

Редакционные материалы

Комментарии к разделу клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации, относящемуся к диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у детей**Кияев А.В.**

ГБОУ ВПО “Уральский государственный медицинский университет”, Екатеринбург, Россия

Статья посвящена обсуждению раздела клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации, касающегося диагностики и лечения субклинического гипотиреоза у детей.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, дети, АИТ.

Comments to part of the European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in children**Kiyayev A.V.**

Ural State Medical University, Yekaterinburg

The article is dedicated to the discussion about part of European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in children.

Key words: subclinical hypothyroidism, children, autoimmune thyroiditis.

Приступая к обсуждению клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА) по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза (СГ) у беременных женщин и детей [1], а именно их раздела, касающегося детей, хотелось бы поблагодарить В.В. Фадеева (далее – ВФ) за его, как всегда, исчерпывающие комментарии непосредственно самих рекомендаций и заключений, содержащихся в публикации, а также за глубокий анализ существующих проблем доказательности исследований в области патологии щитовидной железы (ЩЖ) во время беременности [2], что в равной, если не в большей, степени относится и к детскому возрасту.

Вместе с тем наибольший практический интерес лично у меня вызвали как сам текст документа, так и литературные источники, на которые опирались эксперты при формировании своих заключений и рекомендаций, с учетом присвоения им определенного уровня доказательности.

Субклинический гипотиреоз у детей

На мой взгляд, основным недостатком этого раздела рекомендаций является отсутствие попыток какого-либо обозначения верхних пределов референсных значений тиреотропного гормона (ТТГ) для детей различного возраста, обозначим их как возраст-специфические диапазоны. Если для беременных в рекомендации №2, имеющей довольно слабую доказательную базу (2W), предлагаются триместр-

специфические диапазоны для ТТГ, которые дают возможность клиницистам принять хоть какую-то точку разделения для диагностики СГ, то для детей группа европейских экспертов не взяла на себя смелость обозначить отправные точки. Очевидно, это связано с ограничением как количества, так и литературной доступности эпидемиологических исследований на эту тему. Однако имеется как минимум два исследования, проведенных у детей в соответствии с критериями NACB (Национальная академия клинической биохимии) по формированию референсных выборок для определения ТТГ, которые продемонстрировали более высокие значения верхнего предела ТТГ у детей [3, 4]. Вместе с тем, учитывая давно назревшую необходимость хотя бы в публикации возраст-специфических диапазонов ТТГ для детей, можно было бы рассмотреть значения верхнего предела ТТГ, рекомендованные весьма авторитетной в области лабораторной диагностики той же NACB в 2003 г. [5]: 10 нед – 10 мЕд/л; 14 мес – 7 мЕд/л; 5 лет – 6 мЕд/л; 14 лет – 5 мЕд/л, присвоив им, к примеру, уровень 3W.

Заключения

В общей группе детей и подростков с СГ (ТТГ > 5,5–10 мЕд/л) функция ЩЖ нормализуется более чем в 70% случаев, а в большинстве оставшихся случаев СГ сохраняется на протяжении последующих 5 лет, но редко переходит в явный гипотиреоз.

Данное заключение, как и ряд следующих из этого рекомендаций, базируется на единственном исследовании, проведенном в Израиле [6], в котором из госпитальной базы данных (“Clalit Health Medical Organization”, 2002 г.) были отобраны 121 052 пациента в возрасте от 6 мес до 16 лет, у которых без клинических показаний определялся уровень ТТГ (РИ: 0,35–5,5 мЕд/л). Необходимо отметить, что выборка оказалась неоднородной по возрасту (менее 25% – дети до 8 лет и более половины – в возрасте от 12 до 16 лет) и полу (35% из всех обследованных девочки старше 12 лет), что, безусловно, отразилось на конечных результатах. Из всей когорты у 0,2% ТТГ был понижен (<0,35 мЕд/л), у 2,9% – повышен (>5,5–10 мЕд/л) и у 0,4% уровень ТТГ был >10 мЕд/л. После определения св.Т₄ у детей из этих групп было выявлено чуть больше 1% случаев явного гипотиреоза ($n = 1177$) и гипертиреоза ($n = 49$) и они были исключены из дальнейшего наблюдения, т.е. реально было выявлено 2,3% детей с СГ. Наиболее впечатляющие результаты авторы получили после второго тестирования ТТГ, которое в среднем проводилось через 2 мес после исходного (!): “спонтанная” нормализация уровня ТТГ произошла у 78,9% детей с пониженным ТТГ и у 73,6% – с повышенным, а из группы детей с ТТГ >10 мЕд/л только у одного из четырех в повторном анализе, проведенном менее чем через 1 мес, сохранялся прежний уровень ТТГ! По сути, очевидная лабораторная ошибка, а полученные результаты, по моему мнению, убедительно свидетельствуют о том, что рутинное определение ТТГ в детском возрасте без наличия на то соответствующих показаний вообще нецелесообразно. Наиболее значимые для клинической практики результаты были получены в процессе 5-летнего динамического наблюдения за небольшой группой детей с исходным ТТГ > 10 мЕд/л (точное количество не указывается, по моим вычислениям – около 30): только у половины развился гипотиреоз, потребовавший назначения заместительной терапии! Возьму на себя смелость перефразировать экспертное заключение: “в общей группе детей и подростков с СГ (ТТГ > 5,5–10 мЕд/л) этого диагноза попросту нет более чем в 70% случаев...”.

Неиммунный (идиопатический) СГ, выявленный при неонатальном скрининге, является гетерогенным расстройством, которое спонтанно проходит в 58% случаев (от 36 до 88%) или остается стойким, но прогрессирует только примерно в 10% случаев, по данным 8-летнего наблюдения.

Что же считать СГ, теперь уже выявленным при неонатальном скрининге? В статьях, упоминаемых в тексте рекомендаций [7–9], дискутируется вопрос о точке разделения как при самом скрининге на

врожденный гипотиреоз (приводятся значения ТТГ от 30 до 5 мЕд/л), так и при ретестировании, которое проводится, как правило, до 1 мес жизни ребенка (обсуждаются значения верхнего предела ТТГ выше РИ: 4–5–6 мЕд/л). Авторы сходятся во мнении, что чем ниже эта точка, тем выше частота как врожденного, так и субклинического гипотиреоза, что вполне логично.

Основные положения этого “заключения” опять же следуют из единственного исследования [10], в которое были включены 44 ребенка с “неонатальным” ТТГ > 20 мЕд/л, причем у 23 из них при ретесте ТТГ был ниже 5 мЕд/л (т.е. СГ уже не было!), а у 21 – ТТГ был в пределах 5–12 мЕд/л. Через 2–3 года наблюдения у 16 из 44 детей уровень ТТГ нормализовался (<4 мЕд/л), а у остальных находился в пределах от 4 до 10 мЕд/л, при этом большинству из них (19 из 28) была назначена заместительная терапия. В течение 8-летнего наблюдения за оставшимися без лечения 25 детьми уровень ТТГ был нормальным. Вместе с тем интересно, что у всех 44 детей были проведены УЗИ шеи и генетическое обследование (гены *TPO* и *RTSH*). У 2 из 25 детей с нормальным уровнем ТТГ были выявлены мутации гена *TPO* и у 1 – отсутствие одной из долей ЩЖ (гемиагензия), а в группе из 19 детей с СГ, получавших заместительную терапию, у 1 выявлена мутация гена рецептора ТТГ и у 4 – гемиагензия ЩЖ.

С учетом собственного 15-летнего клинического опыта именно в этой области детской тиреологии хотелось бы обозначить личную позицию: идиопатическим (неаутоиммунным) СГ при проведении ретестирования в период новорожденности следует считать превышение ТТГ > 10 мЕд/л при нормальном уровне св.Т₄. Именно подобные случаи имеют клиническое значение и требуют динамического наблюдения на фоне физиологических доз препаратов йода. Необходимо контролировать функцию ЩЖ 1 раз в 6–12 мес с обязательным поиском врожденных причин СГ: проведение визуализации для исключения тиреоидной дисгенезии (УЗИ шеи и по показаниям – радиологическое обследование), а при отсутствии морфологических изменений в случае типичного расположения ЩЖ – генетическое обследование.

СГ в 10 раз чаще встречается у детей с синдромом Дауна по сравнению с общей популяцией. При отсутствии циркулирующих антител к ЩЖ у младенцев и маленьких детей нормализация ее функции при СГ происходит более чем в 70% случаев. У детей старше 8 лет СГ более вероятно связан с АИТ.

Высокая частота СГ при синдроме Дауна скорее связана с более пристальным вниманием к этим “солнечным” детям как со стороны родителей, так

Клинические исходы СГ на фоне АИТ у детей

Авторы, год, страна	n	Исходный ТТГ, мЕд/л	Период наблюдения, годы	Клинические исходы		
				↑ТТГ/ гипотиреоз	СГ	эутиреоз
D.C. Moore, 1994, США [12]	18	19,1 (5,2–64)	5,8	1	10	7
S.V. Wang et al., 2006, Тайвань [13]	15	>5 – <20	6,4 ± 3,9	4	3	8
S. Gopalakrishnan et al., 2008, Индия [14]	32	10,9 (6,8–18,7)	>2	4	21	7
A. Fava et al., 2009, Италия [15]	14	9,3 ± 3,7	4,7 (2,8–12,4)	1	10	3
G. Radetti et al., 2006, Италия [16]	55	>8,8 – <10	4,9 (0,1–32,6)	23	16	16
H. Demirbilek et al., 2009, Турция [17]	29	8,0 (6,2–11,6)	3,4 (1,8–6,0)	11	9	9
G. Radetti et al., 2012, Италия [18]	87	>8,8 – <10	3,0	34	17	36
Всего: 7 исследований	250		4,3	78	86	86
Доля исходов, %				31,2	34,4	34,4
* 5 исследований, исключены [16, 18]	108		4,0	21	53	34
* Доля исходов, % исключены [16, 18]				19,4	49,1	31,5

* – строки, добавленные автором статьи.

и медицинского персонала, а соответственно с более частым обследованием. Интересно, что диагноз СГ определялся при нормальном уровне тиреоидных гормонов и ТТГ от 5,5 до 25 мЕд/л, в отличие от здоровых детей [11]. Выявление СГ у детей старшего возраста вполне обоснованно связывают с более частым, чем в популяции, развитием аутоиммунного тиреоидита (АИТ) при различных генетических синдромах.

При СГ вследствие АИТ функция ЩЖ нормализуется примерно у 34% пациентов, остается стабильной у 42% и ухудшается у 24% детей, по данным 4-летнего наблюдения, при этом в индивидуальных случаях эта вероятность может значительно варьировать и во многом зависит от использованных критериев диагностики СГ.

Эксперты опять же акцентируют внимание, пожалуй, на основной проблеме детской тиреодологии – отсутствии единых критериев диагностики СГ или верхнего предела ТТГ в детском возрасте! В табл. 2 (из текста рекомендаций) представлены основные результаты 7 обсервационных исследований в различных этнических популяциях детей с СГ в исходе АИТ (критерии отбора: количество участников >10 и период наблюдения не менее 2 лет). Ознакомившись с первоисточниками, я позволил себе дополнить эту таблицу последними строками по следующим соображениям. В двух работах одной группы авторов [16, 18], наиболее представительных по количеству участников и не соответствующих по конечным исходам остальным исследованиям, вообще не определялись уровни тиреоидных гормонов (св.Т₄ и св.Т₃), а неблагоприятным исходом считалось превышение ТТГ > 10 мЕд/л, что не может быть расценено как явный гипотиреоз по определению. Таким образом, из 108 детей с СГ в исходе АИТ, наблюдав-

шихся в среднем 4 года, только у одного из пяти может произойти снижение функции ЩЖ, что потребует назначения заместительной терапии, а остальные дети требуют динамического наблюдения.

У детей с ожирением уровень ТТГ между 5 и 7 мЕд/л вероятно является следствием, а не причиной ожирения.

Прекрасное заключение! Явно напрашивается его продолжение “...следовательно, определение ТТГ у них для исключения эндокринных причин ожирения нецелесообразно”, о чем мы ранее уже сообщали на страницах уважаемого журнала [19].

У большинства детей с СГ отсутствуют симптомы и признаки явного гипотиреоза.

Вероятно, у какого-то меньшинства детей с СГ все-таки имеются симптомы и признаки “гипотиреоза”, которые явно не могут быть связаны с нормальным уровнем тиреоидных гормонов. Если бы было по-другому, пришлось бы в корне менять само определение СГ.

Недостаточно исследований, оценивающих влияние СГ на нейрофизиологическое развитие детей младше 3 лет. Данные в этом плане относительно более старших детей противоречивы.

В тексте рекомендаций имеется ссылка на опять же единственное, но контролируемое исследование у детей с СГ, в котором доказано отсутствие влияния СГ в течение 2 лет на рост, костное созревание и когнитивную функцию у 36 детей в возрасте от 4 до 18 лет [20].

¹ Опечатка исправляется по согласованию с ВФ: заменено слово “старше”.

СГ у детей не ассоциирован с неблагоприятным влиянием на рост и развитие скелета, но при нем могут определяться измененные сердечно-сосудистые параметры.

Высококачественные исследования, изучающие эффекты заместительной терапии СГ у детей, отсутствуют.

Полностью согласен, поэтому принятие решения о ее назначении уважаемые эксперты ЕТА полностью перекалывают на наши плечи, хотя рекомендации все же дают.

Рекомендации

РЕКОМЕНДАЦИЯ 24

У детей в возрасте старше 1 мес, у которых не произошла нормализация уровня ТТГ, рекомендуется терапия L-T₄ до возраста 3 лет, то есть до периода, когда развитие головного мозга уже не будет зависеть от тиреоидных гормонов. В дальнейшем терапия может быть отменена с целью оценки стойкости или транзиторного характера гипотиреоза (2S).

Эта рекомендация базируется, по всей видимости, исключительно на мнении экспертов, поскольку никаких исследований на этот счет в тексте не приводится. Вызывает удивление и присвоенный ей уровень доказательности. Свою точку зрения я уже высказал выше.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 25

При стойком повышении уровня ТТГ необходимо проведение визуализации ЩЖ для исключения ее структурных аномалий. Дальнейшее генетическое обследование проводится по показаниям (1S).

Иными словами, после исключения лабораторных ошибок необходим поиск причины, вызвавшей развитие СГ. Поскольку не упоминается возраст детей, то на первом этапе, вероятно, диагностика должна включать в себя УЗИ шеи и определение антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) для исключения наиболее частой приобретенной причины СГ – АИТ, а также врожденных аномалий развития ЩЖ, далее, при их исключении, необходимо проведение молекулярно-генетического обследования.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 26

Детям с СГ старше 3 лет при исходном отсутствии циркулирующих антител к ЩЖ показано динамическое наблюдение с определением уровня ТТГ и АТ-ТПО. Поскольку риск прогрессии СГ достаточно низок, обследование может проводиться один раз в год и еще реже, если отсутствует отрицательная динамика (2S).

Не совсем понятно, с какой целью определять в динамике уровень АТ-ТПО у ребенка с СГ с уже исходно исключенным АИТ?! В этой ситуации, по всей видимости, достаточно будет одного контрольного определения ТТГ и св.Т₄ через 3–6 мес на фоне препаратов йода, дабы убедиться в их нормализации.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 27

Периодическая оценка функции ЩЖ необходима всем детям с синдромом Дауна; детали обследования обсуждаются в отдельных рекомендациях (2S).

Что и регулярно проводится с периодичностью как минимум 1 раз в год.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 28

Риск прогрессирования СГ вероятно повышен у детей с признаками АИТ. В связи с этим определение уровня ТТГ при наличии циркулирующих антител к ЩЖ рекомендуется проводить с интервалом 1 раз в 6–12 мес. Более частое обследование может понадобиться пациентам, у которых исходный ТТГ превышает 10 мЕд/л и при этом принято решение не назначать им заместительную терапию (2W).

Отрадно, что эксперты все же допускают мысль о том, что имеется небольшое количество докторов (автор в их числе), которые могут не назначить заместительную терапию при ТТГ > 10 мЕд/л!

РЕКОМЕНДАЦИЯ 29

Решение вопроса о том, назначать ребенку с СГ заместительную терапию или нет, должно быть комплексным с учетом соотношения преимуществ и недостатков и должно обсуждаться вместе с его родителями. В настоящее время достаточная доказательная база для того, чтобы рекомендовать заместительную терапию большинству детей с СГ и уровнем ТТГ менее 10 мЕд/л при нормальном уровне Т₄, отсутствует² (2W).

Прежде чем говорить о назначении терапии СГ, хотелось бы напомнить определение самого термина “субклинический гипотиреоз”, впервые предложенное более 40 лет назад (в 1973 г.) D.C. Evered – лабораторно (!) зафиксированное повышение уровня ТТГ на фоне **нормальных значений тиреоидных гормонов**. Камнем преткновения детской тиреологии (возвращаясь к этому в который раз!) уже много лет остается открытый вопрос: что же считать повышенным ТТГ? Личная позиция автора сводится к тому, что принципиальным является не сам уровень повы-

² Дополняется по согласованию с ВФ: слово “отсутствует” было пропущено при редактировании рукописи прошлой статьи, посвященной этим рекомендациям.

шения ТТГ 5–10–20 мЕд/л и выше, а именно нормальный уровень тиреоидных гормонов, которые, собственно, и определяют нормальную работу органов-мишеней. Если говорить о детях, то повышение ТТГ необходимо рассматривать исключительно как физиологическую компенсаторную реакцию центральной нервной системы в ответ на какое-то неблагополучие (или причину!) в самой щитовидной железе (врожденные аномалии развития, генетические дефекты рецептора ТТГ либо ферментов, участвующих в синтезе гормонов, АИТ и др.). Резервные возможности у всех разные – кому-то необходим уровень ТТГ 5 мЕд/л, а другому – 30 мЕд/л, чтобы “заставить” ЩЖ адекватно функционировать. Вместе с тем во многих клинических рекомендациях, посвященных СГ у взрослых, обсуждается критическое значение ТТГ в 10 мЕд/л, при превышении которого однозначно показана заместительная терапия тиреоидными гормонами. Откуда же появилась эта точка разделения? Общеизвестно, что взаимоотношение уровня ТТГ и тиреоидных гормонов находится в обратном пропорциональной связи, т.е. чем ниже св.Т₄, тем выше ТТГ. Вероятно, подразумевается, что при повышении ТТГ > 10 мЕд/л имеется клинически значимый дефицит тиреоидных гормонов. Подобных исследований в клинической лабораторной диагностике, доказывающих этот факт, мне найти не удалось.

Возвращаясь к рекомендации № 29, отмечу, что на самом деле еще меньше доказательств в пользу назначения левотироксина у детей и при ТТГ выше 10 мЕд/л (ссылки на исследования в тексте не приводятся), т.е. по сути назначение заместительной терапии при СГ независимо от уровня ТТГ (при *a priori* нормальном св.Т₄) не имеет доказательной базы!

РЕКОМЕНДАЦИЯ 30

Несмотря на то что высококачественных исследований СГ, развившегося после облучения области ЩЖ по поводу опухолей головы и шеи, нет, в таких случаях заместительная терапия представляется целесообразной (2W).

На мой взгляд, более целесообразным в представленной ситуации является все же динамическое наблюдение с контролем УЗИ ЩЖ и ТТГ 1 раз в год, поскольку течение постлучевого тиреоидита у детей имеет, как правило, доброкачественный характер и редко приводит к развитию гипотиреоза, а визуализация ткани необходима в связи с более высоким риском развития радиогенного рака ЩЖ.

Резюмируя свои комментарии, еще раз акцентирую внимание на низком уровне доказательности представленных “рекомендаций” (надеюсь, что читатели смогли в этом убедиться), обусловленном существующими объективными проблемами в организа-

ции высококачественных исследований в детском возрасте, т.е. по сути большинство заключений и рекомендаций базируется исключительно на мнении авторитетных экспертов ЕТА, а присвоенный им уровень доказательности явно завышен. Именно в связи с этим я и позволил проявить определенную вольность в своих комментариях.

И в заключение хотелось бы внести несколько предложений, требующих обсуждения как минимум на страницах этого журнала.

1. В реальной клинической практике наиболее целесообразно использовать возраст-специфические диапазоны ТТГ, рекомендованные NACB [5]: 10 нед – 10 мЕд/л; 14 мес – 7 мЕд/л; 5 лет – 6 мЕд/л; старше 14 лет – 5 мЕд/л. При превышении указанных значений провести повторное тестирование не позднее 1 мес с определением уровня св.Т₄. В случае подтверждения диагноза СГ необходимо установить его причину, а именно:

- УЗИ шеи и определение АТ-ТПО для исключения АИТ (в крайне редких случаях, при наличии типичной УЗ-картины АИТ и нормальном уровне АТ-ТПО, может потребоваться определение антител, блокирующих рецептор ТТГ), а также врожденных аномалий развития ЩЖ;
- в случае типично расположенной ЩЖ провести молекулярно-генетическое обследование (по показаниям – гены *NIS*, *TPO*, *Tg*, *RTSH* и др.). При отсутствии причин СГ следует рассматривать индивидуальное повышение уровня ТТГ как лабораторный феномен, не имеющий клинического значения.

2. Ограничить показания к определению ТТГ в детском возрасте (в свете СГ) следующими случаями: облучение головы и шеи в анамнезе; генетические синдромы; врожденные аномалии развития ЩЖ либо признаки АИТ, выявленные при УЗИ. Единственный клинический симптом “гипотиреоза” (задержка физического и полового развития, затрудненная дефекация и др.) не является показанием для исключения “субклинического” гипотиреоза!

3. При диагностике СГ, независимо от уровня повышения ТТГ и его причин, предпочтительно динамическое наблюдение с контролем ТТГ и св.Т₄ 1 раз в 6 мес на фоне проведения индивидуальной йодной профилактики, поскольку не имеется убедительных доказательств о преимуществах назначения заместительной гормональной терапии.

Информация о конфликте интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *European Thyroid Journal*. 2014;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597
2. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин и детей. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10. – №3 – С. 20-26.
[Fadeyev VV. Comments to the European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(3):20-26. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket2014320-26
3. Marwaha RK, Tandon N, Desai A, Kanwar R, Grewal K, Aggarwal R, et al. Reference range of thyroid hormones in normal Indian school-age children. *Clin Endocrinol*. 2008;68(3):369-74. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03048.x.
4. Кияев А.В., Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю., Королева Н.П., Боярский С.Н., Цвиренко С.В. Референсные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита. // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54. – №4 – С. 14-17.
[Kijaev AV, Savelyev LI, Gerasimova LY, Koroleva NP, Boyarsky SN, Tsirenko SV. The reference values of thyroid hormone and the prevalence of subclinical thyroid dysfunctions in adolescents in a mild iodine deficiency area. *Problemy Endocrinologii* 2008; 54(4):14-17. (In Russ.)].
5. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease *Thyroid*. 2003;13(1):3-126. doi: 10.1089/105072503321086962.
6. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1678–1682. doi: 10.1210/jc.2008-2615.
7. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*. 2007; 94(1):268–277. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.03.012
8. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(8):2422–2429. doi: 10.1210/jc.2011-1073.
9. LaFranchi SH. Increasing incidence of congenital hypothyroidism: some answers, more questions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(8):2395–2397. doi: 10.1210/jc.2011-1850.
10. Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, et al. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2679-2685. doi: 10.1210/jc.2007-2612.
11. Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillaron JJ, Flores JA, Hernandez E, et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res*. 2013; 73(5): 674-678. doi: 10.1038/pr.2013.26.
12. Moore DC. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150(3): 293-297. doi: 10.1001/archpedi.1996.02170280063012.
13. Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr*. 2006;165(7):481-483. doi: 10.1007/s00431-006-0112-5.
14. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M, Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics*. 2008;122(3):670-674. doi: 10.1542/peds.2008-0493.
15. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*. 2009;19(4):361-367. doi: 10.1089/thy.2008.0239.
16. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*. 2006;149(6):827-832. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.08.045.
17. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(3):451–454. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03501.x.
18. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, et al. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(3):394-398. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04251.x.
19. Кияев А.В., Савельев Л.И., Поляк О.Ю., Герасимова Л.Ю., Цвиренко С.В. Необходимо ли рутинное определение тиреотропного гормона у всех детей и подростков с ожирением? Собственное исследование и начало дискуссии. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – Т. 4. – №4 – С. 30-33.
[Kijaev AV, Savelev LI, Pollak OJ, Gerasimova LJ, Zvirenko SV. Is there Routine Testing of TSH Necessary in all Children with Obesity? An Original Study and Beginning of Discussion. *Clinical and experimental thyroidology*. 2008;4(4):30-33. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket20084430-33
20. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):591–597. doi: 10.1530/EJE-10-0979.

Кияев Алексей Васильевич – доктор мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП, главный детский эндокринолог МЗ Свердловской области, ГБОУ ВПО “Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.

Для корреспонденции: Кияев Алексей Васильевич – thyroend@mail.ru