

ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Адельмурзина А.И., Викторов В.В.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: aigulia89@yandex.ru

Аннотация. В работе поднимается вопрос актуальности гормональных нарушений у недоношенных новорожденных, а именно дисфункции тиреоидной системы. Проанализированы результаты скрининга на врожденный гипотиреоз у детей со сроком гестации 26-36 недель, определены уровни повышения тиреотропного гормона. Основная группа исследуемых сравнивалась с контрольной группой новорожденных, у которой не отмечалось повышения тиреотропного гормона выше 5 мЕД/л по результатам скрининга. В результате исследования было выявлено, что 15% недоношенных новорожденных имели транзиторный гипотиреоз, у 3% был подтвержден врожденный гипотиреоз, в 82% случаев концентрация тиреотропного гормона при повторном тестировании соответствовала нормальной концентрации менее 5 мЕД/л. Был проанализирован постнатальный период, и выявлено, что факторами риска развития дисфункции тиреоидной системы является степень недоношенности, низкий вес и рост, низкая оценка по шкале Апгар. Дисфункция тиреоидной системы, вероятнее всего, связана с морфофункциональной незрелостью, несформированной осью гипоталамус – гипофиз - щитовидная железа. Женский пол, врожденные пороки сердца, открытое овальное окно, открытый аортальный проток достоверно чаще встречались в основной группе с дисфункцией тиреоидной системы, что указывает на общие генетические механизмы, участвующие в развитии щитовидной железы и сердца. Высокая частота в 82% случаев повышения тиреотропного гормона при первичном тестировании, нестабильность уровня тиреотропного гормона может быть поводом для динамического наблюдения за уровнем тиреоидных гормонов у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: недоношенный, дисфункция тиреоидной системы, гипертиреотропинемия, постнатальный период.

THYROID DYSFUNCTION IN PREMATURE NEWBORNS: RETROSPECTIVE ANALYSIS

Adelmurzina A.I., Viktorov V.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University", Ufa, e-mail: aigulia89@yandex.ru

Annotation. The paper raises the issue of the relevance of hormonal disorders in premature newborns, namely thyroid dysfunction. The results of screening for congenital hypothyroidism in children with a gestation period of 26-36 weeks were analyzed, and the levels of increase in thyroid-stimulating hormone were determined. The main group of subjects was compared with the control group of newborns, who did not have an increase in thyroid-stimulating hormone above 5 mED/l according to the screening results. As a result of the study, it was revealed that 15% of premature newborns had transient hypothyroidism, 3% had congenital hypothyroidism, in 82% of cases, the concentration of thyroid-stimulating hormone during repeated testing corresponded to a normal concentration of less than 5 honey/L. The postnatal period was analyzed and it was found that the risk factors for the development of thyroid dysfunction are the degree of prematurity, low weight and height, low Apgar score. Thyroid dysfunction is most likely associated with morphofunctional immaturity, an unformed hypothalamus-pituitary-thyroid axis. Female sex, congenital heart defects, an open oval window, and an open aortic duct were significantly more common in the main group with thyroid dysfunction, which indicates common genetic mechanisms involved in the development of the thyroid gland and heart. The high frequency in 82% of cases of an increase in thyroid-stimulating hormone during primary testing, instability of the level of thyroid-stimulating hormone, may be a reason for dynamic monitoring of the level of thyroid hormones in premature newborns.

Keywords: premature, dysfunction of the thyroid system, hyperthyrotropinemia. postnatal period.

Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, на протяжении последних лет статистика преждевременных родов относительно постоянна и составляет 5-6%, из них порядка 0,5-1% рождаются дети с экстремально низкой массой тела

(ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ). В Республике Башкортостан в 2019 году недоношенными родились 6,2% от всех детей, родившихся живыми, из них 0,75% с ОНМТ, и с ЭНМТ – 0,43%. Недоношенность является ведущей причиной младенческой смертности во всем мире [1]. В связи с переходом на международные критерии живорождения с 2012 года, рекомендуемые ВОЗ, врачи-неонатологи выхаживают недоношенных новорожденных с массой тела 500 граммов и более, длиной тела 25 см и более, сроком гестации 22 недели и более, при наличии самостоятельного дыхания и хотя бы одного из признаков живорождения: сердцебиения, пульсации пуповины или произвольных движений мускулатуры. Выживаемость в этой группе детей, по данным за 2020 год, составляет существенный разброс от 98% до 42% на примере Центрального федерального округа [2].

Недоношенные новорожденные имеют ряд проблем в период постнатальной адаптации, а в частности в особенностях гормональной адаптации. Гормоны тиреоидной системы играют решающую роль в развитии мозга плода во время беременности и первых двух лет постнатального периода [3].

По литературным данным, врожденный гипотиреоз (ВГ) у недоношенных новорожденных встречается с такой же частотой, как у доношенных новорожденных, и в большинстве случаев имеет спорадический характер возникновения. Частота встречаемости ВГ: 1 случай на 3000-4000 новорожденных в Европе; в Российской Федерации, по данным неонатального скрининга за 1997-2015 годы, 1 случай на 3600 новорожденных [4; 5]. Однако транзиторные нарушения тиреоидной системы у недоношенных новорожденных встречаются намного чаще, чем у доношенных новорожденных. Одним из частых состояний недоношенных новорожденных является транзиторный гипотиреоз (ТГ), по данным литературы, ТГ у недоношенных встречается в 15% случаев, а у новорожденных с гестационным возрастом 28-32 недель, перенесших тяжелую гипоксию или гнойно-септические заболевания, до 75% случаев [6]. Транзиторный гипотиреоз – это состояние временной гипотироксинемии, сопровождающееся повышением в крови тиреотропного гормона (ТТГ). Клинически транзиторные формы гипотиреоза и врожденные формы гипотиреоза трудно отличимые, нет достаточно точных специфических прогностических признаков, которые бы прогнозировали переход транзиторной формы гипотиреоза в перманентную форму гипотиреоза [4-6].

Особенностями функционирования тиреоидной системы у недоношенных новорожденных является незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ). Становление нормальной работы ГГТ оси и регуляция ее по механизму обратной связи происходит во второй половине беременности и до конца срока доношенной беременности, а также продолжается в ранний неонатальный период [6]. Плод первый триместр беременности

абсолютно зависим от гормонов щитовидной железы матери, только начиная со второй половины беременности щитовидная железа плода в состоянии синтезировать собственные гормоны тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3). Гормоны гипофиза ТТГ и релизинг-гормоны активнее начинают вырабатываться во втором триместре беременности, и их концентрация медленно увеличивается к моменту родов [5; 6]. Плод нуждается в поступлении йода и зависит от потребления йода матерью, йод переносится через плаценту и необходим для синтеза собственных гормонов щитовидной железы плода. Для удовлетворения потребностей плода в йоде беременным рекомендуется 250-300 мкг йода в день, в отличие от небеременных женщин – 150 мкг в день. Гипотиреоз матери и алиментарный дефицит йода может способствовать риску развития преждевременных родов и оказывать негативное действие на развитие нервной системы плода [7]. Республика Башкортостан является йододефицитным регионом России, показатель медианы йодурии у сельского населения составляет 52 мкг/л, у городского населения 88 мкг/л, по данным за 2016 год, при норме 100-300 мкг/л [8; 9].

Особенностями тиреоидной системы недоношенных новорожденных являются: изначально сниженный уровень гормонов, который коррелирует с гестационным возрастом; сниженный выброс гормонов во время рождения; повышенная потребность в гормонах щитовидной железы (термогенез, становление функции сердечной и скелетной мускулатуры); повышенная экскреция йода с мочой; незрелость ГТТ оси; недостаточный ответ щитовидной железы на тиреотропин-релизинг гормон; низкая конверсия Т3 из Т4 и раннее прекращение транспорта материнского Т4 через плаценту плоду [10]. Кроме этих факторов, на развитие дисфункции тиреоидной системы оказывают влияние такие состояния, как респираторный дистресс-синдром (РДС), внутриутробные инфекции (ВУИ), некротизирующий энтероколит, открытый артериальный проток (ОАП), а также избыток или дефицит йода [11; 12]. С учетом частоты гормональной дезадаптации у недоношенных новорожденных существует необходимость в проведении исследования.

Цель исследования: провести анализ результатов скрининга на врожденный гипотиреоз у недоношенных новорожденных и определить факторы, ассоциированные с развитием дисфункции тиреоидной системы в период ранней постнатальной адаптации у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование «случай - контроль». Были проанализированы 130 медицинских карт недоношенных новорожденных, получавших стационарное лечение в отделениях реанимации новорожденных, отделениях патологии новорожденных в лечебных учреждениях города Уфы (Республиканская клиническая больница им. Куватова, Республиканский перинатальный центр, Городская клиническая

больница № 17, Республиканская детская клиническая больница, родильные дома № 3, Демский родильный дом) с января 2019 года по декабрь 2022 года.

Проведен сравнительный анализ группы недоношенных новорожденных с нарушениями тиреоидной системы (n=68), то есть с повышением уровня ТТГ выше 5 мЕд/л в результатах скрининга, с контрольной группой недоношенных новорожденных (n=62), не имеющих отклонений в работе тиреоидной системы, то есть уровень ТТГ по результатам скрининга составлял менее 5 мЕд/л. Исследуемые основанная и контрольная группы были разделены по полу.

В медицинской документации анализировались антропометрические данные недоношенных новорожденных (вес, рост), гестационный возраст, уровень ТТГ при первичном и вторичном тестировании, шкала APGAR при рождении, анамнез матери, течение беременности, постнатальный период адаптации недоношенных новорожденных. Проанализированы 30 возможных факторов антенатального и постнатального периода, ассоциированных с развитием дисфункции тиреоидной системы у недоношенных новорожденных.

Данные уровня ТТГ были получены путем анализа результатов неонатального скрининга на врождённый гипотиреоз на базе ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» города Уфы. У всех недоношенных новорожденных был проведен забор цельной крови на специальную фильтрационную бумагу на сроках 7-14 дней, определение уровня ТТГ в цельной крови проводилось иммуноферментным методом. В лаборатории для исследования уровня гормонов применяли флюорометрические анализаторы «АвтоДелфия» (Финляндия).

Критериями включения были дети, рожденные на сроке 26-36 недель гестации, наличие в истории болезни новорожденного добровольного информированного согласия законных представителей на обработку данных и использование их в научных целях. Критериями исключения были недоношенные новорожденные с генетическими и хромосомными нарушениями, дети с множественными пороками развития, отсутствие согласия законных представителей на обработку данных и использование их в научных целях.

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро - Уилка или критерия Колмогорова - Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего

квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Статистически значимыми считали различие показателей при $p < 0,05$. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Результаты исследования и их обсуждение

Основная группа недоношенных новорождённых с дисфункцией тиреоидной системы родились на 32-й (31-33) неделе гестации с массой тела 1668 (1495 – 1841) г, длиной тела 41 (40-42) см, окружностью головы 31 (30-33) см, их антропометрические данные соответствовали ГВ.

Недоношенные дети контрольной группы родились на 34-й (32-35) неделе гестации с массой тела 1937 (1729-2144) г, длиной тела 44 (42-47) см, окружностью головы 32 (30-33) см, их антропометрические данные соответствовали ГВ. Сравнение антропометрических данных исследуемых групп представлено в таблице.

Сравнительная характеристика антропометрических данных исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=68)	Контрольная группа (n=62)	p
Гестационный возраст, М ± SD (недели)	32 ± 3 (31 – 33)	34 (32 – 35)	p <0,05
Вес, Ме (г)	1668,62 ± 454,70 (1495,66-1841,58)	1937,47 ± 555,70 (1729,97 – 2144,97)	p <0,05
Рост, Ме (см)	41,55 ± 3,77 (40,12 – 42,98)	44,00 (42,00 – 47,00)	p <0,05
Окружность головы (см)	31 (30-33)	32 (30-33)	p <0,05
Девочки, абс. (%)	36 (52,9)	31(50)	p <0,05
Оценка по шкале APGAR на 1-й минуте, Ме (баллы)	5 (5-6)	6 (5-6)	p <0,05
Оценка по шкале APGAR на 5-й минуте, Ме (баллы)	7 (6-7)	7 (6-7)	p = 0,05

При сравнении исследуемых групп было выявлено, что антропометрические параметры (вес, рост, окружность головы), среднее значение гестационного возраста, оценка по шкале APGAR на 1-й минуте в основной группе были ниже, чем в контрольной группе, различия были статистически значимы (p <0,05). В группе детей с дисфункцией тиреоидной системы преобладали девочки над мальчиками, в контрольной группе отличие по полу не отмечалось.

Сравнительный анализ уровней тиреотропного гормона по результатам скрининга у недоношенных новорожденных выявил, что в основной группе при первичном тестировании медиана ТТГ составила 7,79 (5,84-19,97) мЕд/л, а у контрольной группы 3,21 (1,74-4,54) мЕд/л. При повторном тестировании у новорожденных основной группы исследования медиана ТТГ составила 5,58 (3,12-9,40) мЕд/л. Вторичное тестирование на ТТГ не проводилось в контрольной группе, так как при первичном тестировании уровень ТТГ соответствовал норме. Анализ основной группы с дисфункцией тиреоидной системы (n=68) показал, что 15% недоношенных имели транзиторный гипотиреоз, у 3% выявлен врожденный гипотиреоз, эти пациенты были переданы под наблюдение детских эндокринологов. В 82% случаев повышение ТТГ при первичном тестировании было незначительное, от 6-15 мЕд/л, концентрация ТТГ при повторном тестировании соответствовала нормальному значению (менее 5 мЕд/л). Повышение уровня ТТГ при первичном тестировании у этой группы недоношенных новорожденных, вероятнее всего, связано с функциональными нарушениями тиреоидной системы вследствие незрелости гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, так как, по литературным данным, у некоторых недоношенных новорождённых может наблюдаться «отсроченное» повышение ТТГ на 3-6-й неделе жизни постнатального периода.

При исследовании перинатальных факторов и анамнеза матери в исследуемой основной группе у рожениц преобладали хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФН) в 77%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 35%, что являлось основным показанием к экстренному родоразрешению, хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) наблюдалась у 77%, гестоз беременных - 37%, анемия беременных - 46%, заболевания щитовидной железы наблюдались у 22% беременных, отягощённый акушерский анамнез был выявлен в 98% случаев. В обеих группах преимущественно роды проходили путем операции кесарево сечение, в 83% и 80% случаев соответственно. В основной группе 6,9% беременностей наступило при помощи экстракорпорального оплодотворения, из них 17,2% случаев составила многоплодная беременность, в 27,6% случаев выявлен перинатальный контакт по коронавирусной инфекции.

В сравнительном анализе основной группы с контрольной, постнатальный период характеризовался такой частотой состояний новорожденных: асфиксия в родах 62,1% и 56%, респираторный дистресс-синдром 58,6% и 56%, дыхательная недостаточность 86% и 80%, пневмония 69% и 78%, церебральная ишемия 93,1% и 88%, внутрижелудочковые кровоизлияния 20,7% и 13,5%, внутриутробная инфекция 6,9% и 5,6%, анемия 37,9% и 28%, задержка внутриутробного развития плода 24,1% и 16%, геморрагический синдром 13,8% и 8%, желтуха новорожденных 27,6% и 18%, риск развития ретинопатии 51,7% и 47%, гемолитическая болезнь новорожденных 3,4% и 2,8%, открытое овальное окно 65,5% и 50%, врожденные пороки сердца 34,5% и 3,1% соответственно, результаты представлены на рисунке 2.

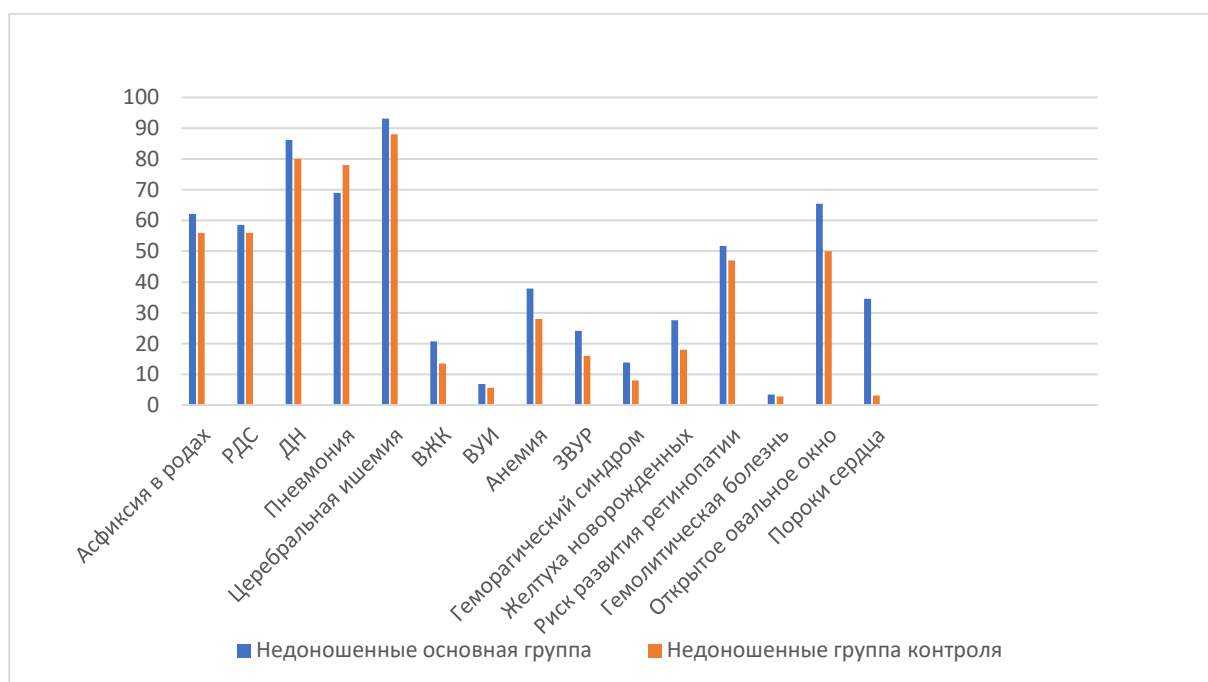


Рис. 2. Особенности постнатального периода недоношенных

Сокращения: РДС - респираторный дистресс-синдром, ДН - дыхательная недостаточность, ВЖК - внутрижелудочковые кровоизлияния, ВУИ - внутриутробная инфекция, ЗВУР - задержка внутриутробного развития.

Оценка зависимости уровня ТТГ при первичном тестировании от состояний постнатального периода была выполнена с помощью метода линейной регрессии. Наблюдаемая зависимость уровня ТТГ при первичном тестировании от респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности, желтухи новорожденных, геморрагического синдрома описывается уравнением линейной регрессии, но полученная модель не была статистически значимой. Таким образом, значимой зависимости между уровнем ТТГ при первичном тестировании и состояниями постнатального периода не обнаружено.

При описании зависимости уровня ТТГ при первичном тестировании от врожденного порока сердца уравнением линейной регрессии получили:

$$Y_{\text{уровень ТТГ при первичном тестировании}} = 15,041 + 63,855X_{\text{Наличие ВПС}},$$

где Y – величина уровня ТТГ при первичном тестировании, $X_{\text{Наличие ВПС}}$ – врожденный порок сердца (0 – отсутствие ВПС, 1 – наличие ВПС).

При изменении категории врожденного порока сердца на «наличие ВПС» следует ожидать увеличения уровня ТТГ при первичном тестировании на 63,855 мЕд/л. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,395$, что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p = 0,034$). Полученная модель объясняет 15,6% наблюдаемой дисперсии уровня ТТГ при первичном тестировании.

Исследование показало умеренную связь между наличием врожденного порока сердца (ВПС) и уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) при первичном тестировании. Так, наличие ВПС у ребенка является фактором риска развития тиреоидной дисфункции.

На становление тиреоидной системы у недоношенных новорожденных оказывает влияние множество факторов, такие как малый гестационный возраст, низкий вес и рост недоношенных, низкая оценка по шкале Апгар, чем менее зрелый недоношенный новорожденный, тем чаще мы наблюдаем гормональные нарушения. Тиреоидная дисфункция связана с морфофункциональной незрелостью недоношенных, функциональной незрелостью оси гипоталамус – гипофиз - щитовидная железа, общим тяжелым состоянием недоношенных. Женский пол преобладал в основной группе новорожденных с тиреотропинемией, также и по литературным данным заболевания щитовидной железы у женщин встречаются в 2,5 раза чаще. Врожденные пороки сердца достоверно чаще встречались в основной группе с

дисфункцией тиреоидной системы, что указывает на общие генетические механизмы, участвующие в развитии щитовидной железы и сердца.

Заключение

Таким образом, тщательное наблюдение за функциональными тестами щитовидной железы наиболее важно у детей с пороками сердца. Учитывая высокий процент колебаний уровня ТТГ в исследуемой группе, неонатальная тиреотропинемия, вероятнее всего, связана с «отсроченным» повышением гормона у недоношенных детей. Нестабильность показателя и колебание уровня ТТГ, возможно, свидетельствует о необходимости динамической оценки тиреоидного статуса у недоношенных, а также более расширенного анализа тиреоидного статуса недоношенных новорожденных. Например, такие программы скрининга на ВГ, как в некоторых странах Европы или в отдельных штатах США, используют для тестирования показателей ТТГ и тироксина. Мониторинг должен быть индивидуальным, в зависимости от ГВ недоношенных и факторов риска развития тиреоидной дисфункции.

Список литературы

1. Брюханова О.А., Бахитова Р. Х., Ахмадеева Э.Н., Ильина А.А. Преждевременные роды как основная причина младенческой заболеваемости и смертности // Медицинский вестник Башкортостана. 2020. №5. С.132-135.
2. Дегтярев Д.Н. 30-летний опыт выхаживания детей с экстремально низкой массой тела в Российской Федерации: иллюзия быстрых побед // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023. №11. С.6-8.
3. Кубышкина А.В., Логвинова И.И. Особенности гормонального статуса поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т.9, №2. С.15-23.
4. Петракова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Вадина Т.А., Нагаева Е.В., Чикулаева О.А., Шредер Е.В., Конюхова М.Б, Макрецкая Н.А., Шестопалова Е.А., Митькина В.Б. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз» // Проблемы Эндокринологии. 2022. № 68. С. 90-103.
5. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А., Скрининг на рожденный гипотиреоз в Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. 2018. № 64. С.14-20.
6. Иванов Д. О., Мавропуло Т.К. Клинические рекомендации по введению и терапии новорожденных с заболеваниями щитовидной железы 2016 // Врожденный гипотиреоз. ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2022. [Электронный ресурс]. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Vrozhdennyj_gipotireoz. (дата обращения: 30.03.2024).

7. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum // *Thyroid*. 2017. №27(3). P. 315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
8. Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019. Т. 15. №2. С. 73-82. DOI: 10.14341/ket10353.
9. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический разбор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат) // *Consilium Medicum*. 2019. №21(4). С.14–20.
10. Лебедева О.В., Каширская Е.И. Особенности тиреоидного статуса у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // *Лечение и профилактика*. 2015. № 1 (13). С. 11-15.
11. Попова К.Е., Сенькевич О. А., Скретнев А.С. Гормональный отклик последствий перенесенных критических состояний при рождении у детей 6-7 лет // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2022. № 4. С. 26-32.
12. Srinivasan R., Narigopal S., Turner S., Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants // *Acta Paediatr*. 2012. № 101(4). P. 179-182. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02536.x.