>TG</i> (NM_003235.5)	c.886C>T (p.Arg296Ter)	7	ComHet	П	Описан
							c.4588C>T (p.Arg1530Ter)	22		П	Описан
7***	100,0	10,7	68,87	ЩЖ в типичном месте	0,8	<i>DUOX2</i> (NM_014080.4)	c.G1040G>A (p.Arg347Lys)	9	ComHet	ВП	Описан
							c.C3250C>T (p.Arg1084Ter)	25		ВП	Описан

Таблица 25 (продолжение). Характеристика пациентов с тканью ЦЖ в типичном месте (в т.ч. с зобом) (n=12)

N пациента	ТТГ (неонатальный скрининг) МЕ/мл	Результаты обследования в ЭНЦ				Результаты молекулярно-генетического исследования					
		Возраст на момент обследования в ЭНЦ, лет	ТТГ, нг/мл (норма 3,5-77)	Локализация ЦЖ	Индекс захвата РФП (сцинтиграфия), % (норма 0,8-1,7)*	Ген (транскрипт)	Вариант (положение нуклеотидов, положение аминокислот)	Экзон	Зиготность	Клиническая значимость	Описан/ не описан
8	65,0	13,0	12,88	ЦЖ в типичном месте (транзиторный ВГ)	2,5	<i>DUOX2</i> (NM_014080.4)	c.2895_2898del (p.Phe966SerfsTer29)	22	Номо	П	Описан
9***	108,6	4,2	0,04	ЦЖ в типичном месте, зоб	11,4	<i>TG</i> (NM_003235.5)	c.3930C>G (p.Tyr1310Ter)	10	ComHet	ВП	Не описан
							c.7240-2A>G	41			
10**	392,0	6,5	0,04	ЦЖ в типичном месте, зоб	1,7	<i>TG</i> (NM_003235.5)	c.1963C>T (p.Gln655Ter)	9	ComHet	П	Описан
							c.2976C>G (p.Tyr992Ter)	11			
11	49,6	0,04	956,6	ЦЖ в типичном месте	3,8	<i>DUOX2</i> (NM_001363711.2)	c.4176del (p.Phe1392LeufsTer28)	31	Нет	ВП	Не описан
							<i>SLC26A4</i> (NM_000441.2)	c.631A>C (p.Ile211Leu)	6	Нет	НКЗ
12***	109,0	0,04	123,3	ЦЖ в типичном месте	н/д	<i>IYD</i> (NM_203395.3)	c.818C>T (p. Thr273Met)	5	ComHet	НКЗ	Описан
							c.736C>T (p. Arg246Ter)	5			

Примечание. Здесь и далее в табл. 27-30: Нет — гетерозиготный вариант; ComHet — компаунд-гетерозиготный вариант; Номо — гомозиготный вариант; н/д – нет данных; П – патогенный, ВП – вероятно-патогенный, НКЗ – неопределенной клинической значимости. * норма для ЦЖ типичной локализации; ** проведено секвенирование гена родителей, доказана компаунд-гетерозиготность варианта. *** согласно визуализации в геномном браузере выявленные варианты находятся в компаунд-гетерозиготном состоянии

Таблица 26. Характеристика пациентов с гипоплазией (n=7)

№ пациента	ТТГ (неонатальный скрининг), МЕ/мл	Результаты обследования в ЭНЦ				Результаты молекулярно-генетического исследования					
		Возраст на момент обследования в ЭНЦ, лет	ТТГ, нг/мл (норма 3,5-7,7)	Локализация ЩЖ	Индекс захвата РФП (сцинтиграфия), % (норма 0,8-1,7)*	Ген (транскрипт)	Вариант (положение нуклеотидов, положение аминокислот)	Эзон	Зиготность	Клиническая значимость	Описан/ не описан
13	28,4	7,3	0,85	ЩЖ в типичном месте, гипоплазия	н/д	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.141delC (p.Ser49AlafsTer9)	1	Номо	П	Не описан
14	33,3	1,9	20,0	ЩЖ в типичном месте, гипоплазия	н/д	<i>PAX8</i> (NM_003466.4)	c.368C>G (p.Pro123Arg)	4	Het	ВП	Не описан
15	38,4	0,04	23,8	ЩЖ в типичном месте, гипоплазия	2,3	<i>PAX8</i> (NM_003466.4)	c.368C>G (p. Pro123Arg)	4	Het	ВП	Не описан
16	16,0	11,6	23,12	ЩЖ в типичном месте, гипоплазия	0,4	<i>PAX8</i> (NM_003466.4)	c.223_226del (p.Val75Ter)	4	Het	П	Не описан
17	10,8	4,2	55,48	ЩЖ в типичном месте, гипоплазия	0,3	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.1349G>A (p.Arg450His)	10	Het	П	Описан
18	12,9	4,7	30,74	ЩЖ в типичном месте, гипоплазия	0,5	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.1459G>A (p.Asp487Asn)	10	Het	НКЗ	Не описан
19***	15,1	4,3	90,10	ЩЖ в типичном месте, гипоплазия	0,9	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.1349G>A (p.Arg450His)	10	ComHet	ВП	Описан
							c.1454C>A (p.Ala485Asp)	10			

Таблица 27. Характеристика пациентов с аплазией (n=13)

N пациента	ТТГ (неонатальный скрининг), МЕ/мл	Результаты обследования в ЭНЦ		Результаты молекулярно-генетического исследования						
		Возраст на момент обследования в ЭНЦ, лет	ТТГ, нг/мл (норма 3,5-7,7)	Ген (транскрипт)	Вариант (положение нуклеотидов, положение аминокислот)	Экзон	Зиготность	Клиническая значимость	Описан/ не описан	
20	256,6	5,2	0,47	<i>TPO</i> (NM_000547.5)	c.G2017A (p.Glu673Asn)	12	Het	НКЗ	Описан	
21	409	4,5	0,58	<i>JAG1</i> (NM_000214.3)	c.1792G>A (p.Val598Ile)	14	Het	НКЗ	Не описан	
22****	282,0	4,0	20,77	<i>TPO</i> (NM_001206744.2)	c.208C>G (p.Pro70Ala)	4	Het	НКЗ	Описан	
					c.819A>G (p.Gln273=)	7	Het	НКЗ	Не описан	
23	216,3	4,3	4,27	<i>DUOX2</i> (NM_001363711.2)	c.2176C>T (p.Arg726Trp)	18	Het	НКЗ	Описан	
24	н/д	11,5	0,04	<i>TPO</i> (NM_001206744.2)	c.2017G>A (p.Glu673Lys)	12	Het	НКЗ	Описан	
25	205,8	4,5	21,72	<i>DUOX2</i> (NM_001363711.2)	c.124T>C (p.Phe42Leu)	3	Het	НКЗ	Не описан	
					<i>DUOX1</i> (NM_175940.3)	c.3633C>G (p.His1211Gln)	28	Het	НКЗ	Не описан
					<i>TG</i> (NM_003235.5)	c.1731C>G (p.Phe577Leu)	9	Het	НКЗ	Не описан

Примечание: **** проведено секвенирование гена родителей, оба гетерозиготных варианта унаследованы от здоровой матери

Таблица 27 (продолжение). Характеристика пациентов с аплазией (n=13)

№ пациента	ТТГ (неонатальный скрининг), МЕ/мл	Результаты обследования в ЭНЦ		Результаты молекулярно-генетического исследования						
		Возраст на момент обследования в ЭНЦ, лет	ТТ, нг/мл (норма 3,5-77)	Ген (транскрипт)	Вариант (положение нуклеотидов, положение аминокислот)	Эзон	Зиготность	Клиническая значимость	Описан/ не описан	
26	н/д	8,8	0,04	<i>TG</i> (NM_003235.5)	c.7648G>A (p.Glu2550Lys)	44	Het	НКЗ	Не описан	
27	282	6,8	0,04	<i>DUOX1</i> (NM_175940.3)	c.2855G>A (p.Arg952Gln)	22	Het	НКЗ	Не описан	
28	346,3	5,1	0,04	<i>SLC5A5</i> (NM_000453.3)	c.405_406delinsAT (p.Gln136Ter)	2	Het	ВП	Не описан	
29	385,5	5,0	4,67	<i>DUOX2</i> (NM_001363711.2)	c.1061G>A (p.Arg354Gln)	10	Het	НКЗ	Не описан	
30	86,0	13,2	0,23	<i>NKX2-5</i> (NM_004387.4)	c.676G>A (p.Asp226Asn)	2	Het	НКЗ	Описан	
31***	259,0	4,2	0,04	<i>SLC5A5</i> (NM_000453.3)	c.304G>T (p.Ala102Ser)	1	Het	НКЗ	Не описан	
					c.1126C>T (p.Arg376Trp)	9	Het	НКЗ	Описан	
					<i>DUOX2</i> (NM_014080.4)	c.2895_2898del (p.Phe966SerfsTer29)	22	Het	П	Описан
					<i>TPO</i> (NM_000547.5)	c.1751G>A (p.Arg584Gln)	10	Het	НКЗ	Описан
32	157,2	0,0	15,36	<i>IYD</i> (NM_203395.3)	c.178G>A (p.Asp60Asn)	1	Het	НКЗ	Не описан	

Таблица 28. Характеристика пациентов с эктопией различной локализации (n=17)

N пациента	ТТГ (неонатальный скрининг), МЕ/мл	Результаты обследования в ЭНЦ				Результаты молекулярно-генетического исследования					
		Возраст на момент обследования в ЭНЦ, лет	ТТ, нг/мл (норма 3,5-77)	Локализация ШЖ	Индекс захвата РФП (сцинтиграфия), % (норма 0,8-1,7)*	Ген (транскрипт)	Вариант (положение нуклеотидов, положение аминокислот)	Экзон	Зиготность	Клиническая значимость	Описан/ не описан
33	н/д	7,5	93,9	Эктопия в корень языка	0,3	<i>TPO</i> (NM_001206744.2)	c.2017G>A (p. Glu673Lys)	12	Нет	НКЗ	Описан
34	15,9	4,5	49,4	Эктопия в корень языка и подъязычную область	0,4	<i>NKX2-5</i> (NM_004387.4)	c.403G>A (p. Ala135Thr)	2	Нет	НКЗ	Описан
35	н/д	14,3	0,05	Эктопия в корень языка	0,1	<i>DUOX2</i> (NM_001363711.2)	c.4294A>G (p. Ile1432Val)	32	Нет	НКЗ	Не описан
36	60,0	5,0	47,07	Эктопия в корень языка	0,2	<i>IYD</i> (NM_203395.3)	c.281A>G (p. Tyr94Cys)	2	Нет	НКЗ	Не описан
						<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.-1A>G		Нет	НКЗ	Не описан
37	н/д	16,9	12,71	Эктопия в корень языка	0,1	<i>JAG1</i> (NM_000214.3)	c.725A>G (p. His242Arg)	5	Нет	НКЗ	Не описан
38	149,0	6,9	15,17	Эктопия в подъязычную область	0,3	<i>DUOX2</i> (NM_001363711.2)	c.3041C>T (p. Ala1014Val)	24	Нет	НКЗ	Не описан
						<i>DUOX1</i> (NM_175940.3)	c.226C>T (p. Arg76Ter)	4	Нет	НКЗ	Не описан
39	88,0	4,5	89,54	Эктопия в подъязычную область	0,3	<i>DUOX2</i> (NM_014080.4)	c.2176C>T (p.Arg726Trp)	18	Нет	НКЗ	Описан

Таблица 28 (продолжение). Характеристика пациентов с эктопией различной локализации (n=17)

N пациента	ТТГ (неонатальный скрининг), МЕ/мл	Результаты обследования в ЭНЦ				Результаты молекулярно-генетического исследования					
		Возраст на момент обследования в ЭНЦ, лет	ТТ, нг/мл (норма 3,5-77)	Локализация ЩЖ	Индекс захвата РФП (сцинтиграфия), % (норма 0,8-1,7)*	Ген (транскрипт)	Вариант (положение нуклеотидов, положение аминокислот)	Экзон	Зиготность	Клиническая значимость	Описан/ не описан
40	100,0	8,1	14,07	Эктопия в корень языка	0,2	<i>TPO</i> (NM_001206744.2)	c.2017G>A (p. Glu673Lys)	12	Нет	НКЗ	Описан
41	124,2	4,4	37,12	Эктопия в подъязычную область	н/д	<i>TG</i> (NM_003235.5)	c.2150G>A (p. Arg717Gln)	9	Нет	НКЗ	Не описан
42	118,9	0,0	75,63	Эктопия в корень языка	0,2	<i>TG</i> (NM_003235.5)	c.3647C>T (p. Pro1216Leu)	17	Нет	НКЗ	Не описан
43	144,0	5,5	11,16	Эктопия в корень языка	0,2	<i>TG</i> (NM_003235.5)	c.2962C>T (p. Arg988Cys)	11	Нет	НКЗ	Не описан
44	46,9	4,0	40,08	Эктопия в корень языка и подъязычную область	0,1	<i>DUOX2</i> (NM_001363711.2)	c.3155G>A (p.Cys1052Tyr)	24	Нет	НКЗ	Описан
45	н/д	4,8	154,1	Эктопия в предгортанную область	0,8	<i>DUOX2</i> (NM_014080.4)	c.890C>T (p.Ala297Val)	8	Нет	НКЗ	Не описан
46	181,2	6,1	25,3	Эктопия в подъязычную область	н/д	<i>GLIS3</i> (NM_001042413)	c.1191G>C (p.Gln397His)		Нет	НКЗ	Описан
47	н/д	7,4	20,53	Эктопия в корень языка	0,3	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.1298T>A (p. Val433Asp)	10	Нет	НКЗ	Не описан
48	н/д	14,3	11,07	Эктопия в корень языка	0,3	<i>DUOX2</i> (NM_001363711.2)	c.3155G>A (p. Cys1052Tyr)	24	Нет	НКЗ	Описан

Таблица 28 (продолжение). Характеристика пациентов с эктопией различной локализации (n=17)

N пациента	ТТГ (неонатальный скрининг), МЕ/мл	Результаты обследования в ЭНЦ				Результаты молекулярно-генетического исследования					
		Возраст на момент обследования в	ТТГ, нг/мл (норма 3,5-77)	Локализация ЩЖ	Индекс захвата РФП (сцинтиграфия), % (норма 0,8-1,7)*	Ген (транскрипт)	Вариант (положение нуклеотидов, положение аминокислот)	Эзон	Зиготность	Клиническая значимость	Описан/ не описан
49	103,0	8,5	78,77	Эктопия в корень языка	0,7	<i>JAG1</i> (NM_000214.3)	c.3386A>G (p. His1129Arg)	26	Нет	НКЗ	Не описан
						<i>DUOX2</i> (NM_001363711.2)	c.602dup (p.Gln202ThrfsTer99)	6	Нет	П	Описан

Для уточнения клинической значимости выявленных изменений проведено молекулярно-генетическое исследование (секвенирование по Сэнгеру) 34 членам семей. Обследование членов семьи выявило еще 23 человека с различными мутациями. Таблица 29 демонстрирует результаты обследования членов семьи. У 3 пробандов (N1, 6, 10) обследование родителей позволило подтвердить компаунд-гетерозиготность выявленных вариантов.

Подтверждено, что пациент N13 с гипоплазией ЩЖ, родившийся от близкородственного брака, унаследовал по 1 гетерозиготной мутации от каждого родителя. Патологии ЩЖ у родителей и сибсов пациента выявлено не было. Обследована родственная семья, имеющая ребенка с ВГ и гипоплазией ЩЖ, у членов семьи также не выявлено патологии ЩЖ. У двоюродной сестры пробанда с ВГ выявлен аналогичный вариант в гене *TSHR*.

Обследование матери пациента N20 с гетерозиготным вариантом в гене *TPO* подтвердило аналогичный вариант. Также в ходе проведенного обследования у матери выявлен многоузловой нетоксический зоб, по поводу которого в последующем проведена радиойодтерапия.

Интересным является то, что у пациента N17 имеется дизиготный близнец, носитель аналогичной мутации в гене *TSHR*, у которого на момент обследования уровни ТТГ и св.Т₄ были в пределах нормальных значений, объем ЩЖ — 2,3 см³, что может говорить о различной степени пенетрантности гена.

Обследование родителей пациента N30 позволило установить, что гетерозиготный вариант в гене *NKX2-5* возник *de novo*. Пороков развития сердца, ассоциированных с вариантами в данном гене, у пробанда не выявлено.

Обследование родителей пациента N31 (с ВГ и аплазией ЩЖ) выявило один гетерозиготный вариант гена *SLC5A5* у здорового отца, второй – у матери. Таким образом, вариантные замены в гене *SLC5A5* у пробанда находятся в компаунд-гетерозиготном состоянии. Согласно визуализации в геномном браузере выявленные варианты также находятся в компаунд-гетерозиготном состоянии. Известно, что мать ребёнка наблюдается по поводу многоузлового эутиреоидного

зоба, в патогенезе которого могут лежать выявленные олигогенные варианты в генах, ассоциированных с дисгормоногенезом – *TPO*, *DUOX2*, *SLC5A5*.

Полученные данные при обследовании родителей и сибсов важны для понимания патогенеза заболевания и клинической значимости идентифицированных вариантов.

Таблица 29. Результаты секвенирования по Сэнгеру членов семей пациентов с врожденным гипотиреозом, а также локализация щитовидной железы и генотип пробандов

Пробанд			Члены семьи							
Пациент, N	Локализация ЩЖ	Генотип	Член семьи	Ген (транскрипт)	Вариант (положение нуклеотидов, положение аминокислот)	Экзон	Зиготность	Клиническая значимость	ЩЖ	
1	ЩЖ в типичном месте	<i>DUOX2</i> (NM_014080.4) c.2176C>T (p.Arg726Trp) c.1040G>A (p.Arg347Lys)	Мать	<i>DUOX2</i> (NM_014080.4)	c.2176C>T (p.Arg726Trp)	18	Het	НКЗ		
			Отец	<i>DUOX2</i> (NM_014080.4)	c.1040G>A (p.Arg347Lys)	9	Het	НКЗ		
3	ЩЖ в типичном месте	<i>TPO</i> (NM_000547.5) c.2619G>A (p.Trp873Ter)	Мать	<i>TPO</i> (NM_000547.5)	c.2619G>A (p.Trp873Ter)	16	Het	П		
			Отец	Изменений не выявлено						
4, 5	ЩЖ в типичном месте	<i>TPO</i> (NM_001206744.2) c.1184_1187dup (p.Ala397ProfsTer76)	Мать	<i>TPO</i> (NM_001206744.2)	c.1184_1187dup (p.Ala397ProfsTer76)	8	Het	П	Патологии не выявлено	
				<i>SLC5A5</i> (NM_000453.3)	c.1192T>A (p.Cys398Ser)		Het	НКЗ		
			Отец	Изменений не выявлено						
			Сестра	<i>TPO</i> (NM_001206744.2)	c.1184_1187dup (p.Ala397ProfsTer76)	8	Het	П	Патологии не выявлено	
				<i>SLC5A5</i> (NM_000453.3)	c.1192T>A (p.Cys398Ser)		Het	НКЗ		
Брат	<i>SLC5A5</i> (NM_000453.3)	c.1192T>A (p.Cys398Ser)		Het	НКЗ	Патологии не выявлено				

Таблица 29 (продолжение). Результаты секвенирования по Сэнгеру членов семей пациентов с врожденным гипотиреозом, а также фенотип и генотип пробандов

Пробанд			Члены семьи						
Пациент, N	Локализация ШЖ	Генотип	Член семьи	Ген (транскрипт)	Вариант (положение нуклеотидов, положение аминокислот)	Экзон	Зиготность	Клиническая значимость	ШЖ
6	ШЖ в типичном месте	TG (NM_003235.5) c.4588C>T (p.Arg1530Ter) c.886C>T (p.Arg296Ter)	Мать	TG (NM_003235.5)	c.4588C>T (p.Arg1530Ter)	22	Нет	П	
			Отец		c.886C>T (p.Arg296Ter)	7	Нет	П	
10	ШЖ в типичном месте	TG (NM_003235.5) c.1963C>T (p.Gln655Ter) c.2976C>G (p.Tyr992Ter)	Мать	TG (NM_003235.5)	c.1963C>T (p.Gln655Ter)	9	Нет	П	
			Отец		c.2976C>G, (p.Tyr992Ter)	11	Нет	П	

Таблица 29 (продолжение). Результаты секвенирования по Сэнгеру членов семей пациентов с врожденным гипотиреозом, а также фенотип и генотип пробандов

Пробанд			Члены семьи						
Пациент, N	Локализация ШЖ	Пациент, N	Локализация ШЖ	Пациент, N	Локализация ШЖ	Пациент, N	Локализация ШЖ	Пациент, N	Локализация ШЖ
13	Гипоплазия	<i>TSHR</i> (NM_000369.5) c.141delC (p.Ser49AlafsTer9)	Мать	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.141delC (p.Ser49AlafsTer9)	1	Het	П	Патологии не выявлено
			Отец	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.141delC (p.Ser49AlafsTer9)	1	Het	П	Патологии не выявлено
			Сестра	Изменений не выявлено					
			Брат	Изменений не выявлено					
			Тетя	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.141delC (p.Ser49AlafsTer9)	1	Het	П	Патологии не выявлено
			Дядя	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.141delC (p.Ser49AlafsTer9)	1	Het	П	Патологии не выявлено
			Двоюродная сестра	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	c.141delC (p.Ser49AlafsTer9)	1	Homo	П	ВГ, гипоплазия ШЖ (0,5см3)
			Двоюродная сестра	Изменений не выявлено					
14, 15	Гипоплазия	<i>PAX8</i> (NM_003466.4) c.368C>G (p.Pro123Arg)	Мать	<i>PAX8</i> (NM_003466.4)	c.368C>G (p.Pro123Arg)	4	Het	ВП	
					c.1151G>A (p.Gly384Asp)	10	Het	НКЗ	
			Отец	Изменений не выявлено					

Таблица 29 (продолжение). Результаты секвенирования по Сэнгеру членов семей пациентов с врожденным гипотиреозом, а также фенотип и генотип пробандов

Пробанд			Члены семьи							
Пациент, N	Локализация ЩЖ	Пациент, N	Локализация ЩЖ	Пациент, N	Локализация ЩЖ	Пациент, N	Локализация ЩЖ	Пациент, N	Локализация ЩЖ	
17	Гипоплазия	<i>TSHR</i> (NM_000369.5) с.1349G>A (p.Arg450His)	Мать	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	с.1349G>A (p.Arg450His)	10	Нет	П	Патологии не выявлено	
			Отец	Изменений не выявлено						
			Брат (дизиготный близнец)	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	с.1349G>A (p.Arg450His)	10	Нет	П	Патологии не выявлено	
18	Гипоплазия	<i>TSHR</i> (NM_000369.5) с.1459G>A (p.Asp487Asn)	Мать	Изменений не выявлено						
			Отец	<i>TSHR</i> (NM_000369.5)	с.1459G>A (p.Asp487Asn)	10	Нет	НКЗ		
20	Аплазия	<i>TPO</i> (NM_000547.5) с.G2017A (p.Glu673Asn)	Мать	<i>TPO</i> (NM_000547.5)	с.G2017A (p.Glu673Asn)	12	Нет	НКЗ	Многоузловой эутиреоидный зоб (54,8 см ³)	
22	Аплазия	<i>TPO</i> (NM_001206744.2) с.208C>G (p.Pro70Ala) с.819A>G (p.Gln273=)	Мать	<i>TPO</i> (NM_000547.5)	с.208C>G (p.Pro70Ala)	4	Нет	НКЗ		
					с.819A>G (p.Gln273=)	7	Нет	НКЗ		
			Отец	Изменений не выявлено						

Таблица 29 (продолжение). Результаты секвенирования по Сэнгеру членов семей пациентов с врожденным гипотиреозом, а также фенотип и генотип пробандов

Пробанд			Члены семьи						
Пациент, N	Локализация ШЖ	Пациент, N	Локализация ШЖ	Пациент, N	Локализация ШЖ	Пациент, N	Локализация ШЖ	Пациент, N	Локализация ШЖ
30	Аплазия	NKX2-5 (NM_004387.4) c.676G>A (p. Asp226Asn)	Мать	Изменений не выявлено					
			Отец	Изменений не выявлено					
31	Аплазия	DUOX2 (NM_014080.4) c.2895_2898del (p.Phe966SerfsTer29) TPO (NM_000547.5) c.1751G>A (p.Arg584Gln) SLC5A5 (NM_000453.3) c.304G>T (p.Ala102Ser) c.1126C>T (p.Arg376Trp)	Мать	DUOX2 (NM_014080.4)	c.2895_2898del (p.Phe966SerfsTer29)	22	Het	П	Многоузловой эутиреоидный зоб
				TPO (NM_000547.5)	c.1751G>A (p.Arg584Gln)	10	Het	НК3	
				SLC5A5 (NM_000453.3)	c.304G>T (p.Ala102Ser)	1	Het	НК3	
			Отец	SLC5A5 (NM_000453.3)	c.1126C>T (p.Arg376Trp)	9	Het	НК3	Патологии не выявлено

3.9. Описание серии клинических случаев

Клинический случай 1. Эктопированная ткань щитовидной железы в корень языка у пациентки 8 лет. Состояние после хирургического лечения.

У девочки в 6,5 года (рис.20), после перенесенной ангины, выявлено объемное образование корня языка, проконсультирована оториноларингологом, установлен диагноз: гипертрофия язычной миндалины (а). Ребенок госпитализирован в хирургический стационар, диагностирована фиброма корня языка. Магнитно-резонансная томография шеи подтвердила наличие «образования в корне языка», которое затем было удалено. По данным гистологического исследования описана тиреоидная ткань. Клинических признаков гипотиреоза не было, наследственный анамнез по патологии ЩЖ не отягощен.

Через 3 нед после хирургического лечения у ребенка выявлен манифестный гипотиреоз (ТТГ — 206 мЕд/л, св.Т₄ — 5,02 пмоль/л). Назначена гормональная терапия левотироксином натрия.

В 7,5 года пациентка впервые обратилась в ЭНЦ. По данным УЗИ (б) на фоне отмены терапии в течение 2 недель выявлена остаточная тиреоидная ткань в корне языка средней эхогенности, однородой структуры, без объемных образований размерами 1,0×0,7×0,5 см и впервые обнаружена киста передней поверхности шеи слева размерами 0,4×0,3×0,2 см. Тиреосцинтиграфия подтвердила наличие остаточной тиреоидной ткани, эктопированной в корень языка, округлой формы размерами 1,4×1,2×1,5 см (в), индекс захвата РФП низкий - 0,3%. Уровень тиреоглобулина составил 93,9 нг/мл. Возобновлена гормональная терапия левотироксином натрия в дозе 2,4 мкг/кг/сут, на фоне которой тиреоидная ткань уменьшилась по данным УЗИ до 0,3×0,4×0,3 см

По данным молекулярно-генетического исследования выявлен гетерозиготный вариант неопределенной клинической значимости в гене *TPO* (NM_001206744.2) с.2017G>A (p.Glu673Lys), второй гетерозиготный вариант не идентифицирован.



Рисунок 20. Эктопированная ткань ЩЖ у пациентки 7,5 года по данным : фарингоскопии до хирургического лечения (а), УЗИ в продольной проекции (б) и сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетат в планарном режиме (в)

Представленный клинический случай демонстрирует пациента с эктопированной тканью ЩЖ, которому при своевременной установке правильного диагноза возможно было избежать необоснованного хирургического лечения.

Клинический случай 2. Эктопированная ткань щитовидной железы в корень языка у пациента 7,5 года

У мальчика в 7,0 лет появились жалобы на дискомфорт при глотании, ребенок осмотрен ЛОР-врачом, выявлено образование корня языка. Ребенок направлен к онкологу, где предположена эктопия ЩЖ в корень языка.

В 7 лет обследован в ЭНЦ: отмечались жалобы на «подкашливание», выраженный дискомфорт при глотании, ощущение инородного тела. При фарингоскопии визуализировалось образование в корне языка (рис. 21а). Ребенок осмотрен ЛОР-врачом, при проведении видеофибrolарингоскопии четко видно объемное образование (рис. 21б).

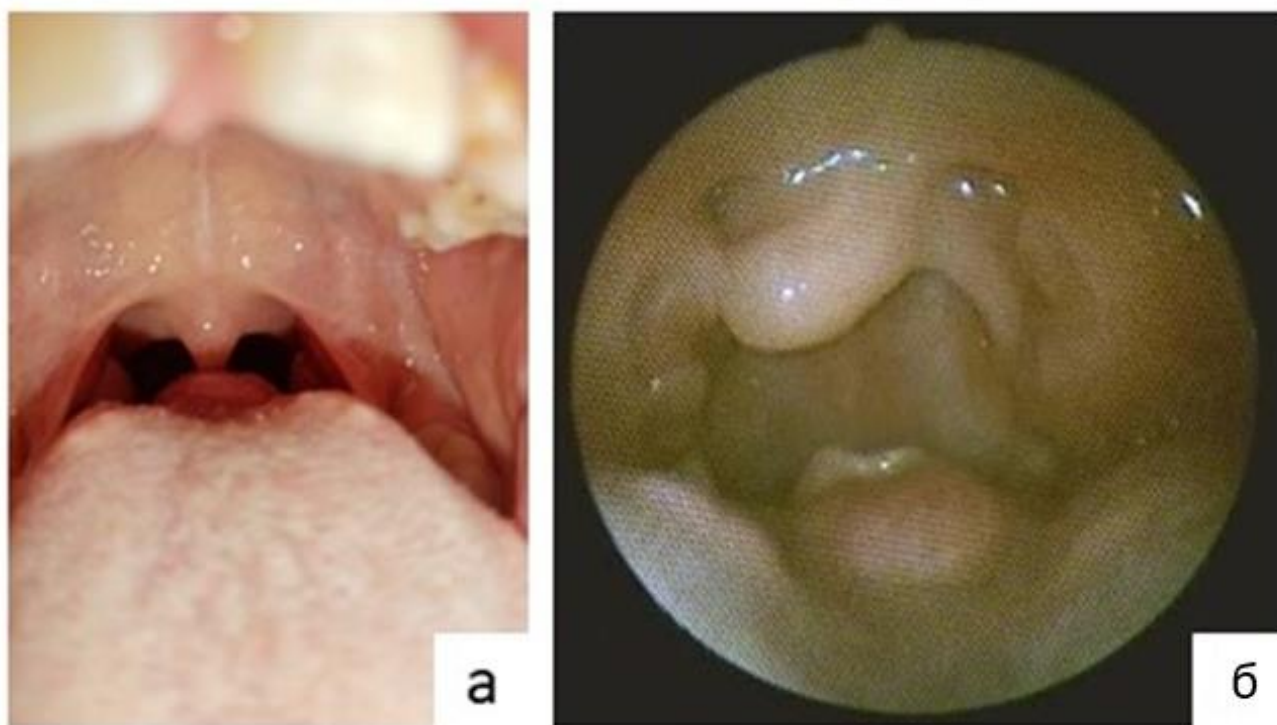


Рисунок 21. Эктопированная ткань ЩЖ у пациента 7,0 лет по данным: фарингоскопии (а) и видеофибrolарингоскопии (б)

В гормональном профиле – субклинический гипотиреоз (ТТГ 12,8 мМЕ/л, св.Т₄ 14,4 пмоль/л), повышенный уровень ТГ - 103,9 нг/мл. По данным УЗИ в типичном месте ткань ЩЖ не определялась, в проекции корня языка выявлена ткань ЩЖ размерами 1,9x1,8x1,4 см, округлой формы, с четкими контурами, пониженной эхогенности (рис. 22в). Кистозных образований не выявлено. Тиреосцинтиграфия подтвердила наличие тиреоидной ткани, эктопированной в корень языка (размеры 19x21 см) (рис. 22 г, д), индекс захвата РФП составил 1,8%. Инициирована терапия левотироксином натрия в дозе 1,9 мкг/кг/сут.

На фоне терапии за 6 мес наблюдения отмечено уменьшение ткани в размере в два раза, нивелирование жалоб, нормализация уровня ТТГ.

Проведено молекулярно-генетическое исследование, изменений не выявлено.

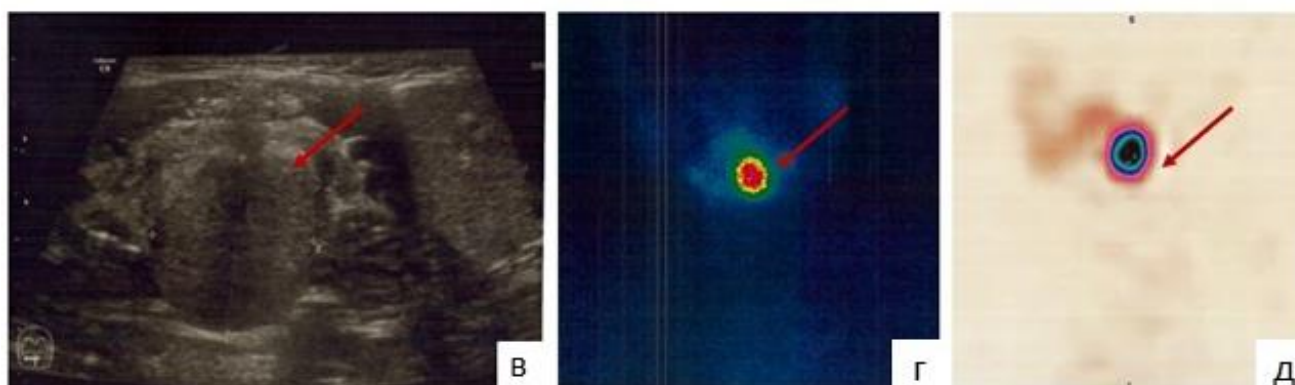


Рисунок 22. Эктопированная ткань ЩЖ у пациента 7,0 лет по данным: УЗИ в продольной проекции (в), сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетат в планарном режиме (г) и ОФЭКТ в боковой проекции (д)

Данный клинический случай демонстрирует успешное консервативное лечение левотироксином натрия с уменьшением объема эктопированной ткани на фоне терапии в 2 раза за 6 месяцев и нивелирования клинических проявлений.

Клинический случай 3. Семейный случай врожденного гипотиреоза у детей с гипоплазией щитовидной железы и мутацией гена *TSHR*, рожденных от близкородственных браков.

Пациент 7 лет (пробанд), диагноз ВГ установлен в 5 мес. Уровень ТТГ венозной крови (до начала лечения) - 28,4 мЕд/л, уровень св.Т₄ – 7,3 пмоль/л, в клинической картине -желтушность, сухость, пастозность кожи и задержка моторного развития. Обследован в возрасте 7,3 года в ЭНЦ: у ребенка имелась выраженная задержка психомоторного развития. Выявлено повышение уровня ТТГ до 8,5 мЕд/л при референсном св.Т₄ – 15,5 пмоль/л на фоне относительно высокой потребности в левотироксине натрия - 3,5 мкг/кг/сутки. Уровень ТГ на фоне терапии составил 0,9 нг/мл. Согласно данным медицинской документации за все время наблюдения прослеживается умеренно повышенный уровень ТТГ при регулярном приеме препарата. Комплексное обследование выявило наличие гипоплазированной тиреоидной ткани в типичном месте (объем - 0,1см³) по данным УЗИ - с гипозоногенной неоднородной структурой и сниженным кровотоком, наличие ткани также подтверждено магнитно-резонансной

томографией. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена гомозиготный патогенный вариант в гене *TSHR* (NM_000369.5) с.141delC (p.Ser49AlafsTer9).

При подробном сборе анамнеза выяснилось, что у родителей ребенка – троюродные брат и сестра и у пробанда есть двоюродная сестра с ВГ, после чего проведено обследование членов семьи. Родословная пациентов представлена ниже (рис.23). Известно, что отцы детей троюродные братья.

Проведение молекулярно-генетического исследования всех членов семей позволило выявить у родителей по одному гетерозиготному варианту в гене *TSHR* (NM_000369.5) с.141delC (p.Ser49AlafsTer9), а у сестры с ВГ – гомозиготную мутацию аналогичную пробанду. Учитывая выявленные изменения, обследованы родители и сестра пробанда.

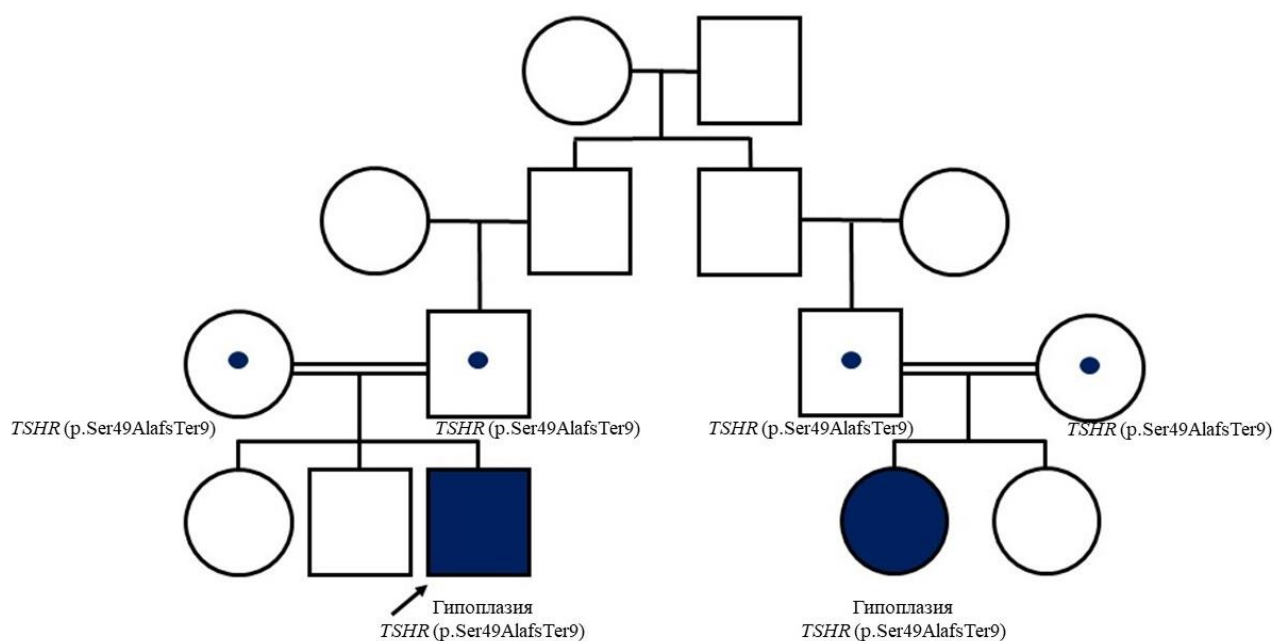


Рисунок 23. Родословная пациента с гомозиготным вариантом в гене *TSHR*

Двоюродная сестра пробанда (7 лет) наблюдается с ВГ с 1 мес жизни, диагноз установлен по результатам неонатального скрининга – ТТГ 96,8 МЕ/л, при подтверждающей диагностике – ТТГ 317,3 МЕ/л. Известно, что родилась в срок с нормальными массо-ростовыми показателями, в неонатальном периоде отмечалась

затяжная желтуха. По данным УЗИ ЩЖ в ЭНЦ признаки гипоплазии ЩЖ – объем 0,5 см³. На фоне терапии левотироксином натрия в дозе 3,5 мкг/кг/сут гипотиреоз скомпенсирован, при анализе медицинской документации периодически выявляются повышенные уровни ТТГ. Развитие ребенка соответствует возрасту. У родителей нарушения функции ЩЖ, изменений объема и структуры не выявлено.

Таким образом, в данной семье прослеживается аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания. Сочетание ВГ с гипоплазией ЩЖ и повышенным уровнем ТТГ на фоне терапии может служить критерием отбора пациентов для проведения молекулярно-генетического исследования на дефект гена *TSHR*.

Клинический случай 4. Семейный случай врожденного гипотиреоза у пациентов с зобом и мутацией гена *TPO*

Пациентка 13 лет, диагноз ВГ установлен по результатам неонатального скрининга (ТТГ составил 200 МЕ/мл). УЗИ и сцинтиграфия подтвердили наличие ЩЖ в типичном месте с усиленным кровотоком и повышенным поглощением РФП - 3,3% (0,8-1,7) (рис. 24а-д). Уровень ТГ значительно повышен - 445 нг/мл (референсные значения 1,4-78,0).

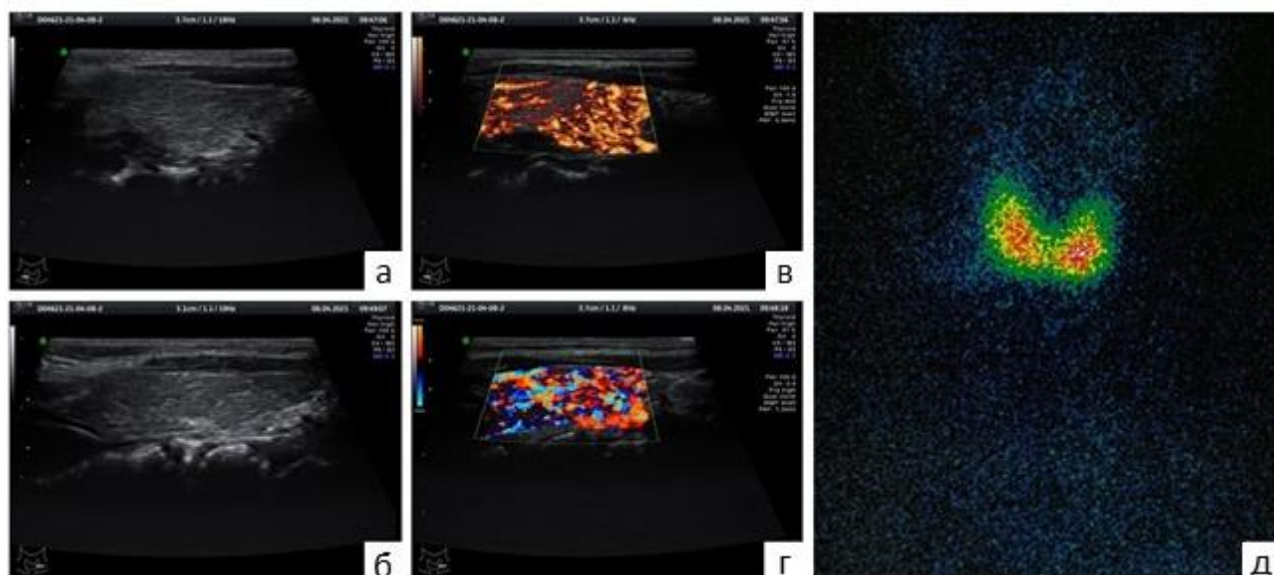


Рисунок 24. Щитовидная железа в типичном месте у пациентки 13 лет по данным: УЗИ в продольной проекции (а, б), УЗИ с применением ЭДК (в), УЗИ с применением ЦДК (г) и сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетат в планарном режиме (д)

У пробанда имеется 3 сибса. Брат 8 лет с ВГ (ТТГ по данным неонатального скрининга 180 МЕ/мл). Результаты обследования аналогичны результатам пробанда: типично расположенная ЩЖ с усиленным кровотоком, повышенным поглощением РФП - 3,9% и значительным повышением уровня ТГ до 273,4 нг/мл. Сестра 10 лет и брат 3 лет без патологии ЩЖ.

Пациентам, родителям и сибсам проведено молекулярно-генетическое исследование. У пробанда, матери, брата с ВГ и здоровой сестры в гене *TPO* (NM 001206744.2) выявлен гетерозиготный патогенный вариант с.1188_1187dup (p.Ala397ProfsTer76). Также у матери, здоровой сестры и здорового брата обнаружен гетерозиготный вариант гена *SLC5A5* (NM 000453.3) с.1192Т>А (p.Cys398Ser) неизвестной клинической значимости. У отца не было выявлено ни одного из этих вариантов. Родословная данной семьи представлена ниже (рис. 25).

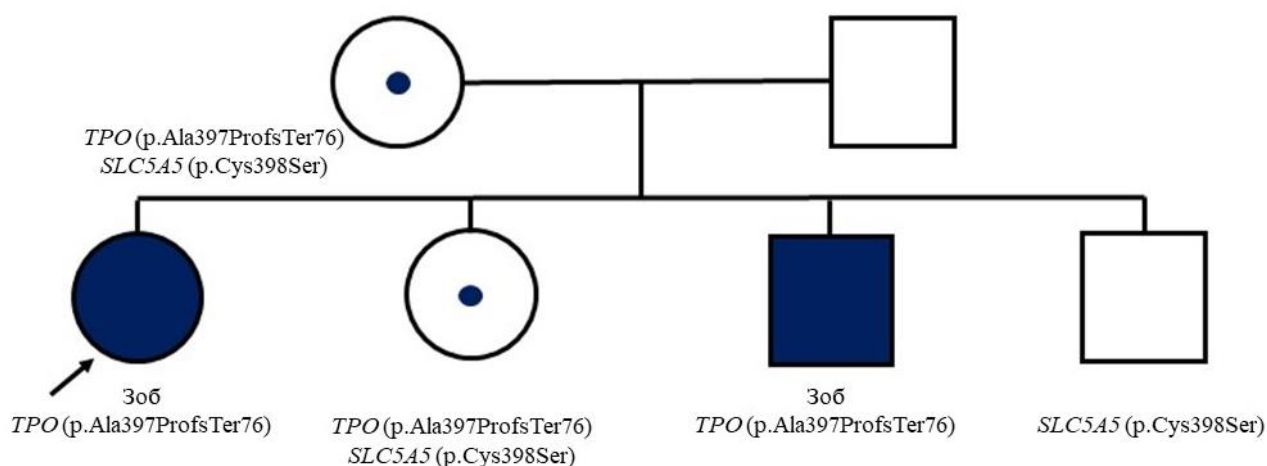


Рисунок 25. Родословная пробанда

Таким образом, патогенный вариант в гене *TPO* может играть основную роль в этиологии ВГ у пациентов с ВГ в данной семье. Учитывая ограничение метода, нельзя исключить наличие второго варианта в гене *TPO*, локализованного в интроне у детей с ВГ.

Клинический случай 5. Пациент с зобом и мутацией гена TG

Пробанд 4,5 года от первой физиологически протекавшей беременности, срочных, самостоятельных родов. Родился с нормальными массо-ростовыми

показателями. По результатам неонатального скрининга выявлен ВГ (ТТГ 54,6 МЕ/мл, ТТГ венозной крови на 13 сутки жизни - 82,3 МЕ/мл). Терапию левотироксином натрия получает с 2 недель жизни в стартовой дозе 8,5 мкг/кг/сут. Развитие согласно возрасту.

Ребенок в 4,2 года обследован в ЭНЦ на фоне отмены терапии в течение 2 недель с целью подготовки к тиреосцинтиграфии: ТТГ 100 мМЕ/л, св.Т₄ 5,2 пмоль/л, св.Т₃ -3,4 пмоль/л, тиреоглобулин 0,04 нг/мл. Обращает на себя внимание, что на фоне отмены терапии отмечено увеличение объема щитовидной железы в 2 раза (с 4,5 см³ до 8,9 см³) со значительным усилением кровотока, узловых образований выявлено не было. При проведении тиреосцинтиграфии наблюдались признаки повышенного захвата РФП – 1,1%, диффузного характера в обеих долях щитовидной железы (рис.26 а-в).

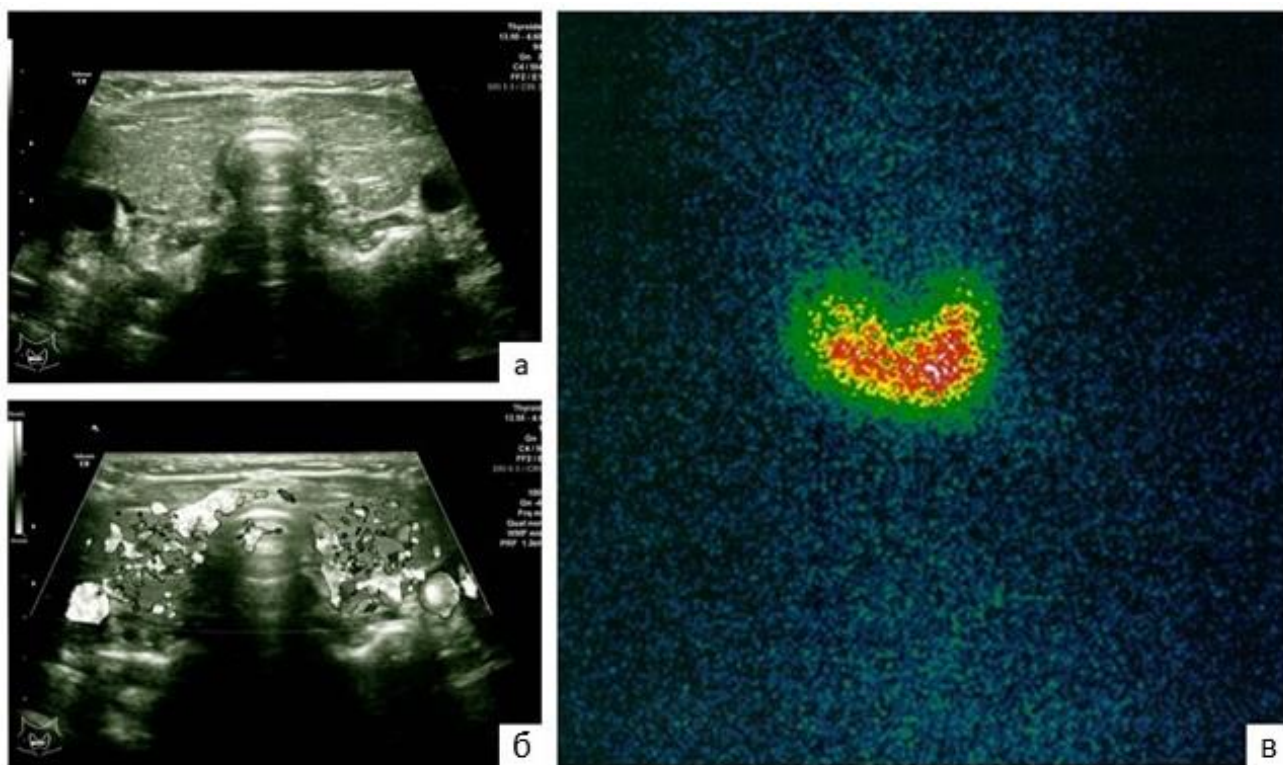


Рисунок 26. Щитовидная железа в типичном месте у пациента 4 лет по данным: УЗИ в продольной проекции (а), УЗИ с применением ЭДК (б) и скintiграфии с ^{99m}Tc-пертехнетат в планарном режиме (в)

Молекулярно-генетическое исследование выявило в гене *TG* (NM 003235.5) 2 патогенных гетерозиготных варианта с.886C>T (p.Arg296Ter) и с.4588C>T

(p.Arg1530Ter). Потребность в левотироксине натрия на момент обследования составила 2,6 мкг/кг/сут.

Секвенирование фрагмента ДНК отца выявило гетерозиготный вариант с.886C>T (p.Arg296Ter) в 7 экзоне в гене *TG* (NM 003235.5). При проведении молекулярно-генетического исследования аналогичного участка у матери в гене *TG* выявлен гетерозиготный вариант в 22 экзоне с.4588C>T (p.Arg1530Ter). У родителей заболеваний ЩЖ нет.

Представленный клинический случай демонстрирует пациента с подтвержденной компаундной-гетерозиготной мутацией гена *TG*, унаследовавшего мутации от обоих родителей. Прослеживается аутосомно-рецессивный путь наследования заболевания. Сочетание ВГ с зобом и низким уровнем тиреоглобулина может служить критерием отбора пациентов для проведения молекулярно-генетического исследования на дефект гена *TG*.

Клинический случай 6. Семейный случай патологии щитовидной железы у ребенка с аплазией и мутацией гена *TPO* и многоузловым эутиреоидным зобом у матери.

Девочка 5 лет, диагноз ВГ установлен по результатам скрининга (ТТГ 256,5 МЕ/мл, ТТГ (ретест) - 403,2 МЕ/мл, ТТГ венозной крови - 751,9 мЕд/л). С 9-го дня жизни начата заместительная терапия левотироксином натрия. В возрасте 5 лет проведена комплексная анатомо-функциональная визуализация тиреоидной ткани - установлена аплазия ЩЖ (рис.27а-в), по данным УЗИ выявлена брахиогенная киста справа 0,5х0,5х0,4 см. Молекулярно-генетическое исследование выявило в гене *TPO* (NM 000547.5) в 12 экзоне замену одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.2017G>A, приводящую к замене глутаминовой аминокислоты на лизин (p.Glu673Asn).

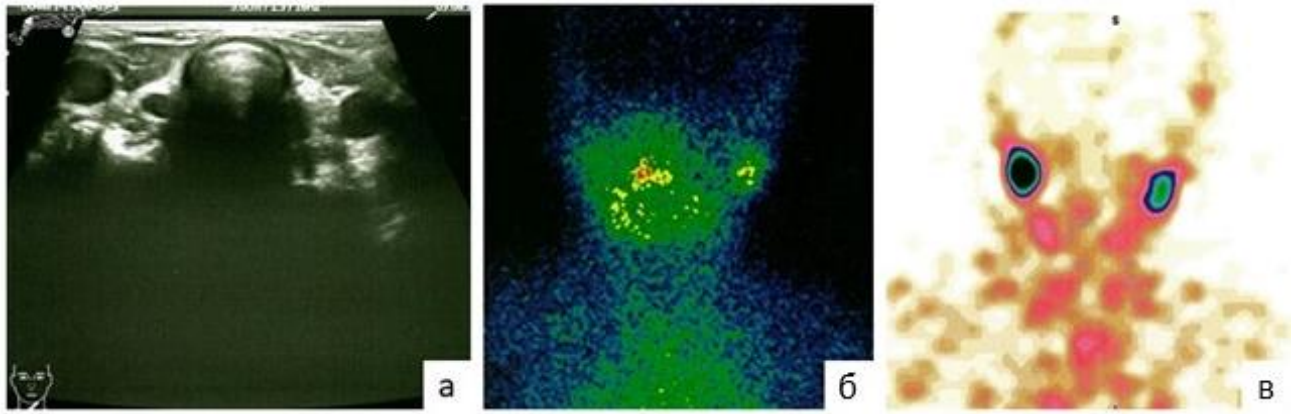


Рисунок 27. Аплазия ЩЖ у пациента 5,0 лет по данным: УЗИ в продольной проекции (а), сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетат в планарном режиме (б) и ОФЭКТ в прямой проекции (в)

Секвенирование 12-го экзона ДНК матери выявило аналогичный вариант в гетерозиготном состоянии. Обследование матери выявило многоузловой эутиреоидный зоб, объем ЩЖ $54,8 \text{ см}^3$, по данным тиреосцинтиграфии значительное повышение захвата РФП диффузно-неоднородного характера до 10% (рис. 28), имел место, повышенный уровень сывороточного тиреоглобулина - $122,3 \text{ нг/мл}$ (3,5-77). Полученные данные свидетельствовали в пользу парциального дефекта органификации йода.

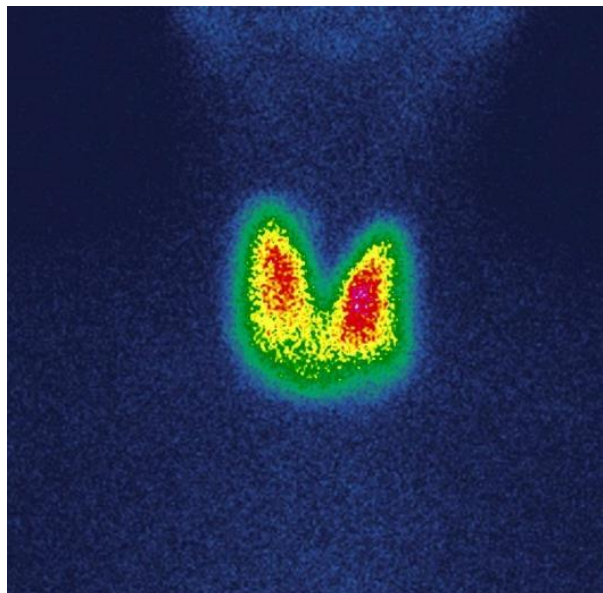


Рисунок 28. Щитовидная железа матери по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетат в планарном режиме

Из анамнеза известно, что у прабабушки, бабушки и тети по материнской линии также имеется многоузловой зоб, что позволяет предположить наличие аналогичной мутации.

Таким образом, в одной семье у пробанда и матери выявлен один гетерозиготный вариант в гене *TPO* с неясной клинической значимостью. Нельзя исключить наличие второго не выявленного варианта, который мог бы объяснять причину заболевания на генетическом уровне.

Клинический случай 7. Пациентка с двойной эктопией щитовидной железы.

Девочка 7 лет, родилась в срок с нормальными антропометрическими показателями. Согласно анамнестическим данным повышения ТТГ по данным неонатального скрининга не было. Клинических признаков, характерных для ВГ не отмечено, развитие ребенка по возрасту. Впервые обследована по поводу объемного образования в области шеи в 7 лет (рис. 29а), при фарингоскопии визуализировалось объемное образование в корне языка (рис. 29б).

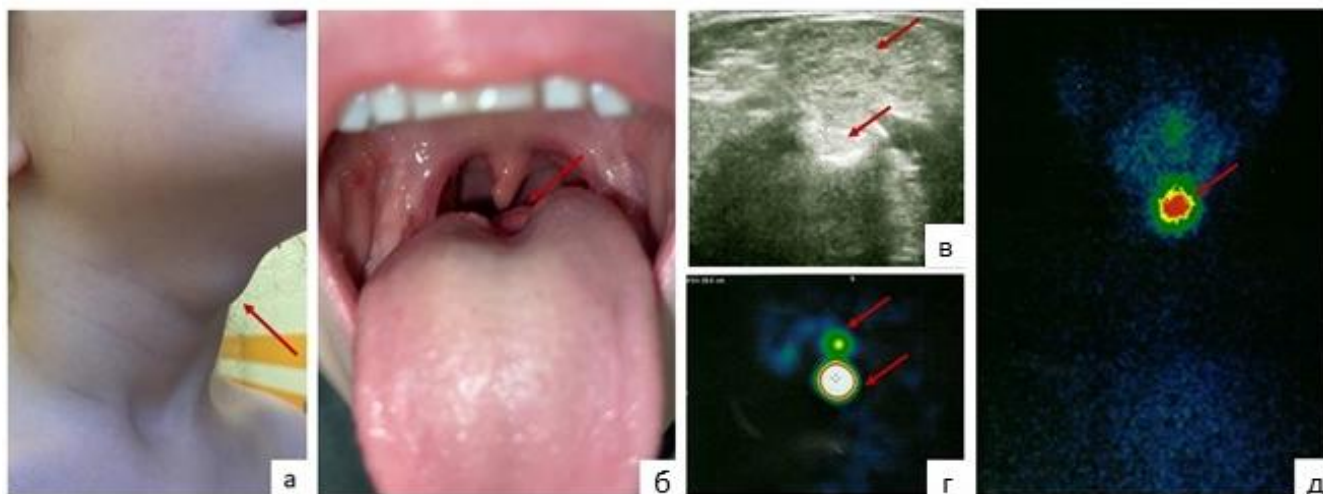


Рисунок 29. Эктопированная ткань ЩЖ у пациентки 7,0 лет по данным : осмотра (а) и фарингоскопии (б), УЗИ в продольной проекции (в), сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетат в планарном режиме (г) и ОФЭКТ (д)

По данным УЗИ (рис. 29в) выявлена двойная эктопия тиреоидной ткани: в подъязычной области по срединной линии (2,2x2,0x1,8 см, с четкими контурами, средней эхогенности, с множественными мелкими анэхогенными зонами с умеренной васкуляризацией при ЦДК) и в корне языка (1,1x0,9x0,6 см, с четкими

контурами, средней эхогенности, гетерогенной структуры с невыраженной васкуляризацией при ЦДК). Также выявлена брахиогенная киста шеи слева (диаметр до 0,5 см). Результаты подтверждены тиреосцинтиграфией - выявлены признаки функционирующей тиреоидной ткани (индекс захвата технеция 1,8%). В планарном режиме (рис. 30e) в проекции верхней трети шеи по срединной линии визуализируется фокус накопления РФП 2,0x2,2 см; в режиме ОФЭКТ (рис.30d) – два участка накопления: первый более интенсивный в проекции подъязычной кости (2,2x2,5x2,5см), второй (менее интенсивный) – в проекции корня языка 1,5x1,7 см.

В гормональном профиле имел место субклинический гипотиреоз (ТТГ 7,9-12,7 мМЕ/л), уровень ТГ- 188,1 нг/мл (3,5-77), антитела к ТПО и ТГ отрицательные. Назначена терапия левотироксином натрия в дозе 1,5 мкг/кг/сут, на фоне которой достигнут эутиреоз. За 6 мес наблюдения образования уменьшились в 2 раза.

По данным молекулярно-генетического исследования изменений не выявлено.

Данный случай интересен тем, что двойная эктопия ЩЖ — достаточно редкая форма эктопии щитовидной железы, которая длительное время может оставаться не диагностированной и выявляться в более старшем возрасте.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Врожденный гипотиреоз это врожденное заболевание ЩЖ у детей с частотой 1 случай на 2000-4000 новорожденных [1,4]. Известно, что поздняя диагностика заболевания и несвоевременное лечение приводят к необратимой умственной отсталости, а лечение в неадекватно низких дозах может привести к когнитивному дефициту в старшем возрасте [1, 28].

При анализе клинических проявлений более половины детей в неонатальном периоде не имели симптомов ВГ, что согласуется с данными литературы. Клинические проявления заболевания в первые недели жизни неспецифичны и встречаются редко [28]. У 42,6% детей имелась затянувшаяся желтуха. Запоры, макроглоссия, отечность лица и пупочная грыжа отмечались менее чем у 10% детей.

Изучение этиологии ВГ является актуальной проблемой детской эндокринологии. В проведенном исследовании, по результатам комплексного обследования, у 90,7% пациентов с ВГ (у 117 пациентов из 129) имелась дисгенезия ЩЖ. Частота дисгенезии в нашем исследовании выше по сравнению с общепринятой. Смещенность выборки в сторону дисгенезии объясняется тем, что дети с ЩЖ в типичном месте (нормального или увеличенного размера) направлялись на исследование в редких случаях. В структуре дисгенезии ЩЖ по нашим данным превалировала эктопия — 59%, аплазия встречалась у 32,5% детей, у 7,7% имелась гипоплазия и у 1 ребенка — гемиагенезия ЩЖ.

В 2004 г в РФ опубликовано исследование Шворы Н.М. [141], где изучена структура ВГ на московской выборке детей. По данным автора эктопия у детей с ВГ составляет 76%, аплазия – 15%, гипоплазия – 9%. В 2007 г Суминой М.Г. и соавт. [142] опубликованы результаты обследования 28 детей с ВГ, где доля эктопии среди всех пациентов составила 68%. В зарубежных исследованиях в структуре ВГ также преобладает эктопия (40–60%) [84, 86, 118, 143, 144]. На долю аплазии согласно

литературе [86] приходится 15–30% случаев, на гипоплазию — порядка 5% [86,118, 145]. Наши данные согласуются с зарубежными.

Эктопированная ткань ЩЖ у 9 пациентов была диагностирована после 3 лет, преимущественно в состоянии субклинического гипотиреоза. Наши данные подтверждаются сведениями зарубежных авторов: при эктопии ЩЖ описана различная функциональная активность тиреоидной ткани - от эутиреоза до манифестного гипотиреоза [51, 52, 146]. Клинические проявления при диагностике у наших пациентов также варьировали: от бессимптомного течения до ощущения инородного тела и дискомфорта при глотании. Известно, что выраженность симптомов зависит от объема эктопированной ткани и ее локализации [55-57, 147]. Остальным 60 детям с эктопией ЩЖ диагноз врожденный гипотиреоз был установлен по результатам неонатального скрининга. Клинических проявлений, характерных для объемного образования у данных детей не отмечалось. Бессимптомное течение связано с небольшим объемом эктопированной ткани на фоне приема левотироксина натрия. В структуре эктопии у наших пациентов превалировала локализация ЩЖ в корне языка, что также согласуется с мировыми данными [8, 21, 37, 39, 148].

На сегодняшний день нет общепринятых норм для оценки нижней границы объема ЩЖ, что открывает перспективы для дальнейшего изучения. Следует отметить, что определение объема ЩЖ, равно как и определение локализации во многом зависит от оборудования и оператора и во многом является субъективным. В 1998 г группой отечественных авторов запатентован способ диагностики зоба и гипоплазии ЩЖ у детей (Пыков М.И. и соавт., патент РФ №2116752), где тиреоидный объем предлагается сравнивать со значением индивидуальной нормы, вычисленной по антропометрическим показателям, что ввиду ограниченности времени исследования не получило широкого применения в рутинной практике. Гипоплазия нами была расценена при объеме менее 1 мл, в том числе для новорожденных. Также нами учитывались данные, полученные при комплексном обследовании детей. Пациенты с отсутствием увеличения объема ЩЖ на фоне отмены терапии и изменений в генах, ассоциированных с дисгормоногенезом,

отнесены к гипоплазии. Дети с наличием мутаций в этих генах и/или увеличением объема ЩЖ на фоне отмены терапии расценены, как ЩЖ в типичном месте нормального объема или зоб.

У 40 % детей в проекции пустого ложа ЩЖ выявлены кисты, причем все дети были с дисгенезией ЩЖ – аплазией и эктопией, что согласуется с литературными данными [84, 87, 88]. Кисты были как одиночными, так и множественными, располагались ближе к средней линии. Согласно литературным данным, как причина врожденных кист рассматривается результат сохранения ультимобранхиальных тел или щитовидно-язычного протока [36]. На пути миграции срединного зачатка ЩЖ кисты больше нигде не выявлялись.

Анализ данных диагностической информативности методов комплексной визуализации тиреоидной ткани показал, что чувствительность сцинтиграфии и ОФЭКТ достигает 100%, как для диагностики аплазии, так и для эктопии. Таким образом, УЗИ не может быть единственным методом диагностики дисгенезии ЩЖ. Lucas-Herald A и соавт. [86] в 2014 г опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором проведена оценка диагностической и прогностической ценности УЗИ и радиоизотопного сканирования ЩЖ у новорожденных. Полученные данные также подтверждают низкую диагностическую ценность УЗИ для выявления эктопии ЩЖ и подтверждают необходимость проведения тиреосцинтиграфии.

Для достоверности результата сцинтиграфию рекомендовано проводить до начала терапии или в первые дни после инициации. В ретроспективном исследовании [86] показано, что ЩЖ может не выявляться по данным радиоизотопного сканирования в случае проведения более чем через 10 дней от начала терапии. Другими причинами, объясняющими возможное отсутствие захвата РФП могут быть изменения генов *TSHR* или *PAX8*, а также дефект гена *NIS*, который встречается крайне редко [149]. Это подчеркивает важность проведения УЗИ.

На сегодня проведение сцинтиграфии в РФ не является обязательным. На первый взгляд кажется, что различие между аплазией и эктопией ЩЖ представляет

лишь научный интерес, поскольку оба варианта входят в структуру дисгенезии ЩЖ и никак не влияет на тактику лечения. Однако важно подчеркнуть, что стартовая доза левотироксина натрия при аплазии, должна быть выше [150], имеются данные, что это может профилактировать когнитивный дефицит в будущем [1, 28]. Подтверждение аплазии ЩЖ позволит повысить приверженность родителей, а в последующем и ребенка к регулярной заместительной терапии [151], что также важно для интеллектуального развития. Выявление эктопированной тиреоидной ткани позволит персонифицировать алгоритм наблюдения за пациентом и избежать необоснованного хирургического удаления тиреоидной ткани, которое может быть расценено врачами других специальностей, как новообразование.

Известно, что дополнительным маркером наличия тиреоидной ткани является ТГ. Комплексное обследование новорожденных демонстрирует, что исходные значения ТТГ, св.Т₄ и ТГ обычно не позволяет достоверно определить этиологию ВГ у отдельных пациентов, так как результаты исследуемых показателей пересекаются [86]. Однако значимо повышенные значения ТГ чаще свидетельствовали о дисгормоногенезе ЩЖ, в то время как неопределяемые уровни могут позволить предположить не только аплазию или мутацию гена ТГ.

Для проведения статистического анализа в качестве отрезной точки уровня ТГ для аплазии первоначально была применена менее 1 нг/мл, основанная на диагностике остаточной тиреоидной ткани при раке ЩЖ [140]. В связи с невысокими показателями методов диагностической информативности (чувствительности и ПЦПР) определена новая отрезная точка для ТГ 8,92 нг/мл для улучшения диагностики аплазии. Выше данной отрезной точки уровень ТГ имели 7 пациентов, их значения варьировали от 14,29 до 42,33 нг/мл. Это может быть связано с ограничением нашей работы - проведение сцинтиграфии с захватом шеи и верхнего средостения, что не позволяет визуализировать крайне редкие варианты эктопий. Нельзя исключить, что определяемый уровень ТГ при верифицированном диагнозе «аплазия», может быть обусловлен наличием недиагностированной эктопии или «кажущейся аплазии». Этот термин применяется при отсутствии

функциональной активности тиреоидной ткани по результатам радиоизотопного исследования и выявлении ЩЖ, уменьшенной в размере, по данным УЗИ в сочетании с определяемым уровнем ТГ.

У пациентов с ЩЖ в типичном месте знание уровня ТГ и индекса захвата РФП позволяет предположить наличие определенного генетического дефекта. Низкий индекс захвата РФП свидетельствует в пользу низкой функциональной активности, имеющейся тиреоидной ткани и также может помочь при выборе дозы левотироксина натрия.

Корреляционный анализ уровня ТТГ по данным неонатального скрининга и ТГ продемонстрировал слабую отрицательную корреляцию анализируемых показателей. Это свидетельствует о том, что клиническое значение в каждом отдельном случае может быть сомнительно.

В данной работе представлены клинические случаи пациентов, демонстрирующие варианты диагностики эктопированной тиреоидной ткани у детей в более позднем возрасте и подтверждают литературные данные о поздней диагностике эктопии ЩЖ [22].

Макрецкой Н.А. и соавт. [18] была разработана панель праймеров, включающая 12 генов-кандидатов, ответственных за развитие ВГ (*TPO, SLC5A5, SLC26A4, TG, PAX8, DUOX2, DUOXA2, NKX2-1, NKX2-5, TSHR, IYD, FOXE1*). Автор показал, что для генетической диагностики наследственных форм ВГ целесообразно использовать NGS с одновременным исследованием нескольких генов-кандидатов. Определена частота встречаемости моногенных форм ВГ, которая составила 38%. В последние годы идентифицируются новые генетические причины ВГ [1,2, 14, 16, 17, 19, 26], в связи с чем необходим поиск новых генов-кандидатов в российской популяции.

В нашей работе детям с ВГ выполнено полноэкзомное секвенирование, которое было проведено пациентам с хорошо охарактеризованным «тиреоидным фенотипом», подтвержденным сцинтиграфией ЩЖ с использованием технеция.

Полноэкзомное секвенирование выявило различные изменения выявлены 38,3% случаев, что согласуется с результатами ранее проведенного обследования в

нашей стране [103]. В генах, ответственных за закладку и миграцию ЩЖ – у 26,6% детей; в генах ответственных за биосинтез тиреоидных гормонов – у 61,2%, дигенные и олигогенные варианты – у 12,2%. Соответствие генотипа локализации ЩЖ установлено у 38,8% детей от общего числа выявленных изменений (19 из 49 детей) и 14,1% (19 из 128 детей) от всех обследованных. При гипоплазии соответствие генотипа морфологии ЩЖ установлено у 100% детей (7/7), при зобе – у 58,3% (7/12), при эктопии – у 17,6% (3/17) и при аплазии – у 15,4% (2/13)). У 24,2% детей с различным «тиреоидным фенотипом» выявлены по 1 гетерозиготному варианту в генах дисгормоногенеза, несмотря на АР тип наследования. Большинство их них как по данным литературы [19], так и по результатам настоящего исследования, было унаследовано от здоровых родителей. Полученные данные позволяют предположить, что выявленные варианты играют предрасполагающую роль в развитии ВГ. Выявленные изменения также могут объясняться ограничением метода NGS и второй вариант не найден.

Особый интерес представляет выявление моногенных и олигогенных изменений в генах, традиционно ассоциированных с дисгормоногенезом, у детей с дисгенезией ЩЖ и наоборот. Kizys и соавт. [26] сообщили о мутациях в гене *DUOX2* у пациентов с эктопией ЩЖ. Авторы демонстрируют возможное участие гена *DUOX2* в процессе миграции ЩЖ, что может быть обусловлено его экспрессией на 7 неделе внутриутробного развития [26]. Известно, что ген *DUOX2* кодирует фермент, который катализирует выработку H_2O_2 в ЩЖ [152]. В исследовании Szinnai G и соавт. [67] показали, что ген *DUOX2* наряду с *NKX2-1*, *FOXE1*, *PAX8*, *TSHR* экспрессируется на 7 неделе беременности, что совпадает с процессом миграции зачатка ЩЖ у человека. Вероятно, помимо участия в гормоногенезе, ген *DUOX2* может обеспечивать H_2O_2 для миграции клеток-предшественников ЩЖ. Если допустить, что эктопия ЩЖ при ВГ может объясняться изменением H_2O_2 , опосредованной геном *DUOX2*, отсутствие влияния мутаций на выработку H_2O_2 на активность *DUOX2* и, следовательно, на активность ТРО, позволяет предположить, что N-концевой домен может играть дополнительную роль в развитии ЩЖ посредством взаимодействия с другими белками. Мутации гена *TPO*, описанного у

пациентов с ЩЖ зобом, также были идентифицированы при гипоплазии [131]. На основании литературных данных [26] выявленные изменения могут объяснять причину на генетическом уровне.

Выявление генов, ассоциированных у пациентов с дисгормоногенезом у пациентов с дисгенезией ЩЖ, а также обнаружение олигогенных может объяснять спорадическое возникновение ВГ [153]. Группа китайских ученых [17] в 2021 году опубликовала исследование по скринингу мутаций (исследование панели, NGS) в генах-кандидатах, связанных с дисгенезией ЩЖ при ВГ, где на основании полученных результатов также поддержали гипотезу об олигогенном происхождении заболевания. В исследовании представлены пробанды с дигенными вариантами: у одного ребенка с ВГ и эктопированной ЩЖ выявлены изменения в генах *TG* и *JAG1*, у другого с ЩЖ в типичном месте - в *PAX8* и *GLIS3* [153]. Abe et al. в 2018 году [154] представили описание пациентки с гипоплазией ЩЖ и дигенным вариантом (моноаллельный вариант в гене *TSHR* p.R450H и *DUOX2* p.V779M), а в 2019 г Sasivari и соавт. [155] представлен случай пациента с морфологически неизменной ЩЖ и гетерозиготными вариантами в генах *DUOX2* и *TSHR*. В 2021 г. группа французских учёных [156] методом NGS провела обследование 65 новорожденных детей с дисгормоногенезом ЩЖ, где в 56,9% случаев наблюдались изменения одного или нескольких генов, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов. Исследование [157] показало, что совпадение вариантов в генах, ассоциированных дисгормоногенеза и дисгенезией ЩЖ может быть обнаружено как у пациентов с дисгормоногенезом, так и у пациентов с дисгенезией. Более того, дигенные и олигогенные варианты в генах, связанных с дисгенезией ЩЖ, могут выявляться у пациентов с морфологически неизменной ЩЖ или зобом. Авторы пришли к выводу, что различные варианты с потерей функции в генах, ассоциированных с дисгормоногенезом (а именно *TG* и *TPO*) могут приводить к дисгенезии ЩЖ, а у пациентов с дисгенезией ЩЖ и различными вариантами в генах, связанных с развитием ЩЖ (*TSHR*, *GLIS3*, *BOREALIN*, *NTN1*, *JAG1* и *TUBB1*), может развиваться ВГ с зобом, что предполагает значительную фенотипическую вариабельность ВГ.

Еще один интересный аспект молекулярно-генетической основы ВГ – изменения гена *TSHR* у пациентов с гипоплазией ЩЖ и относительно невысоким уровнем ТТГ по данным неонатального скрининга. Известно, что резистентность к гену *TSHR* варьирует от субклинического до тяжелого гипотиреоза. При частичной резистентности к ТТГ в ряде исследований было показано, что наличие повышенного уровня ТТГ может быть достаточным для адекватной выработки гормонов ЩЖ [158, 159] и не всегда требует назначения заместительной терапии у детей [158, 160, 161]. В данном исследовании у всех пациентов с ВГ и мутациями гена *TSHR* имелась гипоплазия ЩЖ, все дети получали терапию левотироксином натрия. Несоответствие клинических проявлений было обнаружено у пары сиблингов: у пациента N17 с ВГ и гипоплазией ЩЖ имеется дизиготный близнец, носитель аналогичной мутации в гене *TSHR*, у которого на момент обследования был эутиреоз на фоне нормального объема ЩЖ. В случае мутации гена *TSHR* с частичной резистентностью к ТТГ (субклинический гипотиреоз) назначение терапии на сегодняшний день остается дискуссионным. Имеются данные, что повышенного уровня ТТГ достаточно для поддержания нормальной концентрации тиреоидных гормонов, а значит можно предположить отсутствие нарушения со стороны нервно-психического и физического развития детей [161]. Таким образом, определение генетической основы у детей с умеренным повышением ТТГ по данным скрининга и гипоплазией ЩЖ может помочь в постановке диагноза и персонализировать тактику наблюдения и лечения.

Изучение структуры и функции генов важно для лучшего понимания патогенеза заболевания, а данные о типе наследования и варианте мутации могут помочь в своевременной диагностике нарушений функции ЩЖ у членов семьи. Сочетание молекулярно-диагностического обследования и комплексного метода топической диагностики позволяет с высокой долей вероятности установить этиологию ВГ, диагностировать редкие варианты заболевания, обнаружить эктопически расположенную ткань ЩЖ и оценить функциональную активность тиреоидной ткани при ее наличии.

Полученные данные открывают перспективны для изучения генетической основы ВГ, помогают дифференцировать транзиторный ВГ от перманентного, определиться со стартовой дозой препарата и персонализировать план наблюдения за детьми с врожденным гипотиреозом. Полученные нами результаты подразумевают, что лежащие в основе ВГ дигенные или олигогенные механизмы также могут приводить к развитию заболевания при участии других факторов, таких как пенетрантность, эпигенетические механизмы и факторы окружающей среды. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения сложных корреляций генотип- «тиреоидный фенотип». Полногеномное секвенирование и изучение эпигенетических механизмов на больших когортах могли бы позволить лучше понять основу заболевания. Также для лучшего понимания молекулярно-генетической основы ВГ необходимы функциональные исследования новых вариантов для оценки их вклада в развитие ВГ, а для уточнения происхождения выявленных изменений - обследование родителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование подтверждает, что клинические проявления ВГ в неонатальном периоде неспецифичны и выявляются у небольшого числа пациентов, что подчеркивает важность проведения неонатального скрининга. Для установления топического диагноза у детей с ВГ наиболее информативно проведение радиоизотопного исследования. Оптимальным является сочетание двух методов визуализации – ультразвукового и радиоизотопного, поскольку методы дополняют друг друга. Знание этиологии ВГ носит не только научный интерес, но и помогают определиться со стартовой дозой препарата, что важно для профилактики когнитивного дефицита, в ряде случаев дифференцировать транзиторную форму заболевания от перманентной, определить показания к проведению молекулярно-генетического обследования и персонализировать план наблюдения за детьми ВГ. В случае аплазии ЩЖ проведение сцинтиграфии позволяет повысить приверженность пациента, выбрать оптимальную стартовую дозу препарата и избавить пациента от последующих проведенных УЗИ, что в свою очередь является экономически выгодным. В перспективе результаты молекулярно-генетического исследования возможно применять для проведения семейного генетического консультирования, а также создания молекулярно-генетического регистра для применения генотерапии в будущем.

Таким образом, топический диагноз, установленный на основании радиоизотопной визуализации, с большей вероятностью позволит установить соответствие генотипа и «тиреоидного фенотипа» у детей с ВГ и персонализировать наблюдение и лечение.

ВЫВОДЫ

1. Морфологическую основу врожденного гипотиреоза в 90,7% случаев составляет дисгенезия щитовидной железы, в 9,3% - дисгормоногенез. В структуре дисгенезии эктопия выявлена в 59% случаев, аплазия – в 32,5%, гипоплазия – в 7,7%, гемиагенезия – в 0,8% случаев.
2. Для диагностики эктопии ЩЖ ультразвуковое исследование имеет низкую чувствительность (68%), только проведение радиоизотопного исследования позволяет установить локализацию эктопированной тиреоидной ткани (прогностическая ценность отрицательного результата для планарной сцинтиграфии составляет 95%, для ОФЭКТ - 100%, для УЗИ - 73%).
3. Уровень неонатального ТТГ при аплазии щитовидной железы достоверно выше, чем при эктопии (252,1 [184,6; 327,7] против 130,1[60,2; 229,5], $p=0,001$). Уровень тиреоглобулина менее 8,92 нг/мл («отрезная точка») позволяет с вероятностью от 83 до 100% диагностировать аплазию щитовидной железы.
4. Полноэкзомное секвенирование выявило различные молекулярно-генетические изменения у 38,3% детей с врожденным гипотиреозом: в 61,2% случаев в генах, ассоциированных с биосинтезом тиреоидных гормонов (DUOX2, TPO, TG), в 26,6% - в генах, участвующих в закладке и миграции щитовидной железы (TSHR, PAX8, JAG1, NKX2-5, GLIS3), в 12,2% - различные дигенные и олигогенные варианты.
5. Соответствие «генотип - тиреоидный фенотип» выявлено в 38,8% случаев: при гипоплазии в 100% случаев, при зобе у 58,3%, при эктопии – 17,6% и при аплазии у 15,4%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для исключения эктопии щитовидной железы всем детям с аплазией или гипоплазией по данным УЗИ и уровнем тиреоглобулина более 8,92 нг/мл рекомендовано проведение радиоизотопного исследования.
2. Молекулярно-генетическое исследование рекомендовано проводить всем детям с врожденным гипотиреозом для проведения семейного генетического консультирования, особенно в семейных случаях заболевания, а также при врожденном гипотиреозе в сочетании с экстратиреоидными проявлениями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГ – врожденный гипотиреоз

ДИ – доверительный интервал

ДС – диагностическая специфичность

ДЧ – диагностическая чувствительность

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

РФП – радиофармпрепарат

Св.Т₄ – свободный тироксин

Св.Т₃ – свободный трийодтиронин

ТГ - тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК - цветное доплеровское картирование

ЩЖ – щитовидная железа

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

ЭНЦ - ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

ДИТ - дийодтирозин

DUOX2 – ген двойной оксидазы 2

DOUXA2 – ген активатор созревания двойной оксидазы 2

DUOX1 - ген двойной оксидазы 1

DOUXA1 – ген активатор созревания двойной оксидазы 1

FOXE1 – фактор транскрипции щитовидной железы 2

GLIS3 - GLI-подобный 3 ген

H₂O₂ – перекись водорода

IYD/IYD – ген/белок йодтирозин-дейодиназа

TSHR- ген рецептора к тиреотропному гормону

MIT- монойодтирозин

NIS - натрий-йодный симпортер

NKX2-1 (TTF-1) - ген NK2 гомеобокс 1

NKX2-5- ген NK2 гомеобокс 5

O₂ - кислород

PAX8 - paired box ген

SLC26A4/ Pendrin – ген анионного транспортера

SLC5A5- ген семейства транспортеров растворов

TPO – ген тиреопероксидазы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2021;31(3):387-419. doi:10.1089/thy.2020.0333
2. Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, et al. Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. *Pediatrics.* 2023;151(1):e2022060419. doi:10.1542/peds.2022-060419
3. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А. и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации. *Проблемы Эндокринологии.* 2018;64(1):14-20. Accessed June 3, 2023. <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-na-vrozhdennyuy-gipotireoz-v-rossiyskoj-federatsii>
4. Петеркова В.А. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз» Проблемы Эндокринологии. Accessed June 3, 2023. https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12880/10248?locale=ru_RU
5. Supakul N, Delaney LR, Siddiqui AR, Jennings SG, Eugster EA, Karmazyn B. Ultrasound for primary imaging of congenital hypothyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(3):W360-366. doi:10.2214/AJR.11.7905
6. De Silva A, Jong I, McLean G, et al. The role of scintigraphy and ultrasound in the imaging of neonatal hypothyroidism: 5-year retrospective review of single-centre experience. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014;58(4):422-430. doi:10.1111/1754-9485.12166
7. Clerc J. Imaging the thyroid in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(2):203-220. doi:10.1016/j.beem.2013.04.011
8. Perry RJ, Maroo S, Maclennan AC, Jones JH, Donaldson MDC. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child.* 2006;91(12):972-976. doi:10.1136/adc.2006.096776
9. Goldis M, Waldman L, Marginean O, Rosenberg HK, Rapaport R. Thyroid Imaging in Infants. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(2):255-266. doi:10.1016/j.ecl.2016.02.005
10. Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A, de Labriolle-Vaylet C. Congenital Hypothyroidism: Role of Nuclear Medicine. *Semin Nucl Med.* 2017;47(2):135-142. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.10.005

11. Stoupa A, Kariyawasam D, Polak M, Carré A. Genetics of congenital hypothyroidism: Modern concepts. *Pediatr Investig.* 2022;6(2):123-134. doi:10.1002/ped4.12324
12. Persani L, Rurale G, de Filippis T, Galazzi E, Muzza M, Fugazzola L. Genetics and management of congenital hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):387-396. doi:10.1016/j.beem.2018.05.002
13. Liu R, Tian JL, Huang XL, Song YZ. Genetic Factors Causing Thyroid Dyshormonogenesis as the Major Etiologies for Primary Congenital Hypothyroidism: Clinical and Genetic Characterization of 33 Patients. *J Clin Med.* 2022;11(24):7313. doi:10.3390/jcm11247313
14. Stoupa A, Kariyawasam D, Muzza M, et al. New genetics in congenital hypothyroidism. *Endocrine.* 2021;71(3):696-705. doi:10.1007/s12020-021-02646-9
15. Da DZ, Wang Y, Wang M, Long Z, Wang Q, Liu J. Congenital Hypothyroidism Patients With Thyroid Hormone Receptor Variants Are Not Rare: A Systematic Review. *Inq J Med Care Organ Provis Financ.* 2021;58:469580211067943. doi:10.1177/00469580211067943
16. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P. Genetics of Primary Congenital Hypothyroidism. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2018;15(3):200-215. doi:10.17458/per.vol15.2018.zst.geneticsprimaryhypothyroidism
17. Zhang RJ, Yang GL, Cheng F, et al. The mutation screening in candidate genes related to thyroid dysgenesis by targeted next-generation sequencing panel in the Chinese congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(4):617-626. doi:10.1111/cen.14577
18. Макрецкая НА, Безлепкина ОБ, Колодкина АА, et al. Молекулярно-генетические основы дисгенезии щитовидной железы. *Клиническая И Экспериментальная Тиреологическая Журнал.* 2018;14(2):64-71. doi:10.14341/ket9556
19. Larrivée-Vanier S, Jean-Louis M, Magne F, et al. Whole-Exome Sequencing in Congenital Hypothyroidism Due to Thyroid Dysgenesis. *Thyroid.* 2022;32(5):486-495. doi:10.1089/thy.2021.0597
20. Deladoëy J, Bélanger N, Van Vliet G. Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Québec. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3158-3161. doi:10.1210/jc.2007-0527
21. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol.* 2016;26(2):100-105.e4. doi:10.1016/j.annepidem.2015.11.005

22. Lingual Thyroid: A Systematic Review of Hormonal Suppression Treatment. *J Otolaryngol-ENT Res.* 2015;Volume 2(Issue 3). doi:10.15406/joentr.2015.02.00026
23. Tian L, Jiao Y, Liu M, Li M, Yao H. Ectopic thyroid papillary carcinoma of nasopharynx associated with adenoid hypertrophy: an unusual presentation. *Head Face Med.* 2014;10:40. doi:10.1186/1746-160X-10-40
24. Lucas-Herald A, Jones J, Attaie M, Maroo S, Neumann D, Bradley T, Hermanns P, Pohlenz J, Donaldson M. Diagnostic and predictive value of ultrasound and isotope thyroid scanning, alone and in combination, in infants referred with thyroid-stimulating hormone elevation on newborn screening. Accessed June 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412140/>
25. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res.* 2009;65(2):242-248. doi:10.1203/PDR.0b013e31818d2030
26. Kizys MML, Louzada RA, Mitne-Neto M, et al. DUOX2 Mutations Are Associated With Congenital Hypothyroidism With Ectopic Thyroid Gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):4060-4071. doi:10.1210/jc.2017-00832
27. Rahmani, K, Yarahmadi, S, Etemad, K, Koosha, A, Mehrabi, Y, Aghang, N, et al.. Congenital hypothyroidism: optimal initial dosage and time of initiation of treatment: a systematic review. *Int J Endocrinol Metabol* 2016;14:e36080, <https://doi.org/10.5812/ijem.36080>.
28. Интеллектуальное развитие при врожденном гипотиреозе | Klimenko | Клиническая и экспериментальная тиреоидология. Accessed June 3, 2023. <https://www.cet-endojournals.ru/jour/article/view/4339>
29. Jh D, P C, C L, J L, H G, K K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr.* 1975;86(5). doi:10.1016/s0022-3476(75)80349-0
30. Fisher DA, Burrow GN, Dussault JH, et al. Recommendations for screening programs for congenital hypothyroidism: Report of a committee of the American Thyroid Association. *Am J Med.* 1976;61(6):932-934. doi:10.1016/0002-9343(76)90417-4
31. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. Report of the Newborn Committee of the European Thyroid Association. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1979;223:3-29.
32. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr.* 1983;102(5):653-654. doi:10.1016/s0022-3476(83)80228-5

33. Marr A, Yokubynas N, Tang K, et al. Transient vs Permanent Congenital Hypothyroidism in Ontario, Canada: Predictive Factors and Scoring System. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):638-648. doi:10.1210/clinem/dgab798
34. Эктопия щитовидной железы: особенности клиники и диагностики у детей | Шрёдер | Проблемы Эндокринологии. Accessed June 3, 2023. <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12876>
35. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Dev Camb Engl.* 2017;144(12):2123-2140. doi:10.1242/dev.145615
36. *Щитовидная Железа. Фундаментальные Аспекты / Под Ред. Проф. А.И.Кубарко и Проф. S.Yamashita. – Минск – Нагасаки, 1998.*
37. Gu T, Jiang B, Wang N, et al. New insight into ectopic thyroid glands between the neck and maxillofacial region from a 42-case study. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:70. doi:10.1186/s12902-015-0066-6
38. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2004;114(6):e683-688. doi:10.1542/peds.2004-0803
39. Rahbar R, Yoon MJ, Connolly LP, et al. Lingual thyroid in children: a rare clinical entity. *The Laryngoscope.* 2008;118(7):1174-1179. doi:10.1097/MLG.0b013e31816f6922
40. Kamat MR, Kulkarni JN, Desai PB, Jussawalla DJ. Lingual thyroid: A review of 12 cases. *Br J Surg.* 1979;66(8):537-539. doi:10.1002/bjs.1800660805
41. Yadav S, Singh I, Singh J, Aggarwal N. Medullary carcinoma in a lingual thyroid. *Singapore Med J.* 2008;49(3):251-253.
42. Klubo-Gwiedzinska J, Manes RP, Chia SH, et al. Clinical review: Ectopic cervical thyroid carcinoma--review of the literature with illustrative case series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2684-2691. doi:10.1210/jc.2011-0611
43. LIANOS G, BALI C, TATSIS V, et al. Ectopic thyroid carcinoma. Case report. *Il G Chir.* 2013;34(4):114-116. Accessed June 3, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915575/>
44. Sturniolo G, Vermiglio F, Moleti M. Thyroid cancer in lingual thyroid and thyroglossal duct cyst. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(1):40-43. doi:10.1016/j.endonu.2016.07.010
45. Vincent A, Jategaonkar A, Kadakia S, Ducic Y. TORS excision of lingual thyroid carcinoma: Technique and systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2019;40(3):435-439. doi:10.1016/j.amjoto.2019.02.013

46. Huang NS, Wei WJ, Qu N, Wang YL, Wang Y, Ji QH. Lingual ectopic papillary thyroid carcinoma: Two case reports and review of the literature. *Oral Oncol.* 2019;88:186-189. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.11.019
47. Jalaeefar A, Motiee-Langroudi M, Shirkhoda M, Sharifi A. Papillary Thyroid Carcinoma with Cervical Lymph Node Metastasis Arising from Lingual Thyroid. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl 1):762-765. doi:10.1007/s12070-018-1539-5
48. Ali MOM, Mohamed NIA, Ahmed AAE, Adam NAI, Basher MOS, Elkhedir AAB. Ectopic thyroid carcinoma in the mandible with normally located goiterous thyroid gland: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022;97:107433. doi:10.1016/j.ijscr.2022.107433
49. Fu G, Guo F, Zhang W, et al. Diagnosis and treatment of ectopic thyroid carcinoma: A case report and literature review. *Front Oncol.* 2022;12:1072607. doi:10.3389/fonc.2022.1072607
50. Hickman W. Congenital tumour of the base of the tongue, pressing down on the epiglottis and causing death by suffocation sixteen hours after birth. *Trans Pathol Soc Lond.* 1869;20:160-161.
51. Huang H, Lin YH. Lingual thyroid with severe hypothyroidism. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(43):e27612. doi:10.1097/MD.00000000000027612
52. Thapa S, Khanal P. Lingual Thyroid with Subclinical Hypothyroidism in a Young Female. *Case Rep Endocrinol.* 2021;2021:6693477. doi:10.1155/2021/6693477
53. Hypothyroidism caused by a nonvisible lingual thyroid - Grossman - 2004 - Head & Neck - Wiley Online Library. Accessed June 3, 2023. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.20123>
54. Toso A, Colombani F, Averono G, Aluffi P, Pia F. Lingual thyroid causing dysphagia and dyspnoea. Case reports and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009;29(4):213-217. Accessed June 3, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2816370/>
55. Peters P, Stark P, Essig G, et al. Lingual thyroid: an unusual and surgically curable cause of sleep apnoea in a male. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2010;14(4):377-380. doi:10.1007/s11325-010-0351-6
56. Gonzalez ME. Obstructive lingual thyroid. *Clin Case Rep.* 2020;8(10):2071-2072. doi:10.1002/ccr3.3036
57. Marcano Sanz L, Endis Miranda M, Araujo Astudillo J. Obstructive lingual thyroid; suprahyoid intracervical surgical procedure - A case report. *Cirugia Pediatr Organo Of Soc Espanola Cirugia Pediatr.* 2020;33(1):51-54.

58. Filarski CF, Levine B, Buttan A, Gonzalez NR, Ho AS. Enlarged hemorrhagic lingual thyroid managed with transoral robotic surgery. *Endocrine*. 2021;72(3):923-927. doi:10.1007/s12020-020-02586-w
59. Sauer AB, Dowling EM, Bauman MMJ, Moore EJ, Carlson ML, Van Abel KM. Does surgical management still play a role in the management of ectopic lingual thyroid: Institutional experience and systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(3):103461. doi:10.1016/j.amjoto.2022.103461
60. Oomen KPQ, Modi VK, Maddalozzo J. Thyroglossal duct cyst and ectopic thyroid: surgical management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015;48(1):15-27. doi:10.1016/j.otc.2014.09.003
61. Constantin BN, Marina TC, Eugen SH, Ileana E, Adrian G. Tongue Base Ectopic Thyroid Tissue—Is It a Rare Encounter? *Medicina (Mex)*. 2023;59(2):313. doi:10.3390/medicina59020313
62. Genetically modified mouse models to investigate thyroid development, function and growth - PubMed. Accessed June 30, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29779579/>
63. Dom G, Dmitriev P, Lambot MA, et al. Transcriptomic Signature of Human Embryonic Thyroid Reveals Transition From Differentiation to Functional Maturation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9. Accessed June 13, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.669354>
64. Мутация гена TTF-2 человека связана с агенезией щитовидной железы, расщелиной неба и атрезией хоан | Генетика природы. Accessed June 13, 2023. https://www.nature.com/articles/ng0898_399
65. Follicular cells of the thyroid gland require Pax8 gene function | Nature Genetics. Accessed June 13, 2023. <https://www.nature.com/articles/ng0598-87>
66. The homeobox gene Hex is required in definitive endodermal tissues for normal forebrain, liver and thyroid formation | Development | The Company of Biologists. Accessed June 13, 2023. <https://journals.biologists.com/dev/article/127/11/2433/40781/The-homeobox-gene-Hex-is-required-in-definitive>
67. Szinnai G, Lacroix L, Carré A, et al. Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):70-76. doi:10.1210/jc.2006-1450
68. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2000;10(3):229-234. doi:10.1089/thy.2000.10.229

69. Fisher DA, Polk DH. 2 - Development of the thyroid. *Baillières Clin Endocrinol Metab.* 1989;3(3):627-657. doi:10.1016/S0950-351X(89)80046-1
70. Polak M, Sura-Trueba S, Chauty A, Szinnai G, Carré A, Castanet M. Molecular mechanisms of thyroid dysgenesis. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 3:14-21. doi:10.1159/000080494
71. La Perle KMD, Kim DC, Hall NC, et al. Modulation of sodium/iodide symporter expression in the salivary gland. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2013;23(8):1029-1036. doi:10.1089/thy.2012.0571
72. Tazebay UH, Wapnir IL, Levy O, et al. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nat Med.* 2000;6(8):871-878. doi:10.1038/78630
73. Fragoso MA, Fernandez V, Forteza R, Randell SH, Salathe M, Conner GE. Transcellular thiocyanate transport by human airway epithelia. *J Physiol.* 2004;561(Pt 1):183-194. doi:10.1113/jphysiol.2004.071548
74. Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter mediates active iodide uptake in the intestine. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2009;296(4):C654-C662. doi:10.1152/ajpcell.00509.2008
75. Kotani T, Ogata Y, Yamamoto I, et al. Characterization of Gastric Na⁺/I⁻ Symporter of the Rat. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;89(3):271-278. doi:10.1006/clin.1998.4595
76. Anoctamin-1/TMEM16A is the major apical iodide channel of the thyrocyte - PubMed. Accessed June 30, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25298423/>
77. Fagman H, Nilsson M. Morphogenetics of early thyroid development. *J Mol Endocrinol.* 2011;46(1):R33-42. doi:10.1677/jme-10-0084
78. Haerlingen B, Opitz R, Vandernoot I, et al. Small-Molecule Screening in Zebrafish Embryos Identifies Signaling Pathways Regulating Early Thyroid Development. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2019;29(11):1683-1703. doi:10.1089/thy.2019.0122
79. Kurmann AA, Serra M, Hawkins F, et al. Regeneration of Thyroid Function by Transplantation of Differentiated Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 2015;17(5):527-542. doi:10.1016/j.stem.2015.09.004
80. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(6):R297-R317. doi:10.1530/EJE-18-0383

81. Клинические рекомендации по врожденному гипотиреозу Европейского общества детских эндокринологов (ESPE) и Европейского эндокринологического общества (ESO): основные положения и комментарии | Шрёдер | Клиническая и экспериментальная тиреоидология. Accessed June 3, 2023. <https://www.cet-endojournals.ru/jour/article/view/12703>
82. Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017;2017:11. doi:10.1186/s13633-017-0051-0
83. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:17. doi:10.1186/1750-1172-5-17
84. Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpınar I, et al. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(1):43-48. doi:10.1530/EJE-11-0140
85. Oren A, Wang MK, Brnjac L, Mahmud FH, Palmert MR. Use of Tc-99 m thyroid scans in borderline congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(3):438-444. doi:10.1111/cen.12807
86. Lucas-Herald A, Jones J, Attaie M, et al. Diagnostic and predictive value of ultrasound and isotope thyroid scanning, alone and in combination, in infants referred with thyroid-stimulating hormone elevation on newborn screening. *J Pediatr*. 2014;164(4):846-854. doi:10.1016/j.jpeds.2013.11.057
87. Jones JH, Attaie M, Maroo S, Neumann D, Perry R, Donaldson MDC. Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan--a diagnostic trap. *Pediatr Radiol*. 2010;40(5):725-731. doi:10.1007/s00247-009-1492-2
88. Marinovic D, Garel C, Czernichow P, Léger J. Additional phenotypic abnormalities with presence of cysts within the empty thyroid area in patients with congenital hypothyroidism with thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1212-1216. doi:10.1210/jc.2002-021485
89. Chanoine JP, Toppet V, Body JJ, et al. Contribution of thyroid ultrasound and serum calcitonin to the diagnosis of congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 1990;13(2):103-109. doi:10.1007/BF03349517
90. Сцинтиграфия в диагностике диффузной и узловой патологии щитовидной железы | Румянцев | Клиническая и экспериментальная тиреоидология. Accessed June 3, 2023. <https://www.cet-endojournals.ru/jour/article/view/12240>
91. Albert BB, Heather N, Derraik JGB, et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-

- dose initial replacement and close monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3663-3670. doi:10.1210/jc.2013-1903
92. Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, et al. Mean High-Dose l-Thyroxine Treatment Is Efficient and Safe to Achieve a Normal IQ in Young Adult Patients With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1459-1469. doi:10.1210/jc.2017-01937
 93. Yamaguchi T, Nakamura A, Nakayama K, et al. Targeted Next-Generation Sequencing for Congenital Hypothyroidism With Positive Neonatal TSH Screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):dgaa308. doi:10.1210/clinem/dgaa308
 94. Srichomkwun P, Takamatsu J, Nickerson DA, Bamshad MJ, Chong JX, Refetoff S. DUOX2 Gene Mutation Manifesting as Resistance to Thyrotropin Phenotype. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2017;27(1):129-131. doi:10.1089/thy.2016.0469
 95. Update of Thyroid Developmental Genes - PubMed. Accessed June 4, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241962/>
 96. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease - PubMed. Accessed June 14, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25350068/>
 97. Kusakabe T, Kawaguchi A, Hoshi N, Kawaguchi R, Hoshi S, Kimura S. Thyroid-specific enhancer-binding protein/NKX2.1 is required for the maintenance of ordered architecture and function of the differentiated thyroid. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 2006;20(8):1796-1809. doi:10.1210/me.2005-0327
 98. de Filippis T, Marelli F, Vigone MC, Di Frenna M, Weber G, Persani L. Novel NKX2-1 Frameshift Mutations in Patients with Atypical Phenotypes of the Brain-Lung-Thyroid Syndrome. *Eur Thyroid J.* 2014;3(4):227-233. doi:10.1159/000366274
 99. Carré A, Szinnai G, Castanet M, et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2266-2276. doi:10.1093/hmg/ddp162
 100. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1428-1433. doi:10.1210/jc.2005-1350
 101. Ramos HE, Nesi-França S, Boldarine VT, et al. Clinical and molecular analysis of thyroid hypoplasia: a population-based approach in southern Brazil. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2009;19(1):61-68. doi:10.1089/thy.2008.0116
 102. Hermanns P, Grasberger H, Refetoff S, Pohlenz J. Mutations in the NKX2.5 gene and the PAX8 promoter in a girl with thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E977-981. doi:10.1210/jc.2010-2341

103. Makretskaya N, Bezlepkina O, Kolodkina A, et al. High frequency of mutations in “dysmorphogenesis genes” in severe congenital hypothyroidism. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0204323. doi:10.1371/journal.pone.0204323
104. Long W, Lu G, Zhou W, et al. Targeted next-generation sequencing of thirteen causative genes in Chinese patients with congenital hypothyroidism. *Endocr J*. 2018;65(10):1019-1028. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0156
105. Opitz R, Hitz MP, Vandernoot I, et al. Functional Zebrafish Studies Based on Human Genotyping Point to Netrin-1 as a Link Between Aberrant Cardiovascular Development and Thyroid Dysgenesis. *Endocrinology*. 2015;156(1):377-388. doi:10.1210/en.2014-1628
106. Montanelli L, Tonacchera M. Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys- and agenesis due to PAX8 and TTF1 mutations. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322(1-2):64-71. doi:10.1016/j.mce.2010.03.009
107. Parlato R, Rosica A, Rodriguez-Mallon A, et al. An integrated regulatory network controlling survival and migration in thyroid organogenesis. *Dev Biol*. 2004;276(2):464-475. doi:10.1016/j.ydbio.2004.08.048
108. Shinohara H, Takagi M, Ito K, Shimizu E, Fukuzawa R, Hasegawa T. A Novel Mutation in NKX2-1 Shows Dominant-Negative Effects Only in the Presence of PAX8. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2018;28(8):1071-1073. doi:10.1089/thy.2017.0481
109. I.C. Nettore, V. Cacace, C. De Fusco, A. Colao, P.E. Macchia. The molecular causes of thyroid dysgenesis: A systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(8). doi:10.3275/8973
110. Ramos HE, Carré A, Chevrier L, et al. Extreme phenotypic variability of thyroid dysgenesis in six new cases of congenital hypothyroidism due to PAX8 gene loss-of-function mutations. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):499-507. doi:10.1530/EJE-13-1006
111. Kang HS, Kumar D, Liao G, et al. GLIS3 is indispensable for TSH/TSHR-dependent thyroid hormone biosynthesis and follicular cell proliferation. *J Clin Invest*. 127(12):4326-4337. doi:10.1172/JCI94417
112. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet*. 2006;38(6):682-687. doi:10.1038/ng1802
113. Dimitri P, Habeb AM, Gurbuz F, et al. Expanding the Clinical Spectrum Associated With GLIS3 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):E1362-1369. doi:10.1210/jc.2015-1827

114. Dimitri P, Warner JT, Minton J a. L, et al. Novel GLIS3 mutations demonstrate an extended multisystem phenotype. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(3):437-443. doi:10.1530/EJE-10-0893
115. Dimitri P. The role of GLIS3 in thyroid disease as part of a multisystem disorder. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(2):175-182. doi:10.1016/j.beem.2017.04.007
116. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, et al. JAG1 Loss-Of-Function Variations as a Novel Predisposing Event in the Pathogenesis of Congenital Thyroid Defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):861-870. doi:10.1210/jc.2015-3403
117. Marelli F, Persani L. Role of Jagged1-Notch pathway in thyroid development. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):75-81. doi:10.1007/s40618-017-0715-x
118. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):557-562. doi:10.1210/jcem.87.2.8235
119. Mio C, Grani G, Durante C, Damante G. Molecular defects in thyroid dysgenesis. *Clin Genet.* 2020;97(1):222-231. doi:10.1111/cge.13627
120. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, et al. Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. *Hum Mol Genet.* 2017;26(3):599-610. doi:10.1093/hmg/ddw419
121. Stoupa A, Adam F, Kariyawasam D, et al. TUBB1 mutations cause thyroid dysgenesis associated with abnormal platelet physiology. *EMBO Mol Med.* 2018;10(12):e9569. doi:10.15252/emmm.201809569
122. Choukair D, Eberle B, Vick P, et al. Identification of Transient Receptor Potential Channel 4-Associated Protein as a Novel Candidate Gene Causing Congenital Primary Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(1):16-29. doi:10.1159/000507114
123. Yang RM, Zhan M, Zhou QY, et al. Upregulation of GBP1 in thyroid primordium is required for developmental thyroid morphogenesis. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2021;23(10):1944-1951. doi:10.1038/s41436-021-01237-3
124. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):421-428. doi:10.1097/MOP.0b013e32834726a4
125. Cangul H, Liao XH, Schoenmakers E, et al. Homozygous loss-of-function mutations in SLC26A7 cause goitrous congenital hypothyroidism. *JCI Insight.* 2018;3(20):e99631, 99631. doi:10.1172/jci.insight.99631

126. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363-384. doi:10.1210/jc.2013-1891
127. 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
128. Kosugi S, Sato Y, Matsuda A, et al. High prevalence of T354P sodium/iodide symporter gene mutation in Japanese patients with iodide transport defect who have heterogeneous clinical pictures. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):4123-4129. doi:10.1210/jcem.83.11.5229
129. Everett LA, Belyantseva IA, Noben-Trauth K, et al. Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet.* 2001;10(2):153-161. doi:10.1093/hmg/10.2.153
130. Taurog A. Thyroid Peroxidase and Thyroxine Biosynthesis. In: Astwood EB, ed. *Proceedings of the 1969 Laurentian Hormone Conference.* Vol 26. Recent Progress in Hormone Research. Academic Press; 1970:189-247. doi:10.1016/B978-0-12-571126-5.50009-1
131. Stoupa A, Chaabane R, Guériouz M, et al. Thyroid Hypoplasia in Congenital Hypothyroidism Associated with Thyroid Peroxidase Mutations. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2018;28(7):941-944. doi:10.1089/thy.2017.0502
132. Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Loosfelt H, Atger M, Milgrom E, Berger R. Assignment of the human thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) gene to chromosome 14q31. *Genomics.* 1990;8(2):233-236. doi:10.1016/0888-7543(90)90276-z
133. Grasberger H, Refetoff S. Resistance to thyrotropin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(2):183-194. doi:10.1016/j.beem.2017.03.004
134. Lábadi Á, Grassi ES, Gellén B, et al. Loss-of-Function Variants in a Hungarian Cohort Reveal Structural Insights on TSH Receptor Maturation and Signaling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):E1039-1045. doi:10.1210/jc.2014-4511
135. R450H TSH receptor mutation in congenital hypothyroidism in Taiwanese children - PubMed. Accessed January 12, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405933/>
136. Fan X, Fu C, Shen Y, et al. Next-generation sequencing analysis of twelve known causative genes in congenital hypothyroidism. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2017;468:76-80. doi:10.1016/j.cca.2017.02.009

137. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Bull World Health Organ.* 1997;75(2):95-97. Accessed July 11, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486937/>
138. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(2):231-237. doi:10.1093/ajcn/79.2.231
139. Perry RJ, Hollman AS, Wood AM, Donaldson MDC. Ultrasound of the thyroid gland in the newborn: normative data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(3):F209-211. doi:10.1136/fn.87.3.f209
140. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer - PMC. Accessed June 6, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739132/>
141. Швора НМ. Врожденный гипотиреоз: нозологическая структура, частота и характер врожденных пороков развития. кандидат медицинских наук. 2004. Accessed July 20, 2023. <https://dissercat.com/content/vrozhdennyi-gipotireoz-nozologicheskaya-struktura-chastota-i-kharakter-vrozhdennykh-porokov->
142. Сумина М.Г., Кияев А.В., Павлова Г.В., Дифференциальная диагностика и клиничко-генеалогические особенности различных форм ВГ у детей. *Клиническая И Экспериментальная Тиреоидология.* 2007;3(1):32-37.
143. Devos H, Rodd C, Gagné N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2502-2506. doi:10.1210/jcem.84.7.5831
144. G557 Value of scintigraphy in identifying cause of congenital hypothyroidism | Request PDF. Accessed June 15, 2023. https://www.researchgate.net/publication/336626393_G557_Value_of_scintigraphy_in_identifying_cause_of_congenital_hypothyroidism
145. Connelly JF, Coakley JC, Gold H, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening programme, demography, baseline perinatal data and diagnostic classification. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2001;14(9):1597-1610. doi:10.1515/jpem.2001.14.9.1597
146. Singha A, Biswas D, Patil M. A young woman with oligomenorrhoea and dysphagia. *Eur J Intern Med.* 2017;37:e7-e8. doi:10.1016/j.ejim.2016.08.009

147. Talwar N, Mohan S, Ravi B, Andley M, Kumar A. Lithium-induced enlargement of a lingual thyroid. *Singapore Med J.* 2008;49(3):254-255.
148. Thyroid ectopia: A case series and literature review : Thyroid Research and Practice. Accessed July 12, 2023. https://journals.lww.com/trap/Fulltext/2015/12030/Thyroid_ectopia__A_case_series_and_literature.8.aspx
149. Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, et al. Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): a novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1199-1204. doi:10.1210/jc.2005-1832
150. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism - PubMed. Accessed July 12, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18598275/>
151. Impaired neuromotor outcome in school-age children with congenital hypothyroidism receiving early high-dose substitution treatment - PubMed. Accessed July 12, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21857388/>
152. Fernández LP, López-Márquez A, Martínez ÁM, Gómez-López G, Santisteban P. New Insights into FoxE1 Functions: Identification of Direct FoxE1 Targets in Thyroid Cells. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e62849. doi:10.1371/journal.pone.0062849
153. de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, et al. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Hum Mol Genet.* 2017;26(13):2507-2514. doi:10.1093/hmg/ddx145
154. K. Abe et al., Association between monoallelic TSHR mutations and congenital hypothyroidism: a statistical approach. *Eur. J. Endocrinol.* 178, 137–144 (2018). doi:10.1530/EJE-16-1049
155. Z. Sasivari, G. Szinnai, B. Seebauer, D. Konrad, M. Lang-Muritano, Double variants in TSHR and DUOX2 in a patient with hypothyroidism: case report. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 32, 1299–1303 (2019). doi:10.1515/jpem-2019-0051
156. I. Oliver-Petit et al. Next-Generation Sequencing Analysis Reveals Frequent Familial Origin and Oligogenism in Congenital Hypothyroidism With Dyshormonogenesis. *Front. Endocrinol.* 12, doi:10.3389/fendo.2021.657913 (2021)
157. Li L, Li X, Wang X, et al. Mutation screening of eight genes and comparison of the clinical data in a Chinese cohort with congenital hypothyroidism. *Endocrine.* 2023;79(1):125-134. doi:10.1007/s12020-022-03188-4
158. Осиповская М.А., Кияев А.В., Макрецькая Н.А., и др. Синдром резистентности к тиреотропному гормону: описание семейного случая // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* —2015. — Т. 11. — №4. — С. 36-39.

159. Tenenbaum-Rakover Y, Grasberger H, Mamasiri S, et al. Loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene as a major determinant of hyperthyrotropinemia in a consanguineous community. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1706-1712. doi:10.1210/jc.2008-1938
160. Grasberger H, Refetoff S. Resistance to thyrotropin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(2):183-194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.03.004>
161. Словак М.А., Кияев А.В. , Удачина А.А. Синдром резистентности к ТТГ: результаты 12-летнего наблюдения сестер-близнецов. Сборник тезисов III Конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям: «Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога» 28–29 марта 2023 года, онлайн-формат. <https://doi.org/10.14341/MGSPPE-2023-81>