



Прогнозирование гипертиреотропинемии в зависимости от особенностей постнатального периода недоношенных новорожденных

Адельмурзина А.И.^{1,2}, Викторов В.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

² Медицинский центр «Юнион Клиник», 344015, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Резюме

Распространенность транзиторной изолированной гипертиреотропинемии (ТИГ) у недоношенных новорожденных до конца не изучена, однако известно, что преждевременные роды служат фактором риска развития данного явления. Исследования, посвященные гормональной дисфункции недоношенных новорожденных, вызывают большой интерес.

Цель исследования – определить распространенность ТИГ у недоношенных и выявить возможные связи между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и особенностями раннего неонатального периода. В исследовании анализировали возможность прогнозирования различных осложнений постнатального периода по уровню ТТГ при первичном скрининге.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Медико-генетического центра Республики Башкортостан. Был проведен ретроспективный анализ данных скрининга на врожденный гипотиреоз за 2021–2023 гг. В исследование были включены недоношенные новорожденные со сроком гестации 22–36 нед с повышением ТТГ при первичном тестировании не более 20 мМЕ/л; критериями исключения были недоношенные новорожденные с тяжелыми множественными пороками развития, подтвержденным диагнозом врожденного и транзиторного гипотиреоза. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.4 (разработчик ООО «Статтех», Россия), сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Для оценки диагностической значимости уровня ТТГ при первичном тестировании с целью прогнозирования исхода постнатального периода недоношенных применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты. За анализируемый период, с 2021 по 2023 г., в Республике Башкортостан из популяции недоношенных новорожденных доля детей с гипертиреотропинемией составила 72 случая, что соответствует 1%. Было выявлено, что из группы недоношенных детей с повышенным уровнем ТТГ у 4,1% был подтвержден диагноз врожденного гипотиреоза, у 5,5% выявлена транзиторная форма гипотиреоза, а 22,2% имели ТИГ. В исследуемой группе с изолированной гипертиреотропинемией уровень ТТГ находился в пределах 5–20 мМЕ/л, а уровни свободного T_4 составили ($84,94 \pm 29,6$ нмоль/л) и T_3 ($1,1 \pm 0,43$ нмоль/л). Статистически значимыми были выявлены зависимости уровня ТТГ от наличия респираторного дистресс-синдрома (РДС), асфиксии во время родов и ВПС у новорожденного. Прогностическая модель показала обратную связь с РДС и асфиксией во время родов, так как при прогнозировании этих состояний уровень ТТГ будет ниже точки cut-off 17,70 и 20,21 мМЕ/л соответственно. При наличии ВПС точкой cut-off было значение ТТГ 15,99 мМЕ/л.

Заключение. ТИГ у недоношенных новорожденных является значимым фактором риска развития различных осложнений. Уровень ТТГ может служить прогностическим маркером для выявления детей с высоким риском развития РДС, асфиксии и врожденных пороков сердца. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этой области для разработки более эффективных стратегий ведения недоношенных детей с повышенным уровнем ТТГ.

Ключевые слова:

недоношенные новорожденные; гипертиреотропинемия; тиреотропный гормон; респираторный дистресс-синдром; асфиксия; врожденные пороки сердца; прогнозирование

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Адельмурзина А.И., Викторов В.В. Прогнозирование гипертиреотропинемии в зависимости от особенностей постнатального периода недоношенных новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 4. С. 40–48. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-4-40-48>

Статья поступила в редакцию 22.05.2024. **Принята в печать** 02.10.2024.

Hyperthyrotropinemia is a predictive, depending on the characteristics of the postnatal period of premature newborns

Adelmurzina A.I.^{1,2}, Viktorov V.V.¹

¹ Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, Russian Federation

² Medical Center "Yunion Klinik", 344015, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

The prevalence of transient isolated hyperthyroidism (TIH) in premature infants has not been fully studied. It is known that premature birth is a risk factor for the development of this phenomenon. Studies on hormonal dysfunction in premature infants are of the great interest.

The aim of the study was to determine the prevalence of TIH in premature infants and identify possible links between thyroid stimulating hormone (TSH) levels, and early neonatal characteristics. The study analyzed the possibility of predicting various complications of the postnatal period based on TSH levels during primary screening.

Material and methods. The study was conducted at the Medical Genetic Center of the Republic of Bashkortostan. A retrospective analysis of screening data for congenital hypothyroidism for 2021–2023 was conducted. The study included premature infants with a gestation period of 22–36 weeks, with an increase in TSH during the initial testing of no more than 20 mIU/L. The exclusion criteria were premature infants with severe multiple malformations, confirmed by the diagnosis of congenital and transient hypothyroidism. Statistical analysis of the obtained results was performed using the StatTech v. 4.1.4 program (developer – StatTech LLC, Russia). Comparison of two groups by a quantitative indicator, the distribution of which differed from the normal one, was performed using the Mann-Whitney U-test. To assess the diagnostic significance of the TSH level during the initial testing in order to predict the outcome of the postnatal period of premature infants, the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis method was used.

Results. The proportion of children with hyperthyroidism in the population of premature newborns was 72 cases, which corresponds to 1% during the analyzed period from 2021 to 2023 in the Republic of Bashkortostan. It was found that in the group of premature babies with elevated TSH levels: 4.1% diagnosed congenital hypothyroidism; 5.5% diagnosed transient hypothyroidism, and 22.2% transient isolated hyperthyroidism. In the study group with isolated hyperthyroidism, the TSH level was in the range of 5–20 mIU/L. Levels of free tetraiodothyronine (T_4) were 84.94 ± 29.6 nmol/L and triiodothyronine (T_3) 1.1 ± 0.43 nmol/L. Statistically significant correlations were found between the TSH level and the presence of RDS syndrome, asphyxia during childbirth, and CHD in the newborn. The prognostic model showed an inverse relationship with RDS and asphyxia during childbirth. In the prediction of these conditions, the TSH level will be below the cut-off point of 17.70 and 20.21 mIU/L, respectively. In the presence of CHD, the cut-off point was a TSH value of 15.99 mIU/L.

Conclusion. TSH in premature infants is a significant risk factor for the development of various complications. The TSH level can serve as a prognostic marker for identifying children with a high risk of developing RDS, asphyxia and congenital heart defects. The obtained results are needful for further research. The field of medicine can develop more effective strategies for managing premature infants with elevated TSH levels.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Adelmurzina A.I., Viktorov V.V. Hyperthyrotropinemia is a predictive, depending on the characteristics of the postnatal period of premature newborns. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2024; 12 (4): 40–48. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-4-40-48> (in Russian)

Received 22.05.2024. **Accepted** 02.10.2024.

Keywords:

premature infants;
hyperthyroidism;
thyroid stimulating hormone;
respiratory distress syndrome;
asphyxia;
congenital heart defects;
prognosis

Согласно данным систематического обзора 2021 г., транзиторная изолированная гипертиреотропинемия (ТИГ) встречается у 0,06% новорожденных [1, 2]. Распространенность транзиторной гипертиреотропинемии у недоношенных новорожденных до конца не изучена, однако известно, что преждевременные роды служат фактором риска развития данного явления. Дисфункция тиреоидной системы у недоношенных новорожденных встречается на 3–6-й неделе постнатального периода. Так, согласно результатам скрининга на врожденный гипотиреоз, у недоношенных наблюдается изолированное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах не более 6–20 мМЕ/л при нормальной концентрации в сыворотке крови гормонов щитовидной железы [3–6].

Скрининг на врожденный гипотиреоз (ВГ) успешно проводится на территории РФ с 1994 г. Программа неонатального скрининга позволяет успешно выявлять и лечить случаи ВГ. Благодаря этому на сегодняшний день последствия тяжелой формы ВГ не встречаются [3, 4]. При клиническом осмотре недоношенного новорожденного отличить такие состояния, как ВГ, транзиторный гипотиреоз, ТИГ, не представляется возможным. Недоношенный младенец при осмотре имеет лишь некоторые косвенные клинические признаки гипотиреоза, например вялость и мышечная гипотония, несовершенная терморегуляция, сухость кожных покровов, длительная гипербилирубинемия и иктеричность кожных покровов, отставание роста и развития, склонность к отекам, нарушение энтерального питания, склонность к запорам [3, 7, 8]. Для скрининга новорожденных на ВГ применяется метод иммуноферментного анализа сухих пятен капиллярной крови, взятой из пяточной области на 4–5-е сутки у доношенных новорожденных, а у недоношенных – на 7–14-е сутки. В Российской Федерации для скрининга используется определение ТТГ, при этом точкой cut-off принято считать значение 20 мМЕ/л на 4–5-е сутки и 5 мМЕ/л – на 7–14-е сутки [4, 9]. Новорожденных с повышенным уровнем ТТГ доставляют в лабораторию для повторного тестирования; при подтверждении диагноза «врожденный гипотиреоз» и/или «транзиторный гипотиреоз» они передаются под наблюдение детских эндокринологов, впоследствии получают заместительную гормональную терапию. Тем не менее часть недоношенных пациентов с гипертиреотропинемией при повторном скрининге имеют нормальные показатели ТТГ. Такие результаты могут быть связаны с гормональной адаптацией оси «гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа» у новорожденного и/или ложноположительными и ложноотрицательными результатами скрининга. По данным литературы, неизвестно, как ТИГ влияет на исходы постнатального периода и дальнейшее развитие недоношенных новорожденных. Также остается открытым вопрос, требуется ли недоношенным гормональная коррекция ТИГ. Данные вопросы и послужили поводом для нашего исследования.

Цель исследования – выявить распространенность ТИГ у недоношенных новорожденных и определить возможность прогнозирования гипертиреотропинемии в зависимости от особенностей постнатального периода недоношенных.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов скрининга на ВГ за 2021–2023 гг. на базе Медико-генетического центра

Республики Башкортостан. Проанализированы первые 3–6 нед постнатального периода недоношенных новорожденных, которые имели транзиторное изолированное повышение ТТГ. *Критериями включения* в исследование были недоношенные новорожденные со сроком гестации 22–36 нед с повышением ТТГ при первичном тестировании не более 20 мМЕ/л, а также наличие добровольного информированного согласия для проведения исследования. *Критериями исключения* были недоношенные новорожденные с тяжелыми множественными пороками развития, подтвержденным диагнозом врожденного и транзиторного гипотиреоза, а также отсутствие добровольного информированного согласия для проведения исследования. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.4 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Для оценки диагностической значимости уровня ТТГ при первичном тестировании с целью прогнозирования исхода постнатального периода недоношенных применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За анализируемый период, с 2021 по 2023 г., в Республике Башкортостан родились 118 105 новорожденных, из них 7120 недоношенных, что составляет 6,02% общего числа родов. Охват скринингом за исследуемые годы составил 99,56%. Из популяции недоношенных новорожденных доля детей с гипертиреотропинемией составила 72 случая, что соответствует 1%. Было выявлено, что из группы недоношенных детей с повышенным уровнем ТТГ у 4,1% был подтвержден диагноз ВГ, у 5,5% выявлена транзиторная форма гипотиреоза, а 22,2%

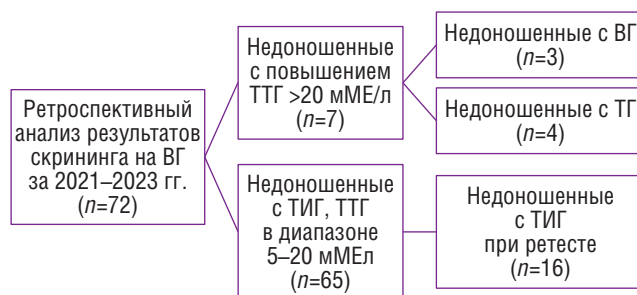


Рис. 1. Дизайн исследования
ВГ – врожденный гипотиреоз; ТГ – транзиторный гипотиреоз;
ТИГ – транзиторная изолированная гипертиреотропинемия.

Таблица 1. Показатели недоношенных новорожденных исследуемой группы ($n=65$)

Показатель	$M \pm SD / Me$	95% ДИ/Q1–Q3
Масса тела, $M \pm SD$, г	1668,62 $\pm$ 454,70	1495,66–1841,58
Рост, $M \pm SD$, см	41,55 $\pm$ 3,77	40,12–42,98
Гестационный возраст, $M \pm SD$, нед	32 $\pm$ 3	31–33
Оценка по шкале Апгар, Me , баллы		
– на 1-й минуте	5	5–6
– на 5-й минуте	7	6–7
Уровень ТТГ, Me , мМЕ/л		
– при первичном тестировании	7,79	5,84–19,97
– при вторичном тестировании	5,58	3,12–9,40
Уровень св.Т ₄ , $M \pm SD$, нмоль/л	84,94 $\pm$ 29,6	55,34–114,54
Уровень Т ₃ , $M \pm SD$, нмоль/л	1,1 $\pm$ 0,43	0,67–1,53

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

имели ТИГ. В исследуемой группе с изолированной гипертиреотропией уровень ТТГ находился в пределах 5–20 мМЕ/л, а уровни свободного Т₄ составили 84,94 $\pm$ 29,6 нмоль/л, Т₃ – 1,1 $\pm$ 0,43 нмоль/л, что соответствует нормальным значениям для недоношенных новорожденных. В исследуемой группе было 38 (58,4%) мальчиков и 27 (41,6%) девочек.

Количественные показатели недоношенных новорожденных исследуемой группы ($n=65$) представлены в табл. 1.

В исследуемой группе ($n=65$) после повторного тестирования ТИГ сохранялась у 16 (24,6%) новорожденных, остальные 49 (75,4%) новорожденных при повторном тестировании имели нормальное значение ТТГ (<5 мМЕ/л). Заместительную терапию препаратами левотироксина натрия между первичным тестированием и ретестом в данной группе пациентов не проводили.

При анализе перинатального периода исследуемой группы с изолированной гипертиреотропией ($n=65$) было выявлено, что в 6,9% случаев беременность наступила путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), 17,4% составила многоплодная беременность, в 75,9% случаев роды проходили путем кесарева сечения, в 27,6% случаев имелся перинатальный контакт по коронавирусной инфекции COVID-19, 98% рожениц имели отягощенный акушерский анамнез (гестоз – 67%, артериальная гипертензия – 56%, железодефицитная анемия – 70%, ожирение I и II степени – 87%; заболевания щитовидной железы – 24%, а именно: субклинический гипотиреоз – 18%, аутоиммунный тиреоидит – 6%; заместительную терапию гормонами получали 16% рожениц; доля рожениц с привычным невынашиванием – 8%, доля медицинских аборт – 15%, самопроизвольные выкидыши – 10%, замершие беременности в анамнезе – 8,9%, вредные привычки, курение – 34%; хроническая внутриутробная гипоксия плода наблюдалась у 98% рожениц, в 36% случаев наблюдалась преждевременная отслойка плаценты, что являлось показанием к экстренному оперативному родоразрешению). Асфиксия в родах наблюдалась в 62,2% случаев, реанимационные мероприятия в родильном зале потребовались в 89% случаев.

Анализ заболеваемости недоношенных с ТИГ ($n=65$) в постнатальный период выявил, что заболевания дыхательной

системы встречаются со следующей частотой: респираторный дистресс-синдром (РДС) – 58,6%, дыхательная недостаточность – 86,2%, врожденная пневмония – 69%, ателектаз легких – 12%. Поражения нервной системы, церебральная ишемия встречались у 93,1%, внутрижелудочковые кровоизлияния – у 20,7% пациентов. Наблюдались заболевания кроветворной системы, а именно: анемия недоношенных новорожденных была отмечена в 37,9% случаев, геморрагический синдром – у 13,8% пациентов, гемолитическая болезнь наблюдалась у 3,4% детей. Гипербилирубинемия недоношенных наблюдалась у 72,4% исследуемых, риск развития ретинопатии – у 51,7%, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) – у 24,1% детей, лабораторно подтвержденная внутриутробная инфекция (ВУИ) была выявлена у 6,9% новорожденных. Врожденные пороки сердца (ВПС) у детей с гипертиреотропией встречались в 34,5% случаев, а малые пороки сердца, такие как открытое овальное окно, отмечались у 65,5% новорожденных. Из ВПС встречались такие пороки, как дефект межпредсердной перегородки – 12%, дефект межжелудочковой перегородки – 14%, гемодинамически значимый открытый артериальный проток – 64%, транспозиция магистральных сосудов – 5%, стеноз легочной артерии – 3%, тетрада Фалло – 2%. Состояние пациентов оценивалось как тяжелое за счет сердечной и дыхательной недостаточности. Степень недостаточности кровообращения зависела от категории сложности порока и преимущественно составила IIA, IIB, III стадии по классификации Н.А. Белоконь. Среди малых аномалий развития сердца были выявлены преимущественно открытое овальное окно и дополнительные хорды сердца, которые не оказывали негативного влияния на кровообращение новорожденного.

Так, для прогнозирования исходов постнатального периода недоношенных новорожденных относительно ТИГ нами был проведен анализ взаимосвязи состояний постнатального периода недоношенных с уровнем повышения ТТГ при первичном тестировании.

При анализе уровня ТТГ в зависимости от заболеваний респираторной системы мы использовали метод U -критерия Манна–Уитни. В результате анализа было выявлено, что уровень ТТГ имеет взаимосвязь с РДС, данные представлены на

рис. 2. Полученные данные имеют статистическую значимость ($p=0,027$). Из 65 пациентов с ТИГ РДС имели 38 пациентов, что составило 58,6%. При сопоставлении уровня ТТГ в зависимости от дыхательной недостаточности, врожденной пневмонии не удалось выявить статистически значимые показатели ($p=0,255$, $p=0,220$ соответственно).

При оценке зависимости вероятности РДС от уровня ТТГ при первичном тестировании с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рис. 3.

Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня ТТГ представлен на рис. 4. Пороговые значения уровня ТТГ отражены в табл. 2.

Площадь под ROC-кривой составила $0,745 \pm 0,097$ с 95% доверительным интервалом (ДИ) $0,555-0,935$. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,027$). Пороговое значение уровня ТТГ при первичном тестировании в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 17,700 мМЕ/л. РДС у недоношенных прогнозировался при значении уровня ТТГ при первичном тестировании ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 88,2 и 66,7% соответственно.

Также нами был выполнен анализ уровня ТТГ в зависимости от поражения центральной нервной системы (ЦНС). При анализе уровня ТТГ при первичном тестировании в зависимости от церебральной ишемии, внутрижелудочного кровоизлияния не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,085$, $p=0,788$ соответственно).

Был выполнен анализ уровня ТТГ в зависимости от особенностей течения родов. Согласно полученным данным, при сопоставлении уровня ТТГ в зависимости от асфиксии в родах нами были установлены статистически значимые значения ($p=0,031$), данные представлены на рис. 5. Асфиксия в родах наблюдалась в 62,2% случаев, что составило 40 пациентов. При оценке уровня ТТГ в зависимости от таких факторов, как наступление беременности путем ЭКО, роды путем кесарева сечения, перинатальный контакт по COVID-19, многоплодная беременность, нам не удалось установить статистически значимых данных ($p=0,344$, $p=0,838$, $p=0,591$, $p=0,326$ соответственно).

При оценке зависимости вероятности развития асфиксии при рождении в зависимости от уровня ТТГ с помощью ROC-анализа была получена кривая, показанная на рис. 6.

Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня ТТГ представлен на рис. 7. Пороговые значения уровня ТТГ отражены в табл. 3.

Площадь под ROC-кривой составила $0,742 \pm 0,100$ с 95% ДИ $0,547-0,938$. Полученная модель является статистически значимой ($p=0,031$). Пороговое значение уровня ТТГ при первичном тестировании в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 20,210 мМЕ/л. Асфиксия при рождении прогнозировалась при значении уровня ТТГ ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 94,4 и 54,5%, соответственно.

Был проведен анализ уровня ТТГ в зависимости от заболеваний кроветворной системы. При сравнении уровня ТТГ в зависимости от анемии, гемолитической болезни новорожденных, геморрагического синдрома нам не удалось установить статистически значимые данные ($p=0,192$, $p=0,403$, $p=0,950$ соответственно).

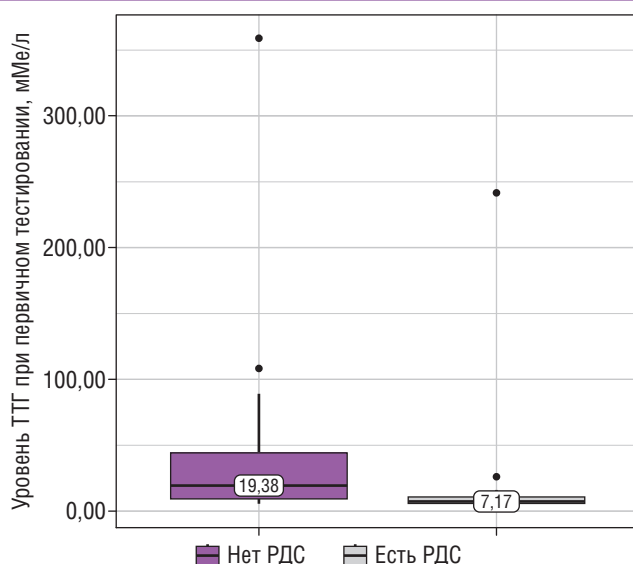


Рис. 2. Анализ уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в зависимости от респираторного дистресс-синдрома (РДС)

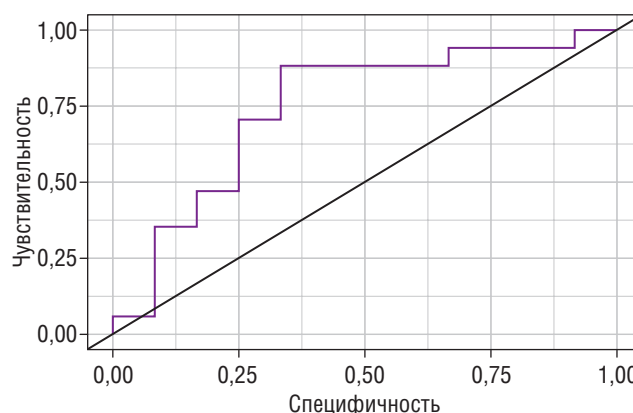


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности респираторного дистресс-синдрома от уровня тиреотропного гормона при первичном тестировании

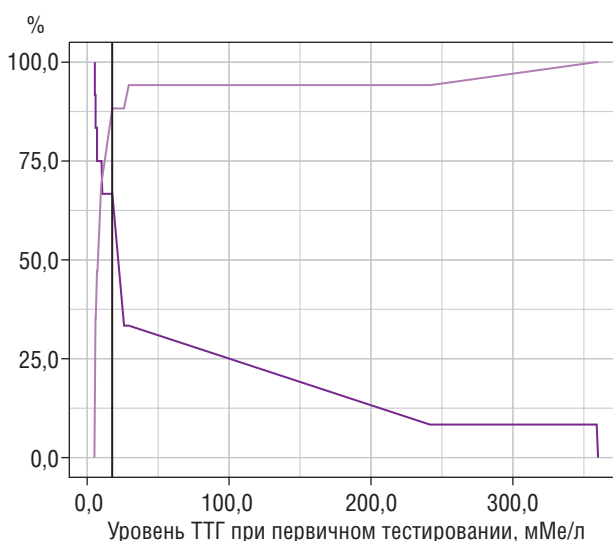
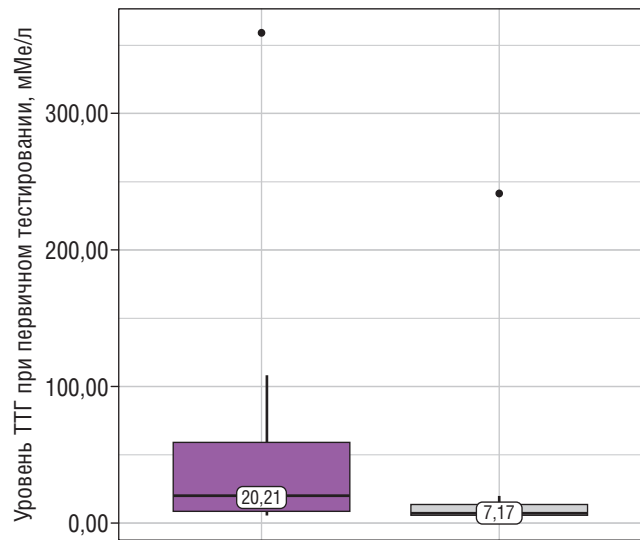


Рис. 4. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при первичном тестировании

Таблица 2. Пороговые значения тиреотропного гормона

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
17,70	88,2	66,7	78,9	80,0
10,63	70,6	66,7	75,0	61,5
10,07	70,6	75,0	80,0	64,3

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: PPV (Positive Predictive Value) – прогностическая ценность положительного результата; NPV (Negative Predictive Value) – прогностическая ценность отрицательного результата.



■ Нет асфиксии при рождении ■ Есть асфиксия при рождении

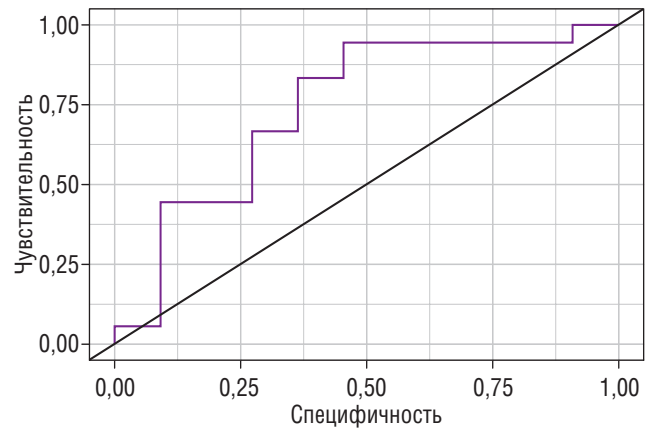
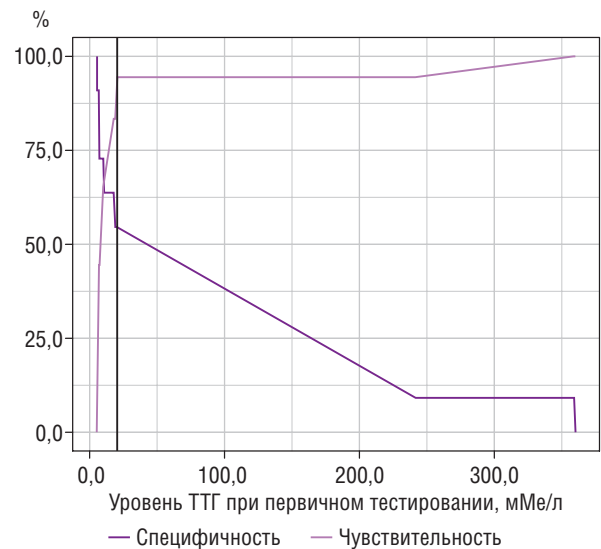
Рис. 5. Анализ уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в зависимости от асфиксии в родах

В ходе анализа уровня ТТГ в зависимости от наличия ВПС были установлены статистически значимые данные ($p=0,022$), они представлены на рис. 8. Пороки сердца с нарушением кровообращения встречались у 34,5% детей, что составило 22 пациента. При сравнении уровня ТТГ при первичном тестировании в зависимости от малых пороков развития сердца (открытого овального окна) нам не удалось выявить значимых различий ($p=0,183$).

При оценке зависимости вероятности наличия ВПС с нарушениями кровообращения от уровня ТТГ при первичном тестировании с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рис. 9.

Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня ТТГ представлен на рис. 10. Пороговые значения уровня ТТГ отражены в табл. 4.

Площадь под ROC-кривой составила $0,763 \pm 0,100$ с 95% ДИ $0,567-0,959$. Полученная модель является статистически значимой ($p=0,022$). Пороговое значение уровня ТТГ при первичном тестировании в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 15,990 мМЕ/л. Наличие ВПС прогнозировалось при значении уровня ТТГ при первичном тестировании выше данной величины или равно ей. Чувствительность и специфичность модели составили 70,0 и 78,9% соответственно.

**Рис. 6.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности асфиксии в родах от уровня тиреотропного гормона**Рис. 7.** Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня тиреотропного гормона (ТТГ)

Обсуждение

По данным нашего исследования, в последние годы отмечается тенденция снижения уровня рождаемости в Республике Башкортостан. При этом доля преждевременных родов относительно постоянна и составляет 6,02%. Охват неонатальным скринингом (99,56%) показывает удовлетворительные результаты, что свидетельствует о высокой эффективности работы медико-генетической службы республики [4].

Таблица 3. Пороговые значения уровня тиреотропного гормона при первичном тестировании

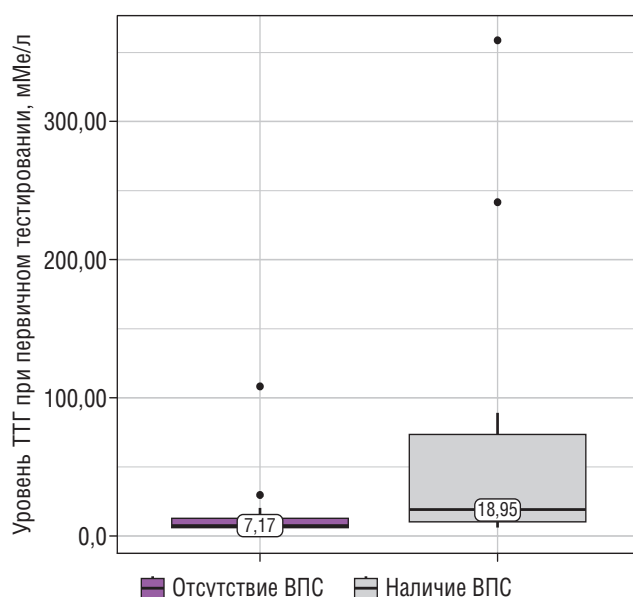
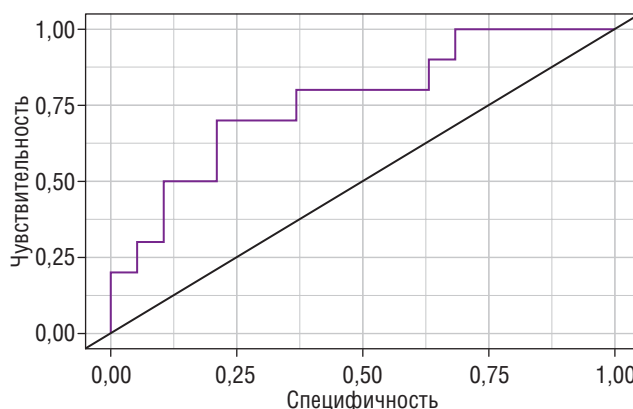
Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
20,21	94,4	54,5	77,3	85,7
18,80	83,3	54,5	75,0	66,7
17,70	83,3	63,6	78,9	70,0
10,63	66,7	63,6	75,0	53,8
10,07	66,7	72,7	80,0	57,1

Таким образом, мы выявили, что распространенность гипертиреотропинемии у недоношенных новорожденных выше, чем в общей популяции новорожденных – 1 и 0,06% соответственно. Распространенность гипертиреотропинемии у недоношенных является маркером дисфункции тиреоидной системы [8, 10]. Вероятно, это связано с тем, что преждевременные роды являются фактором риска тиреоидной дисфункции, а также с тем, что у недоношенных наблюдается незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Регуляция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси по механизму обратной связи происходит во второй половине беременности и до конца срока доношенной беременности, а также продолжается в ранний неонатальный период. Транзиторная гипертиреотропинемия, по нашему мнению, может оказывать негативное воздействие на последующее развитие недоношенных новорожденных. Также стоит обратить внимание на распределение по полу: в исследуемой группе с изолированной транзиторной гипертиреотропинемией ($n=65$) преобладали мальчики (58,4%), что соответствует данным литературы, а заболеваемость ВГ чаще встречается у пациенток женского пола [1, 3, 9, 11].

В 75,4% случаев мы наблюдали нестабильность уровня ТТГ у недоношенных. При вторичном тестировании уровень ТТГ достигал нормальных значений менее 5 мМЕ/л, что может быть результатом адаптации гипофизарно-тиреоидной оси [5, 7, 12]. Также не исключается, что такие колебания ТТГ связаны с ложноположительными или ложноотрицательными результатами скрининга на ВГ. Кроме того, мы не изучали влияние других факторов, таких как содержание йода в окружающей среде, анализ питания матери, уровень обеспеченности йодом рожениц во время беременности и родов, а также генетические факторы, влияющие на работу тиреоидной системы плода и матери [13, 10, 14]. Транзиторное или отсроченное повышение уровня ТТГ у недоношенных также может быть расценено как результат адаптации недоношенных новорожденных к внутриутробным условиям среды [8, 11, 15, 16].

Особенности перинатального периода, отягощенный акушерский анамнез, заболеваемость матери, наличие осложнений беременности и родов оказывают негативное влияние на функциональную активность гипоталамо-гипофизарной оси и, следовательно, на уровень повышения ТТГ у недоношенных [6, 8, 17]. Однако для более точного определения негативного влияния требуются дальнейшие исследования в этой области.

Анализируя особенности постнатального периода недоношенных новорожденных и учитывая высокую долю их тяжелого соматического состояния, ряд авторов считают, что синдром низкого тироксина и компенсаторного повышения ТТГ у данной группы пациентов является вариантом гормональной адаптации организма к стрессовым условиям [18].

**Рис. 8.** Анализ уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в зависимости от врожденного порока сердца (ВПС)**Рис. 9.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности врожденного порока сердца от уровня тиреотропного гормона

При прогнозировании исходов постнатального периода недоношенных новорожденных были проанализированы 20 возможных состояний периода новорожденности (РДС, асфиксия во время родов, дыхательная недостаточность, врожденная пневмония, ателектаз легких, церебральная ишемия, внутрижелудочковые кровоизлияния, анемия недоношенных, гемолитическая болезнь новорожденных, геморрагический синдром, гипербилирубинемия недоношенных, группа риска по развитию ретинопатии, ЗВУР, ВУИ, наличие ВПС и/или малых пороков развития сердца,

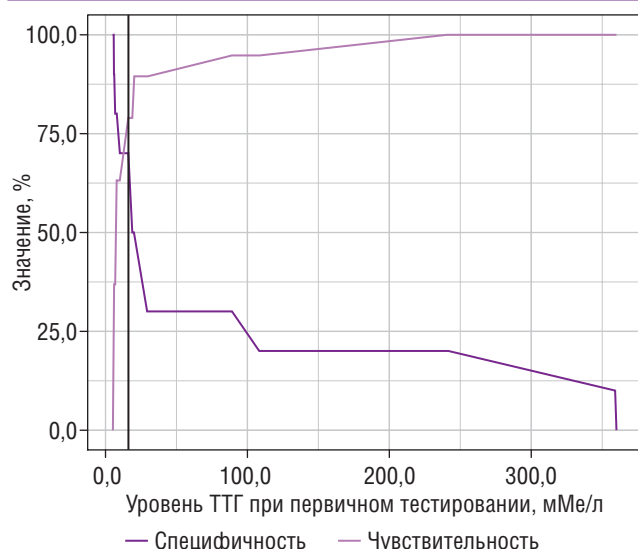


Рис. 10. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня тиреотропного гормона (ТТГ)

некротизирующий энтероколит новорожденных, диабетическая фетопатия, пупочная грыжа, сепсис). Статистически значимыми были зависимости уровня ТТГ от наличия РДС, асфиксии во время родов и ВПС у новорожденного. Прогностическая модель показала обратную связь с РДС и асфиксией во время родов, так как при прогнозировании этих состояний уровень ТТГ будет ниже точки cut-off 17,70 и 20,21 мМЕ/л соответственно. Такой результат косвенно может быть связан с тем, что РДС и асфиксия во время родов могут снижать показатели ТТГ за счет гипоксического поражения ЦНС и отрицательно влиять на гипоталамо-гипофизарную ось. При наличии ВПС точкой cut-off было значение ТТГ 15,99 мМЕ/л. Дисфункция тиреоидной системы, вероятнее всего, была связана с тем, что имеются общие генетические механизмы формирования сердца и щитовидной железы. Недостатками нашего исследования являются небольшой размер выборки пациентов и ретроспективный характер исследования.

Заключение

Преждевременные роды являются фактором риска развития тиреоидной дисфункции, поскольку у недоношенных

Таблица 4. Пороговые значения уровня тиреотропного гормона

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
20,21	50,0	89,5	71,4	77,3
18,80	50,0	78,9	55,6	75,0
15,99	70,0	78,9	63,6	83,3
10,07	70,0	63,2	50,0	80,0
7,79	80,0	63,2	53,3	85,7

детей наблюдается незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Это приводит к увеличению распространенности гипертиреотропинемии среди недоношенных новорожденных. Кроме того, преждевременные роды могут быть связаны с другими неблагоприятными исходами, такими как РДС, асфиксия во время родов и ВПС. Такие состояния могут быть спрогнозированы в зависимости от уровня гипертиреотропинемии недоношенных. Также были получены точки cut-off 17,70 и 20,21 мМЕ/л. При значении ТТГ ниже этих значений соответственно мы наблюдали развитие РДС и асфиксии у недоношенных новорожденных. При значении ТТГ выше или равном точке cut-off 15,99 мМЕ/л мы наблюдали наличие ВПС у недоношенных новорожденных.

Для более полного понимания влияния преждевременных родов на развитие тиреоидной дисфункции необходимы дополнительные исследования. По нашему мнению, существует необходимость в разработке конкретных рекомендаций по наблюдению и повторному тестированию недоношенных новорожденных с транзиторными формами гипотиреоза и изолированной транзиторной гипертиреотропинемии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Адельмурзина Айгуль Исламовна (Aigul I. Adelmurzina)* – врач-неонатолог, педиатр, аспирант кафедры факультетской педиатрии и неонатологии БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

E-mail: aigulia89@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0005-4435-3136>

Викторов Виталий Васильевич (Vitaly V. Viktorov) – доктор медицинских наук, профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения – директор Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

E-mail: prorektor_lr@bashgmu.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5260-2319>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА

- Chiesa A.E., Tellechea M.L. Update on neonatal isolated hyperthyrotropinemia: a systematic review // *Front. Endocrinol.* (Lausanne). 2021. Vol. 12. Article ID 643307. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.643307> PMID: 34484109; PMCID: PMC 8416274.
- Matos D.M., Ramalho R.J., Carvalho B.M., Almeida M.A., Passos L.F., Vasconcelos T.T. et al. Evolution to permanent or transient conditions in children with positive neonatal TSH screening tests in Sergipe, Brazil // *Arch. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 60, N 5. P. 450–456. DOI: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000189>
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Вадина Т.А., Нагаева Е.В., Чикулаева О.А. и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз» // *Проблемы эндокринологии*. 2022. Т. 68, № 2. С. 90–103.
- Адельмурзина А.И., Викторов В.В., Билалов Ф.С., Тимофеева Е.А. Результаты скрининга на врожденный гипотиреоз и транзиторные формы гипотиреоза у новорожденных в условиях йододефицитного региона – Республики Башкортостан // *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2023. № 2. С. 9–13.
- Адельмурзина А.И., Викторов В.В., Крюкова А.Г., Ильина В.И. Транзиторная гипотироксинемия недоношенных новорожденных // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2022. Т. 17, № 5 (101). С. 83–91.
- Saleh D.S., Lawrence S., Geraghty M.T., Gallego P.H., McAssey K., Wherrett D.K. et al. Prediction of congenital hypothyroidism based on initial screening thyroid-stimulating-hormone // *BMC Pediatr.* 2016. Vol. 16. P. 24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0559-0>
- Кубышкина А.В., Логвинова И.И. Особенности гормонального статуса поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 9, № 2 (32). С. 15–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-15-23>
- Campos-Martorell A., Ramon A.M., Barros K.N., Soria J.L.M., Galera R.M.L., Fernández D.Y. et al. Thyroid function in 509 premature newborns below 31 weeks of gestational age: evaluation and follow-up // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2022. Vol. 14, N 4. P. 453–462. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-2-1>
- 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.
- Nagasaki K., Sato H., Sasaki S., Nyuzuki H., Shibata N., Sawano K. et al. Re-Evaluation of the prevalence of permanent congenital hypothyroidism in Niigata, Japan: a retrospective study // *Int. J. Neonatal Screen.* 2021. Vol. 7, N 2. P. 27. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijns7020027>
- Cortés-Castell E., Juste M., Palazón-Bru A., Goicoechea M., Gil-Guillén V.F., Rizo-Baeza M.M. Factors associated with moderate neonatal hyperthyrotropinemia // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, N 7. Article ID e0220040.
- Миронова Ю.Г., Цой Е.Г., Бирик А.С., Гуменная Е.Ю. Диагностика неонатального транзиторного гипотиреоза у недоношенных новорожденных // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. № 4. С. 240–241.
- Кудаяров Д.К., Вычигжанина Н.В., Мустапаева Ж.Ш., Болотбекова А.Ж., Бакаева А.К. Динамика показателей тиреоидных гормонов у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде // *Здоровье матери и ребенка*. 2015. Т. 7, № 2. С. 29–32.
- Kara C., Mammadova J., Abur Ü., Gumuskaptan C., İzci Güllü E., Dağdemir A. et al. Genetic testing can change diagnosis and treatment in children with congenital hypothyroidism // *Eur. Thyroid J.* 2023. Vol. 12, N 3. Article ID e220212. DOI: <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0212>
- Kara C., Günindi F., Can Yılmaz G., Aydın M. Transient congenital hypothyroidism in turkey: an analysis on frequency and natural course // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2016. Vol. 8, N 2. P. 170–179. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2345>
- Vlaardingerbroek H. Unusual cause of congenital hypothyroidism in a term infant // *BMJ Case Rep.* 2021. Vol. 14, N 2. Article ID e237930. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237930>
- Altıncık A., Demir K., Çatlı G., Abacı A., Böber E. The role of thyrotropin-releasing hormone stimulation test in management of hyperthyrotropinemia in infants // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015. Vol. 7, N 3. P. 211–216. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.1985>
- Soto-Rivera C.L., Fichorova R.N., Allred E.N., Van Marter L.J., Shah B., Martin C.R. et al. The relationship between TSH and systemic inflammation in extremely preterm newborns // *Endocrine*. 2015. Vol. 48, N 2. P. 595–602. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0329-4>

REFERENCES

- Chiesa A.E., Tellechea M.L. Update on neonatal isolated hyperthyrotropinemia: a systematic review. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021; 12: 643307. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.643307> PMID: 34484109; PMCID: PMC 8416274.
- Matos D.M., Ramalho R.J., Carvalho B.M., Almeida M.A., Passos L.F., Vasconcelos T.T., et al. Evolution to permanent or transient conditions in children with positive neonatal TSH screening tests in Sergipe, Brazil. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60 (5): 450–6. DOI: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000189>
- Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Shiryaeva T. Yu., Vadina T.A., Nagaeva E.V., Chikulaeva O.A., et al. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2022; 68 (2): 90–103. (in Russian)
- Adel'murzina A.I., Viktorov V.V., Bilalov F.S., Timofeeva E.A. Screening results for congenital hypothyroidism and transitional forms of hypothyroidism in newborn in iodine-deficient region of the republic of Bashkortostan. *Meditina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya* [Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research]. 2023; (2): 9–13. (in Russian)
- Adel'murzina A.I., Viktorov V.V., Kryukova A.G., Il'ina V.I. Transient hypothyroxinemia in premature infants. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2022; 17 [5 (101)]: 83–91. (in Russian)
- Saleh D.S., Lawrence S., Geraghty M.T., Gallego P.H., McAssey K., Wherrett D.K., et al. Prediction of congenital hypothyroidism based on initial screening thyroid-stimulating-hormone. *BMC Pediatr.* 2016; 16: 24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0559-0>
- Kubyshkina A.V., Logvinova I.I. Features of hormonal status in late preterm infants in early neonatal period. *Neonatologia: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 [2 (32)]: 15–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-15-23> (in Russian)
- Campos-Martorell A., Ramon A.M., Barros K.N., Soria J.L.M., Galera R.M.L., Fernández D.Y., et al. Thyroid function in 509 premature newborns below 31 weeks of gestational age: evaluation and follow-up. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022; 14 (4): 453–62. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-2-1>
- Lebedeva O.V., Kashirskaya E.I. Features of thyroid status in children with low, very low and extremely low birth weight. *Lechenie i profilaktika* [Disease Treatment and Prevention]. 2015; 1 (13): 11–5. (in Russian)
- Nagasaki K., Sato H., Sasaki S., Nyuzuki H., Shibata N., Sawano K., et al. Re-Evaluation of the prevalence of permanent congenital hypothyroidism in Niigata, Japan: a retrospective study. *Int J Neonatal Screen.* 2021; 7 (2): 27. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijns7020027>
- Cortés-Castell E., Juste M., Palazón-Bru A., Goicoechea M., Gil-Guillén V.F., Rizo-Baeza M.M. Factors associated with moderate neonatal hyperthyrotropinemia. *PLoS One.* 2019; 14 (7): e0220040.
- Mironova Yu.G., Tsoy E.G., Bibik A.S., Gumennaya E. Yu. Diagnosis of neonatal transient hypothyroidism in premature newborns. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2015; (4): 240–41. (in Russian)
- Kudayarov D.K., Vychigzhaniina N.V., Mustapaeva Zh. Sh., Bolotbekova A. Zh., Bakaeva A.K. Dynamics of thyroid hormone levels in premature infants in the early neonatal period // *Mother and Child Health.* 2015; 7 (2): 29–32. (in Russian)
- Kara C., Mammadova J., Abur Ü., Gumuskaptan C., İzci Güllü E., Dağdemir A., et al. Genetic testing can change diagnosis and treatment in children with congenital hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2023; 12 (3): e220212. DOI: <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0212>
- Kara C., Günindi F., Can Yılmaz G., Aydın M. Transient congenital hypothyroidism in turkey: an analysis on frequency and natural course. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016; 8 (2): 170–9. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2345>
- Vlaardingerbroek H. Unusual cause of congenital hypothyroidism in a term infant. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (2): e237930. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237930>
- Altıncık A., Demir K., Çatlı G., Abacı A., Böber E. The role of thyrotropin-releasing hormone stimulation test in management of hyperthyrotropinemia in infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015; 7 (3): 211–6. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.1985>
- Soto-Rivera C.L., Fichorova R.N., Allred E.N., Van Marter L.J., Shah B., Martin C.R., et al. The relationship between TSH and systemic inflammation in extremely preterm newborns. *Endocrine.* 2015; 48 (2): 595–602. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0329-4>