

Особенности поражения щитовидной железы у пациентов с синдромом Дауна

А.Д. Гудис ✉, А.В. Витебская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Продемонстрировать распространенность и структуру заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у детей с синдромом Дауна (сД), проанализировать особенности диагностики и лечения.

Основные положения. Патология ЩЖ при сД включает врожденный гипотиреоз (ВГ), субклинический гипотиреоз (СГ), хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) и диффузный токсический зоб (ДТЗ). Заболевания ЩЖ встречаются при сД чаще и возникают раньше, чем в общей популяции; их наличие не зависит от пола. СГ выявляется у 7–40% пациентов с сД, но прогрессирует до манифестного гипотиреоза менее чем в половине случаев. В различных клинических рекомендациях указано, что у больных сД следует регулярно, каждые 6–12 месяцев, контролировать уровень тиреотропного гормона (ТТГ), а при необходимости — свободного тироксина и антител к тиреопероксидазе. Лечение ВГ, ХАИТ и ДТЗ проводится так же, как у пациентов без сД. Большинство исследователей выступают за неназначение терапии левотироксином при СГ, так как отсутствуют доказательства преимущества раннего лечения, а повышенный уровень ТТГ во многих случаях является легким и преходящим.

Заключение. Высокая распространенность и широкий спектр тиреоидной патологии у больных сД требует регулярного контроля гормональных показателей. Сложность трактовки изолированного повышения уровня ТТГ может затруднять принятие решения о назначении терапии. В последние годы стала более обоснованной стратегия «бдительного ожидания» одновременно с более частыми лабораторными исследованиями.

Ключевые слова: синдром Дауна, врожденный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса).

Для цитирования: Гудис А.Д., Витебская А.В. Особенности поражения щитовидной железы у пациентов с синдромом Дауна. Доктор.Ру. 2024;23(6):77–80. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-77-80

Features of Thyroid Pathology in Patients with Down Syndrome

A.D. Gudis ✉, A.V. Vitebskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya, build. 2, Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Aim. To demonstrate the prevalence and structure of thyroid diseases in children with Down syndrome (DS), and to analyze the features of their diagnosis and treatment.

Key points. Thyroid gland pathology in DS includes congenital hypothyroidism (CH), subclinical hypothyroidism (SH), chronic autoimmune thyroiditis (CAT), and diffuse toxic goiter (DTG). Thyroid diseases are more common and occur earlier in individuals with DS than in the general population; their presence is independent of gender. SH is identified in 7–40% of patients with DS, but progresses to overt hypothyroidism in less than half of the cases. Various clinical guidelines recommend that patients with DS should have their thyroid-stimulating hormone (TSH) levels monitored regularly, every 6–12 months, and, if necessary, their free thyroxine and thyroid peroxidase antibodies. The treatment of CH, CAT, and DTG in DS patients is the same as in patients without DS. Most researchers advocate against levothyroxine therapy for SH, as there is no evidence of benefit from early treatment, and elevated TSH levels are often mild and transient.

Conclusion. The high prevalence and wide spectrum of thyroid pathology in patients with DS necessitate regular monitoring of hormone levels. The complexity of interpreting isolated TSH elevation can complicate treatment decisions. In recent years, a more justified strategy of “watchful waiting” along with more frequent laboratory tests has become more prevalent.

Keywords: Down syndrome, congenital hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter (Graves disease).

For citation: Gudis A.D., Vitebskaya A.V. Features of thyroid pathology in patients with Down syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(6):77–80. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-77-80

Синдром Дауна (сД) — генетическое заболевание, вызванное наличием полной или частичной дополнительной копии 21-й хромосомы. Это наиболее распространенное (1 : 800 новорожденных) хромосомное нарушение, ассоциированное с умственной отсталостью. Синдром был описан впервые в 1866 г. британским врачом Джоном Лэнгдоном Хэйдоном Дауном. Но только в 1959 г. французский генетик Жером Ле-Женекье опубликовал работу, подтверждающую, что сД вызван хромосомной аномалией — трисомией 21-й хромосомы. С тех пор проведено мно-

жество исследований, которые способствовали более глубокому пониманию природы этого генетического расстройства и особенностей клинических проявлений и лечения [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СИНДРОМЕ ДАУНА

Помимо умственной отсталости, сД связан с рядом заболеваний, включая врожденные пороки сердца, обструктивное апноэ сна, целиакию и эндокринную патологию.

✉ Гудис Андрей Дмитриевич / Gudis, A.D. — E-mail: phelectro.work@gmail.com

Эндокринные нарушения, такие как дисфункция щитовидной железы (ЩЖ), остеопороз, сахарный диабет, низкорослость, бесплодие и ожирение, гораздо чаще встречаются у людей с сД, чем среди населения в целом [2].

На данный момент известно, что относительно высокий риск заболеваний ЩЖ присутствует на протяжении всей жизни при сД. Патология ЩЖ при сД встречается чаще и возникает раньше, чем в общей популяции, и нередко носит преходящий характер. Риск поражения ЩЖ не связан с полом, ожирением или другими сопутствующими заболеваниями [3].

У детей с сД могут выявляться врожденный гипотиреоз (ВГ), обусловленный недостаточным развитием и функционированием ЩЖ, а также аутоиммунные заболевания ЩЖ, приводящие к нарушению ее функции — гипотиреозу или гипертиреозу [4].

Высокая частота тиреоидной патологии при сД в дупертатном возрасте продемонстрирована в исследовании с участием 320 детей 5–10 лет. У 6 (1,8%) пациентов был первичный ВГ, у одного (0,3%) — приобретенный гипотиреоз вследствие аутоиммунного поражения ЩЖ, у двух (0,6%) — транзиторная гипертиреотропинемия в период новорожденности, у 81 пациента — изолированное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в более старшем возрасте, причем у 65 из них — от 6 до 10 мЕд/мл, а у 16 — от 11 до 20 мЕд/л [5].

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

ВГ считается одной из наиболее распространенных предвратимых причин умственной отсталости. В общей популяции ВГ выявляется с помощью неонатального скрининга у 1 : 2000–3000 новорожденных. Частота ВГ при сД в 28–35 раз выше. Она варьирует от 1 : 113 до 1 : 141 новорожденного. Кроме того, при сД вероятность развития ВГ не зависит от пола, хотя в общей популяции ВГ значительно чаще выявляется у девочек [6].

У большинства пациентов с ВГ гипоплазия ЩЖ является основной аномалией. В исследовании 2012 г. изучено развитие ЩЖ у 13 плодов в период между 23-й и 33-й неделями гестации. Обнаружено, что ЩЖ при сД меньше по размеру, и фолликулов в ней меньше, чем у 5 плодов без сД на том же сроке гестации (контрольная группа). Кроме того, уровень ТТГ был выше 80-го перцентиля у всех плодов, а свободных фракций левотироксина (свТ4) у большинства — ниже 50-го перцентиля [7]. Однако после рождения, по данным ультразвукового исследования, как правило, у младенцев с сД не наблюдается никаких отклонений [5, 7, 8].

В различных исследованиях рассматривались возможные варианты этиологии ВГ у пациентов с сД. Предложено несколько гипотез, например гиперреактивный ответ на стимуляцию тиреотропин-рилизинг-гормоном, периферическая резистентность к гормонам ЩЖ, неадекватный выброс ТТГ и нечувствительность к нему [3, 4, 9].

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ

Субклинический гипотиреоз (СГ) характеризуется изолированным повышением уровня ТТГ до 10 мкМЕ/мл при нормальном содержании гормонов ЩЖ. Распространенность СГ у пациентов с сД колеблется от 7 до 40%. СГ диагностируется независимо от доношенности, низкой массы тела при рождении или перинатальных факторов риска. В большинстве случаев СГ протекает бессимптомно и выявляется при лабораторном тестировании или неонатальном скрининге. Антитела к тиреопероксидазе находят примерно

у 50% пациентов с сД, причем вероятность увеличения титра антител выше при большем уровне ТТГ [3, 6, 9].

СГ может иметь интермиттирующее течение, и именно по этой причине часто возникают споры о том, следует ли его лечить [6]. Например, в одном из исследований у 20 пациентов из 103 наблюдалось изолированное повышение уровня ТТГ, но через 5 лет у 14 (70%) из них этот показатель нормализовался [10].

По результатам отдельных наблюдений, предполагается, что СГ у детей с сД в возрасте до 5 лет в основном носит транзиторный характер, а наличие зоба или антитиреоидных антител ассоциировано с худшими показателями ремиссии. В целом, по оценкам различных авторов, частота прогрессирования СГ до манифестного гипотиреоза составляет менее 50% [11, 12].

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) — аутоиммунное заболевание, поражающее ЩЖ. К особенностям ХАИТ при сД относятся отсутствие зависимости от пола (среди больных без сД преобладают женщины), более ранний возраст дебюта заболевания, более низкий титр антител при постановке диагноза. У больных сД при ХАИТ реже отягощен семейный анамнез, заболевание быстрее прогрессирует до манифестного гипотиреоза, чаще обнаруживается связь с другими аутоиммунными патологиями [12].

Причина повышенной частоты аутоиммунных заболеваний при сД неясна. Выдвинутые теории включают дисфункцию лимфоцитов в неонатальном периоде, чрезмерную экспрессию гена аутоиммунного регулятора *AIRE*, нарушение регуляции цитокинов, интерферона альфа и т. д. [9].

У пациентов с сД выявлено снижение числа Т- и В-лимфоцитов в неонатальном периоде одновременно с атрофией тимуса. Отмечено, что уровень Т-лимфоцитов со временем нормализуется, но В-лимфоцитопения сохраняется. Наблюдается уменьшение концентраций иммуноглобулинов IgM, IgG2 и IgG4 при высоких уровнях IgA, IgG1 и IgG3. Кроме того, снижение содержания CD4+ клеток, связанное с увеличением уровня CD8+ лимфоцитов, приводит к изменению иммунной функции при сД и увеличению частоты аутоиммунных заболеваний и инфекций [9].

Интересно предположение о роли в развитии ХАИТ при сД гена аутоиммунного регулятора *AIRE*, расположенного в области 21q22.3. Он участвует в иммунной регуляции, и инактивирующие мутации в этом гене становятся причинами аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (АПС-1). Гипотиреоз вследствие ХАИТ может быть одним из клинических проявлений АПС-1, но не является обязательным симптомом заболевания. Точная связь между *AIRE* и аутоиммунным поражением ЩЖ при сД не была четко установлена, однако предполагается, что причина — чрезмерная экспрессия этого гена, вызванная присутствием дополнительной копии 21-й хромосомы [13].

Существует мнение о том, что нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов из-за изменений в аденозинтрифосфате и аденозине, нуклеотидах и нуклеозидах, ответственных за иммунную регуляцию, имеет значение при ХАИТ [10]. Рассматривается гипотеза о подавляющем воздействии интерферона альфа на экспрессию генов, участвующих в синтезе свТ4, а также о роли чрезмерной реакции на интерферон [10]. Высказано предположение, что свой вклад в развитие ХАИТ при сД вносит избыточное влияние на аллель DQA1 0301 (ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и целиакией) иммунных регуляторных

генов, расположенных на 21-й хромосоме. Тем не менее не доказано, что специфический генотип HLA связан с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ при сД [10].

ДИФFUЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецепторам ТТГ. Его распространенность при сД оценивается в 0,66% против 0,02% в общей популяции [14, 15].

В отличие от гипотиреоза ДТЗ при сД обычно протекает с выраженными симптомами и легко диагностируется. Заболевание чаще всего проявляется в более старшем возрасте, чем гипотиреоз. Однако ДТЗ возникает у людей с сД раньше, чем в общей популяции. ДТЗ, как и ХАИТ, часто ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями [3, 9, 14, 15].

Данные по течению ДТЗ при сД противоречивы. Одни исследователи отмечают при медикаментозном лечении меньшую продолжительность ремиссии и более высокую частоту рецидивов. В более поздних работах, наоборот, получены данные, что ДТЗ при сД имеет менее тяжелое клиническое течение с меньшей частотой рецидивов после отмены тиамазола [14, 15].

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

В клинических рекомендациях Американской академии педиатрии предписано проверять уровень ТТГ при рождении, в 6 и 12 месяцев, затем 1 раз в год, а при повышенном титре антитиреоидных антител — каждые 6 месяцев [16]. В британских рекомендациях сформулированы те же принципы [17]. Подчеркивается важность скрининга, в основе которого лежит исследование концентрации ТТГ. Если она не соответствует норме или есть клинические симптомы, позволяющие заподозрить дисфункцию ЩЖ, следует также проверить уровень свТ4 [18].

Что касается скрининга на антитела к ЩЖ, то только в британских рекомендациях упоминается измерение уровня антител к тиреопероксидазе при каждом скрининге ЩЖ, которое рекомендуется проводить не реже одного раза в два года, начиная с 1 года на протяжении всей жизни [19]. Можно утверждать, что пациенты с положительным анализом на антитела более склонны к прогрессированию болезни до явного гипотиреоза, поэтому исследование антител может быть полезным инструментом для прогнозирования течения заболевания [6].

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

Врожденный гипотиреоз

В случае выявления ВГ у детей с сД при неонатальном скрининге лечение проводится так же, как у пациентов без сД [17].

Субклинический гипотиреоз

Многие авторы выступают за то, чтобы не лечить СГ при сД, так как это состояние часто бывает транзиторным [9, 20]. По результатам наблюдательных исследований взрослых пациентов с сД, СГ редко переходит в явный гипотиреоз в течение 10–15 лет [6]. Кроме того, лечение СГ, по-видимому, не оказывает положительное влияние на рост и развитие детей с сД [3, 20].

Но некоторые исследователи, напротив, утверждают, что раннее лечение левотироксином потенциально безвредно и может оказывать положительное воздействие на рост

и моторное развитие, что особенно актуально при сД. Существует мнение о лучшем интеллектуальном исходе при раннем лечении легких случаев. Высказывались и предположения, что раннее лечение может предотвратить прогрессирование до тяжелого гипотиреоза [6].

Однако эти версии не получили подтверждения в наблюдательных исследованиях [21, 22]. Несмотря на то что в течение первых 2 лет жизни обнаружено незначительное улучшение в росте и развитии крупной моторики на фоне приема левотироксина по сравнению с таковыми в контрольной группе, при повторном исследовании через 8,7 года каких-либо преимуществ не было [21].

Таким образом, отсутствие четких доказательств преимущества раннего лечения левотироксином и тот факт, что повышенный уровень ТТГ во многих случаях является легким и преходящим, свидетельствуют в пользу неназначения терапии при СГ. Лечение СГ рекомендуется большинством авторов только в случае перехода в явный гипотиреоз. Предложено назначать терапию СГ пациентам с уровнем ТТГ выше 10 мкЕд/мл при наличии зоба или повышенного титра антител к тиреопероксидазе [6, 9].

Хронический аутоиммунный тиреодит

Явный (манифестный) гипотиреоз, проявляющийся повышенным уровнем ТТГ в сочетании с низким уровнем свТ4, требует заместительной терапии левотироксином. Наличие положительных титров антитиреоидных антител при отсутствии биохимических доказательств и клинических симптомов гипотиреоза не является основанием для лечения, но требует тщательного и строгого наблюдения и более частого лабораторного исследования гормональных показателей [9].

Диффузный токсический зоб

Терапия тиреостатиками назначается так же, как у пациентов с ДТЗ без сД. После прекращения лечения тиамазолом может развиваться гипотиреоз, что потребует назначения левотироксина. Частота рецидивов после отмены препарата варьирует, но опубликованы показатели, достигающие 100% [14, 15, 23].

При выборе варианта радикального лечения ДТЗ рекомендуется принимать во внимание, что применение хирургических и анестезиологических методов может иметь ограничения из-за черепно-лицевых аномалий и короткой шеи, типичных для сД. В связи с этим радиойодтерапия рассматривается как наиболее оптимальный вариант. Но к выбору тактики лечения следует подходить индивидуально [4, 14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы стали более понятны механизмы, лежащие в основе дисфункции ЩЖ при сД. Высокая распространенность и широкий спектр тиреоидной патологии, от врожденного гипотиреоза до приобретенного в течение жизни гипо- и гипертиреоза, требуют регулярного контроля гормональных показателей.

Сложность трактовки изолированного повышения содержания ТТГ может затруднять принятие решения о назначении терапии. В последние годы стала более обоснованной стратегия «бдительного ожидания» одновременно с более частыми лабораторными исследованиями. Это подчеркивает актуальность разработки отечественных клинических рекомендаций, включающих алгоритм ведения пациентов с СГ и сД.

Особенности течения и лечения ДТЗ при сД требуют дальнейших уточняющих исследований.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гудис А.Д. — отбор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Витебская А.В. — написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gudis, A.D. — selection of publications on the article's topic, manuscript writing; Vitebskaya, A.V. — manuscript writing, critical content review, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Founding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.
The authors declare no external funding.

Об авторах / About the authors

Гудис Андрей Дмитриевич / Gudis, A.D. — ординатор 2-го года по специальности «детская эндокринология» кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. E-mail: phelectro.work@gmail.com
Витебская Алиса Витальевна / Vitebskaya, A.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9857-9551. <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>. E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zaman S., Fortea J. The crucial history of Down syndrome. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):222. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00047-32
- Dimopoulos K., Constantine A., Clift P., Condliffe R. et al. Cardiovascular complications of Down syndrome: scoping review and expert consensus. *Circulation.* 2023;147(5):425–41 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059706
- Szeliga K., Antosz A., Skrzynska K., Kalina-Faska B. et al. Subclinical hypothyroidism as the most common thyroid dysfunction status in children with Down's syndrome. *Front. Endocrinol.* 2022;12:782865. DOI: 10.3389/fendo.2021.782865
- Feldman P.M., Rodriguez N., Morrison E., Barton B. et al. Prospective study of thyroid function in the first year of life in infants with Down syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 2023;182(6):2903–11. DOI: 10.1007/s00431-023-04954-w
- Tüysüz B., Beker D.B. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr.* 2001;90(12):1389–93. DOI: 10.1080/08035250152708770
- Metwalley K.A., Farghaly H.S. Endocrinal dysfunction in children with Down syndrome. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2022;27(1):15–21. DOI: 10.6065/apem.2142236.118
- Kaplowitz P.B. Neonatal thyroid disease: testing and management. *Pediatr. Clin. North Am.* 2019;66(2):343–52. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.005
- AlAaraj N., Soliman A.T., Itani M., Khalil A. et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in infants and children with Down Syndrome (DS) and the effect of thyroxine treatment on linear growth and weight gain in treated subjects versus DS subjects with normal thyroid function: a controlled study. *Acta Biomed.* 2019;90(8-5):36–42. DOI: 10.23750/abm.v90i8-S.8503
- Aversa T., Corica D., Zirilli G., Pajno G.B. et al. Phenotypic expression of autoimmunity in children with autoimmune thyroid disorders. *Front. Endocrinol.* 2019;10:476. DOI: 10.3389/fendo.2019.00476
- Molinari S., Fossati C., Nicolosi M.L., Di Marco S. et al. Endocrine, auxological and metabolic profile in children and adolescents with Down syndrome: from infancy to the first steps into adult life. *Front. Endocrinol.* 2024;15:1348397. DOI: 10.3389/fendo.2024.1348397
- Sanyal D., Bhattacharjee K. High thyroid-stimulating hormone level in Down's syndrome: a mere resetting of hypothalamopituitary axis in subclinical hypothyroidism? *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2020;24(5):406–9. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_422_20
- Noble S.E., Leyland K., Findlay C.A., Clark C.E. et al. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. *Arch. Dis. Child.* 2000;82(1):27–31. DOI: 10.1136/adc.82.1.27
- Söderbergh A., Gustafsson J., Ekwall O., Hallgren A. et al. Autoantibodies linked to autoimmune polyendocrine syndrome type I are prevalent in Down syndrome. *Acta Paediatr.* 2006;95(12):1657–60. DOI: 10.1080/08035250600771466
- Goday-Arno A., Cerda-Esteva M., Flores-Le-Roux J.A., Chillaron-Jordan J.J. et al. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin. Endocrinol.* 2009;71(1):110–14. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03419.x
- Nurcan Cebeci A., Schempp V., Förtsch K., Gohlke B. et al. Graves' disease in children with Down syndrome. *Endocr. Connect.* 2024;13(6):e240032. DOI: 10.1530/EC-24-0032
- Hershkovitz E., Strich D. Editorial: endocrine dysfunction in patients with Down syndrome. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1336637. DOI: 10.3389/fendo.2023.1336637
- Dalrymple R.A. Thyroid disorder in children and young people with Down syndrome: DSMIG guideline review. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2022;107(1):34–5. DOI: 10.1136/archdischild-2020-321080
- Erllichman I., Mimouni F.B., Erllichman M., Schimmel M.S. Thyroxine-based screening for congenital hypothyroidism in neonates with Down syndrome. *J. Pediatr.* 2016;173:165–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.039
- Charleton P.M., Dennis J., Marder E. Medical management of children with Down syndrome. *Pediatr. Child Health.* 2014;24(8):362–9. DOI: 10.1016/j.paed.2013.12.004
- Gorini F., Coi A., Pierini A., Assanta N. et al. Hypothyroidism in patients with Down syndrome: prevalence and association with congenital heart defects. *Children (Basel, Switzerland).* 2024;11(5):513. DOI: 10.3390/children11050513
- Murillo-Llorente M.T., Pérez-Bermejo M., Llacer-Heredia V., Tomás-Aguirre B. et al. Is there an adequate therapeutic approach to thyroid pathology in patients with Down syndrome? *Diagnostics (Basel, Switzerland).* 2023;13(23):3499. DOI: 10.3390/diagnostics13233499
- Nagasaki K., Minamitani K., Nakamura A., Kobayashi H. et al. Guidelines for newborn screening of congenital hypothyroidism (2021 revision). *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2023;32(1):26–51. DOI: 10.1297/cpe.2022-0063
- Aversa T., Valenzise M., Salerno M., Corrias A. et al. Metamorphic thyroid autoimmunity in Down syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. *Ital. J. Pediatr.* 2015;41:87. DOI: 10.1186/s13052-015-0197-4

Поступила / Received: 22.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 10.06.2024