

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ _____

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ВРОДЖЕНИЙ ГІПОТИРЕОЗ

2023

Загальна частина

Діагноз: Вроджений гіпотиреоз

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

E00 синдром вродженого йодного дефіциту

E00.0 Синдром вродженого йодного дефіциту, неврологічна форма

E00.1 Синдром вродженого йодного дефіциту, мікседематозна форма

E00.2 Синдром вродженого йодного дефіциту, змішана форма

E00.1 Синдром вродженого йодного дефіциту, неуточнений

E02 Субклінічний гіпотиреоз внаслідок дефіциту йоду

E03 Інші форми гіпотиреозу

E03.0 Вроджений гіпотиреоз із дифузним зобом

E03.1 Вроджений гіпотиреоз без зоба

E03.2 Гіпотиреоз, викликаний медикаментами та іншими екзогенними речовинами

E03.5 Мікседематозна кома

E07.1 Дисгормональний зоб

Розробники:

Машкевич Олександра Григорівна директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, голова робочої групи;

Зелінська Наталія Борисівна завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;

Ольхович Вікторівна Наталія спеціалізованої лабораторією медичної генетики Спеціалізованого медико-генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;

Острополець Наталія Андріївна головний спеціаліст відділу розвитку медичних послуг Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України;

Погадаєва Наталія Леонідівна завідувачка відділення дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;

Товкай Олександр Андрійович	директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Турчина Світлана Ігорівна	завідувачка відділення ендокринної патології та статевого дозрівання державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Фішук Оксана Олексіївна	доцент кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Рецензенти

Комісаренко Юлія Ігорівна	завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Паньків Володимир Іванович	завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України.

Дата оновлення – 2028 рік

Список скорочень

ВГ	Вроджений гіпотиреоз
вТ3	Вільний трийодтиронін
вТ4	Вільний тироксин
зТ3	Загальний трийодтиронін
зТ4	Загальний тироксин
НС	Неонатальний скринінг
Р-ТРГ	Рецептор тиреотропін-релізинг-гормону
ТД	Тиреоїдний дисгенез
ТРГ	Тиреотропін-релізинг-гормон
ТТГ	Тиреотропний гормон
ЩЗ	Щитоподібна залоза
ЩЗ in situ	Щитоподібна залоза, розташована в типовому місці
LT4	Левотироксин
ТГ	Тиреоглобулін
Т3	Трийодтиронін
Форма № 096/о	форма первинної облікової документації № 096/о «Історія вагітності та пологів №_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360
Форма № 097/о	форма первинної облікової документації № 097/о «Медична карта новонародженого №_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360
Форма № 025/о	форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого №_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року №110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974

Розділ I. Неонатальний скринінг на вроджений гіпотиреоз

1. Положення стандарту медичної допомоги

Початковим пріоритетом неонатального скринінгу (НС) на вроджений гіпотиреоз (ВГ) має бути виявлення всіх форм первинного ВГ — легкої, середньої та тяжкої. Найбільш чутливий тест для виявлення первинного ВГ — вимірювання тиреотропного гормону (ТТГ), центрального ВГ – вільного тироксину (вТ4).

Неонатальний скринінг на ВГ має проводитися усім новонародженим.

2. Обґрунтування

Раннє виявлення ВГ, у тому числі, центрального ВГ за допомогою НС та його вчасне лікування запобігає незворотній затримці розвитку нервової системи (зокрема, гіпотиреоїдному кретинізму) та оптимізує фізичний і статевий розвиток дитини.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Первинний етап НС проводиться новонародженим, які досягли гестаційного віку 32 тижні у терміні 48-72 години життя шляхом дослідження ТТГ у сухій плямі крові.

2) НС проводиться у передчасно народжених дітей:

з гестаційним віком 22-32 тижні, та/або з низькою масою тіла, та/або хворі в неонатальному періоді, можуть мати хибно-негативний результат НС або мати високий ризик легкого ВГ, який не виявляється під час НС, тому їм слід проводити повторний скринінг;

первинне дослідження проводити у постконцепційному (гестаційний вік+календарний) віці 31-32 тижні за умови стабільного стану пацієнта;

вторинне – у постконцепційному віці 36 тижнів або при підготовці дитини до виписки із стаціонару (за 2-3 дні до запланованої виписки).

3) У передчасно народжених дітей навіть після встановлення діагнозу ВГ необхідна повторна діагностична оцінка після неонатального періоду, враховуючи ймовірність високої частоти постнатальних транзиторних форм ВГ; визначення і причини транзиторного гіпотиреозу новонароджених наведені у додатку 1 до цього Стандарту.

У дітей з гестаційним віком 33-36 тижні: взяття зразків крові проводять на 48-72 годинах життя, якщо дитина в стабільному стані; у дитини в нестабільному стані (шок, крововтрата тощо) - одразу після стабілізації стану.

При отриманні дитиною парентерального харчування (внутрішньовенних розчинів амінокислот та ліпідів), компонентів крові – забір не раніше, ніж через 3 доби після відміни цих розчинів та після трансфузії.

Вторинне взяття зразків крові проводиться за 2-3 дні до запланованої виписки дитини зі стаціонару.

4) У доношених новонароджених в нестабільному стані (шок, крововтрата, анемія, асфіксія з лікувальною гіпотермією тощо):

первинне взяття зразків крові при НС проводиться після стабілізації стану дитини; при отриманні дитиною парентерального харчування (внутрішньовенних

розчинів амінокислот та ліпідів), компонентів крові забір проводиться не раніше, ніж через 3 доби після відміни цих розчинів та після трансфузії;

вторинне взяття зразків крові проводиться при підготовці дитини до її виписки із стаціонару.

5) У разі забору зразка крові за особливих умов (у недоношених новонароджених, доношених новонароджених в нестабільному стані, при отриманні дитиною парентерального харчування), результати дослідження мають бути отримані не пізніше 10 днів після дня забору зразка крові.

6) Не використовувати у передчасно народжених дітей дезінфікуючі засоби, що містять йод, оскільки це може спричинити транзиторний неонатальний гіпо- або гіпертиреоз.

7) Новонародженого, у якого під час НС показник ТТГ ≥ 40 мОД/л слід направити до дитячого ендокринолога для подальшого обстеження.

Бажані:

8) Для скринінгу центрального ВГ крім ТТГ необхідно вимірювати також рівень загального тироксину (зТ4) або вТ4 в сироватці крові.

Розділ II. Діагностика вродженого гіпотиреозу

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностичні заходи спрямовано на своєчасне встановлення дитячим ендокринологом діагнозу ВГ, його типу з метою вчасного призначення відповідного патогенетичного лікування та включають клінічне обстеження, лабораторні, інструментальні методи дослідження, генетичне консультування, а також генетичне тестування за необхідності.

Гормональну діагностику ВГ належить проводити в лабораторіях, в яких наявні нормативні показники для дітей різного віку, зокрема і неонатального.

2. Обґрунтування

Своєчасна діагностика ВГ і його типу дозволяє забезпечити швидкий початок патогенетичного лікування, що має важливе значення для профілактики ускладнень хвороби. Повідомлення батьків дитини про аномальний результат НС або про підтверджений діагноз ВГ, а також інформування про особливості діагностики, замісної гормональної терапії та медичного спостереження є запорукою ефективного лікування дитини.

Генетичне консультування та генетичне тестування пацієнтів із ВГ може допомогти пояснити етіологію захворювання; прогнозувати ризик ВГ та екстратиреоїдних дефектів у членів сім'ї (виконується у всіх випадках синдромного, первинного та центрального ВГ); ідентифікувати носіїв мутацій генів, які мають ризик розвитку небезпечних для життя супутніх захворювань; уможливити «персоніфіковане» лікування LT4 для запобігання розвитку зобу, який може виникнути при ВГ через мутації генів *TPO* або *TG*, якщо концентрація ТТГ не підтримується в нижній частині референтного інтервалу; ідентифікувати пацієнтів із помірною резистентністю до ТТГ, у яких тривале лікування LT4 може бути неефективним.

Діти, народжені матерями з ВГ, мають вищий ризик поганої рухової координації, але не інших сфер розвитку, як-от мобільність, спілкування, рухові та мовні навички. У дітей, народжених від матерів з ТТГ ≥ 10 мОД/л, частіше - низькі показники рухових або комунікативних навичок.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

- 1) Клінічними ознаками ВГ у новонароджених можуть бути:
 - переношена вагітність (понад 40 тижнів);
 - велика маса тіла дитини при народженні (понад 3500 г);
 - набряклість загальна, губ, повік, напіввідкритий рот з широким, «розпластаним» язиком;
 - локалізовані набряки у вигляді щільних «подушечок» у надключичних ямках, тильних поверхнях кистей, стоп;
 - ознаки незрілості при доношеній за терміном вагітності;
 - низький, грубий голос при плачі, крику;
 - пізнє відходження меконію;
 - пізнє відпадання пупкового канатика;
 - погана епітелізація пупкової ранки;
 - жовтуха, що затягнулася.

2) Лабораторна діагностика передбачає визначення рівня ТТГ та наявність відхилень від нормативних показників, наведених у додатку 2 до цього Стандарту.

У разі аномального результату НС слід проводити дослідженням вТ4 і ТТГ в сироватці крові для підтвердження чи виключення діагнозу ВГ.

Центральний ВГ слід розглядати у новонароджених з низьким, нормальним або дещо підвищеним рівнем ТТГ, низьким вТ4, з клінічними проявами ВГ, або вродженого гіпопітуїтаризму (наприклад, мікропенія, крипторхізм, гіпоглікемія, тривала жовтяниця або затримка розвитку невизначеної етіології), або з сімейним анамнезом центрального ВГ. За наявності таких ознак – провести вимірювання в сироватці крові вТ4 і ТТГ. Дитину із підозрою на центральний ВГ направити до лікаря ендокринолога дитячого для обстеження і визначення чи є центральний гіпотиреоз (якщо підтверджений) ізольованим або є частиною пангіпопітуїтаризму.

Якщо концентрація ТТГ у пуповині або крові новонародженого становить $< 2,4$ мОД/л протягом 1-6 днів життя дитини або $< 0,6$ мОД/л для більш старших немовлят і дітей необхідно виключити центральний ВГ.

У недоношених новонароджених до 1-2-го місяця життя рівні Т4 та Т3 у сироватці поступово збільшуються та досягають нормальних значень, характерних для доношених дітей того ж віку. Справжні порушення функції ЩЗ у дітей можна виявити після нормалізації їх ваги та розвитку.

У пацієнтів із синдромом Дауна слід провести додаткове вимірювання ТТГ і вТ4 наприкінці неонатального періоду, приблизно у віці від 3 до 4 тижнів життя враховуючи можливий хибно-негативний результат НС.

Оскільки у одного з близнюків, хворого на ВГ, початковий скринінг може виявитись нормальним (через змішування крові плодів концентрація ТТГ в

ураженої двійні може бути нижчою, ніж очікувалося, і дати хибно-негативний результат скринінгу на основі ТТГ), тому у одностатевих близнюків слід проводити другий етап скринінгу. Рекомендовано подальше спостереження за здоровим близнюком (братом або сестрою) щодо можливого підвищення ТТГ.

ВГ може бути виявлений у новонародженого, у якого під час повторного тестування отримано показники такі ТТГ: $\geq 20 - \leq 40$ мОд/л (день 1-6), або $\geq 10 - \leq 20$ мОд/л (7-14 днів), або $\geq 5 - \leq 10$ мОд/л (> 14 днів).

Про транзиторний ВГ на етапі НС може свідчити рівень ТТГ < 30 мОд/л.

3) При діагностуванні ВГ провести візуалізацію ЩЗ за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД).

4) Усі новонароджені з високою концентрацією ТТГ повинні бути ретельно обстежені щодо наявності дисморфічних ознак, наведених у додатку 3 до цього Стандарту, які вказують на синдромний ВГ, а також щодо наявності вроджених вад розвитку (зокрема серця).

5) Пацієнтам і сім'ям, в яких є один або кілька хворих на ВГ за наявності показань, наведених у додатку 4 до цього Стандарту, мають бути скеровані на генетичне консультування до лікаря-генетика.

Генетичне консультування включає детальний фенотиповий опис форми ВГ у досліджуваного пацієнта із зазначенням наявності або відсутності асоційованих вад розвитку (при синдромному ВГ на відміну від ізольованого ВГ), якщо це можливо та необхідно, проводиться генетичне тестування.

У разі підозри щодо генетичної причини ВГ провести визначення в крові тиреоглобуліну, трийодтироніну (Т3), реверсивного Т3.

6) Під час вагітності пацієнтки з ВГ мають перебувати під особливим спостереженням, зважаючи на підвищений ризик гестаційної гіпертензії, екстреного кесаревого розтину, індукованих пологів при вагінальних пологах, передчасних пологів.

7) Антенатальна діагностика ВГ передбачає проведення планового УЗД на 20–22 тижні вагітності з оцінкою об'єму ЩЗ плода, що дозволяє виявити гіпертрофію та потенційну дисфункцію ЩЗ плода, зоб або відсутність тканини ЩЗ; вимірювання слід проводити як функцію гестаційного віку, а для діагностики зобу слід вимірювати периметр і діаметр ЩЗ.

Якщо діагностовано (великий) зоб плода, пренатальна допомога має надаватись в ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Антенатальна діагностика тиреоїдного дисгормоногенезу призначається при випадково виявленому зобі у плода під час регулярного УЗД; при випадках в сім'ї ВГ внаслідок дисгормоногенезу або синдромного ВГ; при відомих дефектах генів, залучених до функції або розвитку ЩЗ з потенційною гермінативною передачею. Перелік генів, пов'язаних з дисгенезією ЩЗ та синдромним первинним ВГ наведено у додатках 3 та 5 до цього Стандарту.

Бажані:

8) У разі відсутності ЩЗ в типовому місці (ЩЗ *in situ*) розташування і неможливості її виявлення за допомогою УЗД, провести візуалізацію ЩЗ за допомогою радіоізотопного сканування (сцинтиграфії) без чи з Tc^{99m} пертехнетатом чи з I^{123} .

9) У разі підозри щодо генетичних причин ВГ, зазначених у додатках 3 та 5 до цього Стандарту, провести генетичне обстеження.

10) В якості контрольного метода оцінки функції ЩЗ плода рекомендовано проведення кордоцентезу, а не амніоцентезу, з використанням норми, встановленої як функція гестаційного віку. Це обстеження слід проводити, лише якщо розглядається допологове втручання. У більшості випадків функцію ЩЗ плода можна оцінити на основі фізикального огляду та ультразвукових критеріїв, тому забір крові плода необхідний лише у виняткових випадках.

11) Повноцінне генетичне консультування пацієнтів з синдромною, первинною або центральною формою ВГ має проводитись на підставі генетичного тестування. Перелік генів, які бажано проаналізувати, наведено у додатку 5 до цього Стандарту. Генетичне тестування слід проводити за допомогою методів, таких як порівняльна геномна гібридизація (CGH), секвенування наступного покоління (NGS) панелей генів (цільове NGS) або секвенування цілого екзома (WES). Перед проведенням генетичного дослідження слід обговорити з батьками або родинами можливість та обмеження певного діагностичного методу.

12) У випадку діагностики синдромів з потенційною смертністю та можливим мозаїцизмом зародкової лінії (як для мутації/делеції гена *NKX2-1* та тяжкої легеневої дисфункції з можливою передачею через мозаїцизм зародкової лінії) доцільно розглянути можливість пренатальної діагностики.

Розділ III. Лікування дітей з ВГ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування ВГ здійснюється шляхом призначення лікарського засобу левотироксину (LT4), вибір початкової дози якого базується на ступені тяжкості ВГ і надалі корегується на підставі визначення показників ТТГ і вТ4 під час динамічного спостереження за пацієнтами з урахуванням потреби на різних етапах життя (період активного зростання та статевого дозрівання, планування вагітності та вагітність). Критерієм ефективності лікування ВГ є нормальні показники тиреоїдного профілю, гармонійний фізичний і статевий розвиток та фізіологічний перебіг пубертату.

2. Обґрунтування

Нелікований ВГ, навіть транзиторний, призводить до інтелектуальної недостатності та порушення соматичного здоров'я. Метою максимально раннього лікування препаратами LT4 є підтримка сталого еутиреозу, надто протягом перших 3 років життя: для дітей з первинним ВГ – нормальні показники ТТГ і вТ4 у верхній половині вікового референтного діапазону, для центрального (вторинного) ВГ - вТ4. Швидка нормалізація рівнів вТ4 і ТТГ у сироватці (оптимально протягом 2–4 тижнів після початку лікування) сприяє оптимізації у новонароджених з ВГ нейрокогнітивного розвитку, майбутнього нормального інтелектуального потенціалу, гармонійному розвитку дитини, початку та прогресуванню статевого дозрівання, лінійного росту, у тому числі пубертатного

ростового стрибка та остаточного зросту, дозволяє зберегти репродуктивний потенціал, позитивно впливає на якість життя дитини з ВГ та її родини.

Потреба в LT4 під час вагітності зростає, зазвичай до 30%. Жінки з атиреозом, найважчою формою ВГ, потребують найвищих доз.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Доцільність лікування ВГ визначається на підставі клінічних ознак, рівня ТТГ і вТ4 у сироватці крові при повторному обстеженні та має бути розпочате, якщо:

концентрація вТ4 у сироватці крові нижча, а ТТГ значно вища за віковий референтний діапазон, слід негайно розпочати лікування LT4;

концентрація ТТГ у сироватці крові становить > 20 мОд/л під час повторного обстеження (приблизно на другому тижні життя), слід негайно розпочати лікування LT4, навіть якщо вТ4 є нормальним;

концентрація ТТГ у сироватці крові >20 мОд/л або вТ4 нижче вікового референтного інтервалу (тоді за рівнем вТ4 можна класифікувати форми ВГ як тяжкі (вТ4 <5 пмоль/л), помірні (вТ4 5–10 пмоль/л) та легкі (вТ4 10–15 пмоль/л);

концентрація ТТГ у сироватці становить 6–20 мОд/л після 21 дня життя у здорового новонародженого з концентрацією вТ4 у межах вікового референтного інтервалу можливо або негайно розпочати лікування LT4 і потім повторити аналізи (ТТГ, вТ4) та відмінити лікування у віці після 6 місяців для визначення потреби у його подальшому продовженні, або утриматись від лікування, але повторити аналізи через 1-2 тижні й повторно оцінити потребу в лікуванні;

у всіх випадках із повторним тестуванням (зразок венозної крові) значення вТ4 < 10 пмоль/л повинно розглядатись як ВГ, незалежно від значення ТТГ або нормальних клінічних результатів і почати лікування негайно.

У новонароджених із центральним ВГ рекомендовано розпочинати лікування LT4 лише після того, як буде доведено нормальну функцію надниркових залоз; якщо ймовірна наявність супутньої центральної (вторинної) надниркової недостатності, лікування глюкокортикоїдами має передувати лікуванню LT4, щоб не спричинити надниркової кризи.

Якщо підтвердзувальне дослідження функції ЩЗ недоступне, лікування LT4 слід розпочинати, якщо на момент НС концентрація ТТГ на фільтрувальному папері становить ≥ 40 мОд/л.

Пацієнтам із вперше встановленим діагнозом ВГ рекомендовано розпочинати лікування LT4, не очікуючи проведення візуалізаційних досліджень ЩЗ.

Лікувати LT4 слід вагітних з гіпотиреозом і великим зобом плода, але не сам плід.

2) Лікування ВГ слід проводити лише LT4 і розпочинати його не пізніше, ніж через 2 тижні після народження або одразу після підтвердзувального (в сироватці крові) дослідження функції ЩЗ у новонароджених, у яких ВГ виявлено під час другого рутинного скринінгового тесту.

Новонародженим, немовлятам і дітям, на відміну від дорослих, LT4 можна вводити разом з їжею (але уникати соєвого білка і рослинної клітковини); LT4 слід вживати в однаковий час щодня, з тими ж продуктами.

3) Початкова доза LT4 для немовлят залежить від ступеня тяжкості ВГ і становить до 15 мкг/кг на добу:

немовлят із тяжким ВГ (дуже низький рівень вТ4 у сироватці крові (< 5 пмоль/л) або зТ4, у поєднанні з підвищеним рівнем ТТГ - вищим за нормальний діапазон на основі часу від народження та гестаційного віку) слід лікувати найвищою початковою дозою (10–15 мкг/кг на добу);

немовлят із легким ВГ (вТ4 >10 пмоль/л у поєднанні з підвищеним рівнем ТТГ) слід лікувати найнижчою початковою дозою (~10 мкг/кг на добу);

немовлят із концентраціями вТ4 до лікування в межах вікового референтного інтервалу можна лікувати ще нижчою початковою добовою дозою (5 - 10 мкг/кг).

4) Лікування центрального ВГ залежить від ступеня тяжкості ВГ:

при тяжких формах центрального ВГ (вТ4 < 5 пмоль/л) необхідно розпочати лікування LT4 якнайшвидше після народження в дозах, як при первинному ВГ (10–15 мкг/кг на добу) для швидкого досягнення нормальних значень вТ4;

при більш легких формах центрального ВГ починати лікування слід з нижчої дози LT4 (5–10 мкг/кг на день), щоб уникнути ризику надмірного лікування.

5) Лікування вагітних з ВГ:

у жінок із ВГ, які планують вагітність, слід переглянути лікування LT4 та за необхідності збільшити дозу LT4 під час вагітності;

у вагітних із центральним ВГ дози LT4 слід збільшувати, щоб концентрація вТ4 була вищою за середнє значення референтного інтервалу для триместру;

всі вагітні жінки повинні вживати ~250 мкг калію йодиду на добу;

Бажані:

б) Батькам чи особам, які доглядають за дитиною, має бути надана інформація (в письмовій або друкованій формі) щодо особливостей лікування ВГ, методу введення LT4, речовин, які можуть перешкоджати засвоєнню LT4 (наприклад, соя, залізо, кальцій та/або клітковина), необхідності дотримання плану лікування, включаючи регулярне подальше спостереження.

Розділ IV. Моніторинг лікування дітей з ВГ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування дітей з первинним ВГ препаратами LT4 повинно бути спрямоване на сталу підтримку показників ТТГ і вТ4 в межах нормального вікового діапазону, для дітей з центральним ВГ - показників вТ4. Моніторинг лікування передбачає періодичну оцінку клінічних та біохімічних показників пацієнта з ВГ з метою перегляду за необхідності плану лікування.

2. Обґрунтування

Вчасно призначена і дотримувана адекватна доза LT4 з досягненням сталого еутиреозу сприятиме нормальному фізичному, статевому і неврологічному розвитку дитини.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Моніторинг лікування первинного ВГ.

Головною метою лікування новонароджених із первинним ВГ є якнайшвидша нормалізація вТ4 (оскільки ТТГ нормалізується повільніше, ніж вТ4), з подальшою нормалізацією ТТГ; після цього ТТГ слід підтримувати в межах контрольного інтервалу.

Якщо ТТГ знаходиться у віковому референтному інтервалі, можна не досягати концентрацій вТ4 вище верхньої межі референтного інтервалу і не змінювати дозу LT4. Будь-яке зниження дози LT4 не повинно ґрунтуватися на одноразовій вищій за норму концентрації вТ4 за винятком випадків, коли ТТГ пригнічений (тобто нижче нижньої межі референтного інтервалу) або є ознаки передозування (наприклад, збудження або тахікардія).

Діти й підлітки з первинним ВГ внаслідок дисгормоногенезу можуть мати підвищений ризик розвитку зобу та вузлів ЩЗ, як і підвищений ризик їх злоякісності, тому під час лікування таких пацієнтів цільовий рівень ТТГ повинен бути спрямований на підтримку показника в межах нижньої частини нормального діапазону.

Періодичність клінічних та лабораторних оцінок:

першу контрольну клінічну та лабораторну оцінку слід провести через 1-2 тижні від початку лікування LT4 (не пізніше ніж через 1 тиждень у разі початкової добової дози 50 мкг або навіть більшої);

подальші оцінки слід проводити кожні 2 тижні до досягнення повної нормалізації ТТГ; потім частоту оцінювання можна зменшити до одного разу на 1-3 місяці до віку 12 місяців;

у віці від 12 місяців до 3 років частоту оцінки можна зменшити до 1 разу на 2-4 місяці; після цього контроль слід проводити кожні 3-6 місяців до завершення зростання дитини. Якщо виявлені відхилення від норми вТ4 або ТТГ, чи у разі сумнівної комплаєнтності частоту тестувань слід збільшити;

після зміни дози або складу LT4 слід необхідно провести оцінку рівня ТТГ та вТ4 через 4-6 тижнів;

збір крові для вимірювати концентрації вТ4 і ТТГ слід проводити натще або принаймні через 4 години після останнього (щоденного) прийому LT4, щоб уникнути хибного підвищення рівня вТ4. Оцінювати вТ4 і ТТГ відповідно до вікових референтних інтервалів.

Необхідно уникати тривалого недостатнього або надмірного лікування дітей.

У разі неочікуваної потреби у збільшенні дози LT4, серед причин слід виключити знижене всмоктування або посилений метаболізм Т4, розвиток супутнього захворювання (наприклад, патології шлунково-кишкового тракту), вживання деяких харчових продуктів або ліків; відсутність комплаєнтності може бути найпоширенішою причиною, особливо у тинейджерів і підлітків.

Діти з тяжкою формою ВГ (атиреоз і дисгенез на відміну від дисгормоногенезу, з високими значеннями ТТГ на момент встановлення діагнозу) потребують більш частого коригування дози протягом першого року життя).

2) Моніторинг лікування центрального ВГ.

У новонароджених із центральним ВГ контролювати лікування шляхом визначення вТ4 і ТТГ за тією ж схемою, що й при первинному ВГ; вТ4 у сироватці крові слід підтримувати вище середнього/медіанного значення вікового референтного інтервалу; якщо ТТГ низький перед лікуванням, наступні визначення ТТГ можна не проводити.

При підозрі на недостатнє або надмірне лікування у пацієнта з центральним ВГ доцільно виміряти ТТГ або вТ3 або зТ3.

Якщо вТ4 знаходиться близько нижньої межі референтного інтервалу, слід зважити на ймовірність недостатнього лікування, особливо якщо ТТГ $>1,0$ мОд/л.

Якщо рівень вТ4 у сироватці становить близько або вище верхньої межі референтного інтервалу, слід зважити на ймовірність надмірного лікування (за умови, що LT4 не вводили безпосередньо перед забором крові), особливо якщо це пов'язано з клінічними ознаками тиреотоксикозу або високою концентрацією вТ3.

3) Повторна оцінка функції ЩЗ після перших 6 місяців життя.

Якщо в перші тижні або місяці життя не було встановлено остаточний діагноз постійного ВГ, показана повторна оцінка тиреоїдної функції у віці 2 - 3 років, особливо у дітей із наявністю ЩЗ в типовому місці та у пацієнтів із підозрою на ізольований центральний ВГ.

Для встановлення точного діагнозу лікування LT4 слід поступово припинити протягом 4–6 тижнів або відразу припинити, а через 4 тижні слід провести повну повторну оцінку, що включає (принаймні) вимірювання вТ4 і ТТГ:

якщо підтверджено первинний гіпотиреоз (ТТГ ≥ 10 мОд/л) доцільно проводити візуалізацію ЩЗ; якщо ймовірний центральний ВГ (вТ4 нижче нижньої межі референтного інтервалу в поєднанні з низько нормальним лише помірно підвищеним ТТГ) необхідно оцінити інші функції передньої частки гіпофіза;

якщо ТТГ перевищує верхню межу референтного інтервалу, але <10 мОд/л (первинний ВГ) або вТ4 трохи вище нижньої межі референтного інтервалу (центрального ВГ) лікування продовжувати та повторити тестування через 3-4 тижні;

якщо у дитини не встановлено діагноз постійного ВГ, є ЩЗ *in situ* і потреба в дозі LT4 у віці 6 місяців менше 3 мкг/кг на добу, повторну оцінку тиреоїдної функції можна провести вже у цьому віці.

Протягом пери- та неонатального періоду слід уникати застосування йодовмісних антисептиків, які можуть спричинити транзиторний неонатальний гіпо- або гіпертиреоз.

4) Спостереження за вагітними з ВГ.

У пацієнок, які отримували лікування LT4, під час вагітності рівні вТ4 (або зТ4) і ТТГ слід контролювати кожні 4-6 тижнів, щоб концентрація ТТГ відповідала поточним рекомендаціям щодо лікування гіпотиреозу під час вагітності, тобто < 2,5 мОд/л протягом усієї вагітності.

Додаткове обстеження функції ЩЗ повинно бути виконано приблизно через 6 тижнів після пологів з метою корекції дози LT4.

Розділ V. Моніторинг ускладнень ВГ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Моніторинг ускладнень ВГ спрямований на раннє виявлення розладів з боку органів і систем, когнітивного та моторного розвитку пацієнтів внаслідок ВГ та перегляду за необхідності плану лікування.

2. Обґрунтування

У переважної більшості дітей із ВГ, які пройшли адекватне лікування у ранньому віці, рівень розвитку нервової системи та результати у школі відповідають нормі, а розумова відсталість, яка визначається $IQ < 70$, практично не діагностується. Раннє лікування з високою початковою дозою LT4 (≥ 10 мкг/кг на добу) та покращення лікування пацієнтів із ВГ призводить до кращих результатів когнітивного та моторного розвитку хворих.

Деякі діти з тяжким ВГ, незважаючи на раннє та адекватне лікування, можуть мати незначні когнітивні та моторні порушення та нижчу успішність в школі. Це може бути наслідком пренатального пошкодження мозку внаслідок внутрішньоутробної недостатності тиреоїдних гормонів, яке не повністю відновлюється післяпологовим лікуванням. Крім того, ранні епізоди як недостатнього, так і надмірного лікування можуть спричинити постійні проблеми поведінки у деяких дітей з ВГ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Обстеження щодо впливу ВГ на розвиток нервової системи.

У усіх дітей із ВГ необхідно оцінювати рівень розвитку і успішність у навчанні. Додаткову оцінку слід проводити у дітей із затримкою мовлення, проблемами з увагою, пам'яттю та з поведінкою. За необхідності до комплексного оцінювання рекомендовано залучати фахівців: невролога дитячого, психолога у віці дитини 12, 18, 24 і 36 місяців, 5, 8 і 14 років.

У дітей із ВГ, у яких виявлено значну затримку психомоторного розвитку та синдромний гіпотиреоз з аномаліями головного мозку необхідно виключити інші причини інтелектуальних порушень, окрім ВГ.

Необхідно проводити повторні перевірки слуху в неонатальному періоді і надалі, до шкільного віку, за необхідності при подальшому спостереженні, оскільки недиагностоване порушення слуху може погіршити розвиток мовлення, успішність у школі та якість життя.

2) Обстеження щодо розвитку зобу при тиреоїдному дисгормоногенезі.

Необхідно проводити періодичне (наприклад, кожні 2-3 роки) УЗД ЩЗ для моніторингу її об'єму, враховуючи ризик розвитку зобу і вузлів внаслідок дисгормоногенезу або ризик розвитку раку ЩЗ, особливо, у пацієнтів з ВГ з мутацією гена *NIS*.

3) Обстеження щодо впливу ВГ на зростання, статеве дозрівання та фертильність: діти із несиндромним ВГ, які пройшли адекватне лікування в ранньому віці, повинні мати нормальний зріст (зважаючи на особливості зросту в сім'ї) і статеве дозрівання, незалежно від тяжкості ВГ на момент встановлення діагнозу, етіології ВГ або початкової дози LT4, а їх фертильність не відрізняється від осіб, які не мають ВГ (проте жінки з ВГ можуть мати підвищений ризик патологій вагітності і їхні діти матимуть ризик порушень моторної координації).

4) Пацієнтам з ВГ, які недостатньо споживають кальцій з їжею (про що свідчить низький рівень кальцію / іонізованого кальцію в крові), необхідно додатково до LT4 призначити препарати кальцію із розрахунку від 800 до 1200 мг кальцію щодня.

5) У дітей, які не отримують лікування, та при повторних епізодах неадекватного лікування, необхідно проводити періодичне обстеження серцево-судинної системи шляхом ЕхоКГ, ліпідного профілю крові, враховуючи підвищений ризик вроджених вад серця у дітей з ВГ, а також збільшення товщини інтима-медіа (ТІМ), рівня холестерину в крові та порушення серцевої функції (з ризиком легких серцево-судинних розладів, низької переносимості фізичних навантажень, порушення діастолічної функції).

6) Для профілактики метаболічних аномалій (зокрема ожиріння і надлишкової маси тіла) заохочувати зміну способу життя, включаючи дієту та фізичні вправи. Медична допомога дітям з ожирінням має надаватися відповідно до чинних галузевих стандартів медичної допомоги

7) Обов'язковим є постійне навчання щодо дотримання плану лікування і контролю за ним батьків дітей з ВГ або інших законних представників пацієнта, починаючи з моменту встановлення діагнозу та в подальшому - протягом життя, а також під час переходу з педіатричної до медичної допомоги дорослим та у жінок з ВГ під час вагітності.

ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікарів, які надають медичну допомогу дітям з вродженим гіпотиреозом, клінічного маршруту пацієнта (КМП).
2. Відсоток новонароджених, яким проведено неонатальний скринінг на вроджений гіпотиреоз.
3. Відсоток дітей віком до 1 року, у яких діагностовано вроджений гіпотиреоз поза неонатальним скринінгом.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікарів, які надають медичну допомогу дітям з вродженим гіпотиреозом, клінічного маршруту пацієнта (КМП).

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги:

Індикатор ґрунтується на положеннях стандарту медичної допомоги «Вроджений гіпотиреоз».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора:

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних стандартів медичної допомоги в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному стандарту медичної допомоги даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2023 рік - 90 %

2024 рік та подальший період - 100 %.

Інструкція з обчислення індикатора:

Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями, які надають медичну допомогу дітям з ВГ, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів, які надають медичну допомогу дітям з ВГ, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають медичну допомогу дітям з ВГ, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, який містить інформацію про

кількість лікарів, які надають медичну допомогу дітям з ВГ, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають медичну допомогу дітям з ВГ, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП ведення дітей з ВГ.

Джерелом інформації є КМП, наданий лікарями, які надають медичну допомогу дітям з ВГ.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Відсоток новонароджених, яким проведено неонатальний скринінг на вроджений гіпотиреоз.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях стандарту медичної допомоги «Вроджений гіпотиреоз».

Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора.

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми із практичним впровадженням стандартів. Бажаний рівень значення індикатора:

2023 рік – 80%;

2024 рік та подальший період – 99%.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає медичну акушерську допомогу.

Керівник отримує дані від лікарів-неонатологів даного ЗОЗ.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється керівниками ЗОЗ після надходження інформації від всіх лікарів-неонатологів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість виписаних і померлих новонароджених, які підлягали проведенню неонатального скринінгу на ВГ.

Джерелом інформації є:

форма № 096/о – Історія вагітності та пологів;

форма № 097/о – Медична карта новонародженого.

Чисельник індикатора складає кількість новонароджених, яким проведено неонатальний скринінг на ВГ.

Джерелом інформації є:

форма № 096/о – Історія вагітності та пологів;

форма № 097/о – Медична карта новонародженого.

Значення індикатора наводять у відсотках

3. Відсоток дітей віком до 1 року, у яких вроджений гіпотиреоз діагностовано поза неонатальним скринінгом.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях стандарту медичної допомоги «Вроджений гіпотиреоз».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: лікар, який надає медичну допомогу дітям з ВГ; структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані про кількість пацієнтів надаються лікарями, які надають медичну допомогу дітям з ВГ, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора:

Індикатор обчислюється лікарем, який надає медичну допомогу дітям з ВГ шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичної карта амбулаторного хворого (форма 025/о), Медичної карти новонародженого (форма № 097/о). Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від лікарів, які надають медичну допомогу дітям з ВГ, зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів, які складають чисельник та знаменник індикатора. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість дітей з ВГ, у яких було діагностовано ВГ за результатами неонатального скринінгу.

Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о);

Медична карта новонародженого (форма № 097/о).

Чисельник індикатора складає загальна кількість дітей з ВГ.

Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о);

Медична карта новонародженого (форма № 097/о).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

Перелік літературних джерел, використаних при розробці стандарту медичної допомоги

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Вроджений гіпотиреоз», 2023 рік.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 червня 2022 року № 1011 «Про затвердження чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2021 року № 2142 «Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2021 року за № 1403/37025.

**В.о. директора Департаменту
медичних послуг**



Тетяна ОРАБІНА

Додаток 1
до Стандарту медичної допомоги
«Вроджений гіпотиреоз»
(підпункт 3 пункту 3 розділу I)

**Перелік факторів виникнення транзиторного гіпотиреозу
новонароджених**

Транзиторний гіпотиреоз новонароджених - це стан тимчасової (минущої) гіпотироксинемії, що супроводжується підвищенням рівня ТТГ у крові

Основними причинами транзиторного гіпотиреозу новонароджених є:

функціональна незрілість гіпоталамо-гіпофізарної системи у постнатальному періоді.

мати під час вагітності перебувала у стані дефіциту чи надлишку йоду;

дитина з низькою масою тіла при народженні (<1500 г)

недоношена дитина (гестаційний вік < 36 тижнів);

дитина із внутрішньоутробною (і постнатальною) гіпотрофією;

дитина народжена від матері з аутоімунним захворюванням ЩЗ (можлива трансплацентарна передача антитіл, що блокують рецептор до ТТГ);

мати під час вагітності отримувала великі дози антитиреоїдних препаратів з приводу хвороби Грейвса.

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Вроджений гіпотиреоз»
(підпункт 2 пункту 3 розділу II)

Нормативні значення вмісту ТТГ в сироватці крові дітей різного віку

Вік	ТТГ, мОД/л
В день народження	2.43–24.3
1день - 6 днів	0.58–5.58
7-30 днів	0.58–5.57
31 день-90 днів	0.58–5.57
3-6 міс.	0.58–5.56
6 міс. - 1 рік	0.57–5.54
1 - 2 роки	0.57–5.51
2-5 років	0.56–5.41
5-8 років	0.55–5.31
8-12 років	0.53–5.16
12-15 років	0.52–5.05
15-18 років	0.51–4.93

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Вроджений гіпотиреоз»
(підпункт 4 пункту 3 розділу II)

Синдромні форми ВГ

Синдром	Ген	Успад-кування	Прояви
Синдром Бамфорда-Лазаруса (ОМІМ № 241850)	<i>FOXE1</i> <i>FOXE1</i> (<i>TTF2</i>).	АР	ТД (здебільше атиреоз або тяжка гіпоплазія), вовче піднебіння і колоче волосся з двосторонньою атрезією хоан або роздвоєним надгортанником або без них
Синдром мозок–легені–щитоподібна залоза (BLT) (ОМІМ № 610978)	гаплонедостатність <i>NKX2-1</i>	АД	різні типи ВГ, респіраторний дистрес-синдром немовлят і доброякісна спадкова хорія
Синдром Алажілля 1 типу (ОМІМ № 118450)	мутація в гені 1 <i>JAG1</i>	АД	ЩЗ <i>in situ</i> , гіпоплазія жовчних протоків і вади розвитку серця
Синдром Пендред, (ОМІМ № 274600)	<i>SLC26A4</i> (<i>PDS</i>)	АР	гіпотиреоз, вроджена сенсоневральна втрата слуху, із зобом або без нього
Синдром Вільямса-Бойрена (ОМІМ № 194050)	делеція хромосоми 7q11.23	АД	Серцево-судинні захворювання, патологія сполученої тканини, затримка психічного розвитку, ендокринні аномалії (гіпоплазія ЩЗ із гіпотиреозом)
Синдром ДіДжорджі (ОМІМ № 188400)	делеція хромосоми 22q11.2	АД	вади серця та судинної системи, скелету обличчя, ендокринопатії (гіпоплазія ЩЗ із гіпотиреозом, гіпопаратиреоз), гіпоплазія тимусу.
Синдроми Кабукі	<i>KMT2D</i> , <i>KDM6A</i>	АД	стигмами дисембриогенеза, затримка психомоторного розвитку, вроджені вади розвитку, ектопічна ЩЗ.
Синдром Йохансона-Блізарда (ОМІМ № 243800)	<i>UBR1</i>	АР	вроджений дефіцит екзокринної функції підшлункової залози, гіпоплазія/аплазія крил носу, низький зріст, аномалії розвитку зубів, сенсорноневральна втрата слуху, затримка психо-моторного розвитку, м'язова гіпотонія, ектопічна ЩЗ, атрофія анусу.
Ектодермальна дисплазія		АР/АД	гіпогідроз, гіпотиреоз, цилиарна дискінезія
Кохера–Дебре–Семиланжа синдром	невідомий		Гіпотиреоз, м'язова псевдогіпертрофія тулуба та кінцівок Прояви з 18 місяців

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Вроджений гіпотиреоз»
(підпункт 5 пункту 3 розділу II)

Показання для генетичного консультування пацієнтів з ВГ

I. Вагітні жінки
Сімейний анамнез несиндромного ВГ: Дисгормоногенез (раніше хвора дитина) Дисгенезія (принаймні один член сім'ї)
Сімейний анамнез синдромного ВГ з: Неврологічними розладами, включаючи розумову відсталість невизначеної етіології Приглухуватістю Вродженими вадами серця, синдромом дефіциту сурфактанту Вовчою пашею Вадами розвитку нирок Будь-якими ознаками спадкової остеодистрофії Олбрайта (мутація <i>GNAS</i>) Невстановленими аномаліями рівнів Т4, Т3 або ТТГ у членів сім'ї (легкі форми ВГ)
II. Немовля або дитина з ВГ
Дитина з Приглухуватістю Неврологічними розладами (гіпотонія, хореоатетоз, розумова відсталість) Захворюваннями легень (синдром дефіциту сурфактанту, інтерстиціальна хвороба легень) Вродженою вадою серця Вовчою пашею Вадами розвитку нирок Будь-якими ознаками спадкової остеодистрофії Олбрайта (мутація <i>GNAS</i>)
Сімейний анамнез Крової спорідненості Вади розвитку нирок Приглухуватості Специфічних вад розвитку (зазначені вище) Розумової відсталості невизначеної етіології, незважаючи на адекватне лікування ВГ у членів сім'ї Будь-яких ознак спадкової остеодистрофії Олбрайта (мутація <i>GNAS</i>)

Під час консультування належить з'ясувати спадковість та ризик рецидиву синдромного, первинного або центрального ВГ у пацієнта на основі підтипу ВГ, сімейного анамнезу та, якщо відомо, (генетичної) причини.

Батьків з дитиною з ВГ, або сім'ї, в яких є випадки ВГ, слід поінформувати щодо існування основних форм первинного ВГ (дисгенезію щитоподібної залози і дисгормоногенез), про центральний та синдромний ВГ, а також про спадковість та ризик рецидиву, а також наявність супутніх розладів при синдромному ВГ.

Додаток 5
до Стандарту медичної допомоги
«Вроджений гіпотиреоз»
(підпункт 7 пункту 3 розділу II)

Гени, пов'язані з дисгенезією ЩЗ або синдромним первинним ВГ

Ген (OMIM)	Роль білка	Тиреоїдний фенотип	Успадкування	Асоційовані аномалії
<i>NKX2-1</i> (600635)		Варіативний	АД	Респіраторний дистрес, хореоатетоз, мінлива експресивність
<i>FOXE1</i> (602617)	ЯФ	Атиреоз, виражена гіпоплазія	АР	Розщеплення піднебіння, атрезія хоан і колюче волосся
<i>PAX8</i> (167415)	ЯФ	Варіативний	АД	Дефекти сечовидільної системи (підковоподібна нирка, агенезія нирок, аномалії сечоводів і яєчок), змінна експресія
<i>NKX2-5</i> (600584)	ЯФ	ЩЗ in situ, варіативний гіпотиреоз	незрозуміло	Вроджені вади розвитку серця
<i>GLIS3</i> (610192)	ЯФ	Варіативний	АР	Неонатальний діабет, полікістоз нирок і холестаз
<i>JAG1</i> (601920)	зубчастий білок 1: ліганд рецептора Notch	Варіативна ортотопічна гіпоплазія	АД	Вроджені вади розвитку серця, змінна експресія
<i>TBX1</i> (602054)	ЯФ	ЩЗ in situ	АД	Синдром Ді Джорджі з вродженими вадами серця, змінна експресія
<i>NTN1</i> (601614)	Секретований білок, пов'язаний з ламініном	Ектопія ЩЗ	невідомо	Артрогрипоз
<i>CDCA8</i> (609977)	Білок 8, пов'язаний із циклом поділу клітини, або Бореалін: компонент CPC	Ектопія та асиметрія ЩЗ, геміагенез	Варіативний (АД, АР)	Спорадичні випадки не описані
<i>TUBB1</i> (612901)	Член сімейства білків β -тубуліну	Дисгенез ЩЗ	АД	Утворення макротромбоцитів і гіперагрегація тромбоцитів

Примітки: АД -аутосомно-домінантний; АР - аутосомно-рецесивний; ЯФ - ядерний фактор; CPC - Chromosomal Passenger Complex; OMIM - Online Mendelian Inheritance in Men (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>).

Гени, асоційовані з тиреоїдним дисгормоногенезом

Ген (OMIM)	Роль білка	Тиреоїдний фенотип	Тип успадкування	Асоційовані аномалії
<i>TSHR</i> (603372)	G-білковий рецептор	Повна або часткова резистентність до ТТГ: а) явний атиреоз б) ЩЗ in situ в) тяжкий або легкий гіпотиреоз	АД, АР	
<i>GNAS</i> (139320)	Альфа-субодиниця стимулювального гуанін-нуклеотидзв'язувального білка (G білка)	Часткова резистентність до ТТГ, легкий гіпотиреоз	Материнське успадкування, батьківський імпринтинг генного локусу	Псевдогіпопаратиреоз (резистентність до кількох гормонів)
<i>SLC5A5</i> (601843)	Симпортер йодиду натрію	Відсутнє або низьке поглинання йоду при сцинтиграфії, мінливий гіпотиреоз і зоб	АР	
<i>SLC26A4/PDS</i> (605646)	Пендрин: аніонний транспортер	Дефект часткової організації йоду, гіпотиреоз від легкого до помірного, зоб, високий ТГ у сироватці крові	АР	Синдром Пендредда: сенсоневральна приглухуватість з розширенням водопроводу присінку, схильність до алкалозу
<i>DUOX1/ DUOX2</i> (606758/ 606759)	Подвійні оксидази: система утворення пероксиду	Частковий або повний дефект організації йоду, зоб, транзиторний або постійний гіпотиреоз різного ступеня тяжкості, високий ТГ у сироватці крові	АД, АР	
<i>DUOXA2</i> (612772)	Подвійний білок, асоційований з оксидазою: шаперон ендоплазматичного ретикулуму	Частковий або повний дефект організації йоду, зоб, транзиторний або постійний гіпотиреоз різного ступеня тяжкості, високий ТГ у сироватці крові	АР	
<i>TPO</i> (606765)	Тиреоїдна пероксидаза: йодидна органіфікація та	Повний дефект організації йоду, тяжкий гіпотиреоз, зоб, високий ТГ у сироватці крові	АР	

	тиронінове сполучення			
<i>TG</i> (188450)	ТГ: глікопротеїн-попередник тиреоїдних гормонів	Високе поглинання йоду, змінний гіпотиреоз, вроджений або швидко зростаючий зоб, низький ТГ у сироватці крові	АР	
<i>IYD/DEHAL</i> (612025)	Дегалогеназа забезпечує накопичення йодиду в щитоподібній залозі	Збережене поглинання йодиду, негативний тест на виділення перхлорату, зоб, мінливий гіпотиреоз, високі сироваткові ТГ і концентрації MIT/DIT у сироватці та сечі	АР або АД з неповною пенетрантністю	
<i>SLC26A7</i> (608479)	Аніонний транспортер	Зоб, мінливий гіпотиреоз, збережене захоплення йодиду, частковий дефект виділення перхлорату, високий сироватковий ТГ	АР	

Примітки: АД - аутосомно-домінантний; АР - аутосомно-рецесивний; MIT/DIT - монойодтирозин/дйодтирозин; ТГ - тиреоглобулін.

Гени, асоційовані з центральним ВГ і пов'язаними фенотипами

Ген (OMIM)	Функція білка	Тиреоїдний фенотип	Тип успадкування	Асоційовані аномалії
<i>Ізольований центральний ВГ</i>				
<i>TSHB</i> (188540)	Субодина цього гормону	Неонатальний початок з низьким ТТГ	АР	Високий α GSU і нормальний рівень ПРЛ у сироватці крові, гіперплазія гіпофіза оборотна при прийомі LT4
<i>TRHR</i> (188545)	GPCR	Нормальний рівень ТТГ і низький рівень ПРЛ у сироватці крові, ослаблена відповідь ТТГ / ПРЛ на тест стимуляції ТРГ	АР	Перший випадок – чоловік із затримкою росту та надлишковою масою тіла в дитинстві; одна жінка - із тривалою неонатальною жовтяницею
<i>TBLIX</i> (300196)	ЯФ	Легкий ізольований центральний ВГ у чоловіків з нормальним рівнем ТТГ у сироватці крові та нормальною відповіддю на тест стимуляції ТРГ	Х-зчеплений	Розлади слуху

<i>IRS4</i> (300904)	ЯФ	Легкий ізольований центральний ВГ у чоловіків з нормальним рівнем ТТГ у сироватці крові, притуплена відповідь ТТГ на тест стимуляції ТРГ	Х-зчеплений	
<i>IGSF1</i> (300137)	Білок плазматичної мембрани з невідомою функцією	Нормальний рівень ТТГ у сироватці крові та знижена відповідь на тест стимуляції ТРГ; хворіють переважно чоловіки	Х-зчеплений	Низькі рівні ПРЛ, варіативний дефіцит ГР, можливий транзиторний легкий гіпокортицизм і метаболічний синдром; пізні адренархе та уповільнене підвищення тестостерону у чоловіків, відокремлене від росту яєчок, що закінчується постпубертатним макрорхізмом
<i>PROPI</i> (601538)	ЯФ	Різний вік початку	АР	Дефіцит ГР, ПРЛ, ЛГ/ФСГ і пізніші дефекти АКТГ, об'єм гіпофіза від малого до великого
<i>POUIF1</i> (173110)	ЯФ	Різний вік початку	АР, АД	Дефіцит ГР і ПРЛ, високий лоб, гіпоплазія середньої частини обличчя, вдавнений ніс
<i>HESX1</i> (601802)	ЯФ	центральний ВГ	АР, АД	Гіпопітуїтаризм, асоційований із септооптичною дисплазією
<i>SOX3</i> (313430)	ЯФ	центральний ВГ	Х-зчеплений	Гіпоплазія аденогіпофіза з ектопією нейрогіпофіза, персистуючим краніофарингеальним каналом і труднощами з навчанням
<i>OTX2</i> (600037)	ЯФ	центральний ВГ	АД	Гіпоплазія аденогіпофіза з ектопічними дефектами нейрогіпофіза та ока (ано-/мікроофтальмія/дистрофія сітківки)
<i>LHX3</i> (600577)	ЯФ	центральний ВГ	АР	Гіпопітуїтаризм із варіативним дефектом АКТГ, гіпофізом від малого до великого розміру, коротким і ригідним шийним відділом хребта та різними дефектами слуху
<i>LHX4</i> (602146)	ЯФ	центральний ВГ	АР, АД	Варіативний гіпопітуїтаризм, гіпоплазія аденогіпофіза з ектопією нейрогіпофіза, синдром

				Арнольда-Кіарі, гіпоплазія мозолистого тіла
<i>LEPR</i> (601007)	цитокіновий рецептор	центральный ВГ	АР	Гіперфагія, ожиріння в поєднанні з центральним гіпогонадизмом
<i>SOX2</i> (184429)	ЯФ	центральный ВГ	АД	Варіативний гіпопітуїтаризм, гіпоплазія гіпофіза, мікрофтальмія, різноманітні труднощі з навчанням
<i>Генетичні дефекти, різним чином пов'язані з центральним ВГ</i>				
<i>PROKR2</i> (607123)	GPCR	Різноманітні дефекти ТТГ	АР, АД	Варіативний гіпопітуїтаризм, пов'язаний із септооптичною дисплазією або синдромом переривання ніжки гіпофіза
<i>NFKB2</i> (164012)	ЯФ	Різноманітні дефекти ТТГ	АД	Дефіцит аденогіпофіза з різною вираженістю імунodefіциту, пов'язаним з дефіцитом АКТГ і змінними дефектами ГР
<i>CHD7</i> (608892)	АТФ-залежна геліказа	Різноманітні дефекти ТТГ	АД	Синдром CHARGE з ектопією нейрогіпофіза та варіативними дефектами ЛГ/ФСГ і ГР
<i>FGFR1</i> (136350)	Рецептор тирозинкінази	Різноманітні дефекти ТТГ	АД	СК і нВГГ, варіативний зв'язок з дефектами інших гормонів гіпофіза, включаючи ТТГ, септооптичну дисплазію та ектопію задньої частки гіпофіза
<i>FGF8</i> (600483)	ФР	Різноманітні дефекти ТТГ	АР	СК і нВГГ, варіативний зв'язок з дефектами інших гормонів гіпофіза, включаючи ТТГ, голопрозенцефалія та агенезія мозолистого тіла
<i>FOXA2</i> (600288)	ЯФ	дефекти ТТГ	АД	Гіпопітуїтаризм з черепно-лицьовими аномаліями, аномаліями органів, що походять від ентодерми, і гіперінсулінізм

Примітки: αGSU - субодиниця альфа-глікопротеїну; АД - аутосомно-домінантний; АКТГ - аденокортикотропний гормон; АР - аутосомно-рецесивний; АТФ - аденозинтрифосфат; CHARGE - колобома, аномалія серця, атрезія хоан, затримка розвитку, аномалії статевих органів і вуха; ГР - гормон росту; GPCR - рецептор G-білкового; ЛГ - лютеїнізуючий гормон; LT4 - левотироксин; нВГГ - нормосмотичний вроджений гіпогонадотропний гіпогонадизм; ПРЛ - пролактин; СК - синдром Каллмана; ТРГ - тиреотропін-рилізінг-гормон, *TRHR* – рецептор тиреотропін-рилізінг-гормону (P-ТРГ); ФР - фактор росту; ФСГ - фолікулостимулювальний гормон; ЯФ - ядерний фактор.