

## Анализ Метода Скрининга При Врожденном Гипотиреозе

*Бадридинова Б.К.*

Бухарский государственный медицинский институт

<b>Аннотация</b> Врожденный гипотиреоз является одной из наиболее частых предотвратимых причин умственной отсталости. В данной статье рассматривается оценка и лечение врожденного гипотиреоза и подчеркивается важность межпрофессиональной команды для точной интерпретации функциональных тестов щитовидной железы для быстрой диагностики и лечения новорожденных с этим заболеванием.	<b>Ключевые слова:</b> рожденный гипотиреоз, умственная отсталость, щитовидная железа, гипоплазия.
--	--

**Ведение.** Врожденный гипотиреоз (ВГ) определяется как дефицит гормонов щитовидной железы, присутствующий при рождении. Диагностика ВГ должна осуществляться незамедлительно, поскольку задержка в лечении может привести к необратимому неврологическому дефициту. До появления программы скрининга новорожденных ВГ был одной из наиболее частых предотвратимых причин умственной отсталости. Программы скрининга новорожденных (ПСН) привели к более ранней диагностике и лечению ВГ, что привело к улучшению результатов развития нервной системы. [1]

Гормон щитовидной железы играет важную роль в энергетическом обмене, росте и развитии нервной системы. В частности, гормон щитовидной железы действует на дифференцировку нейронов, развитие синапсов и миелинизацию в пренатальном и новорожденном периодах, регулируя развитие центральной нервной системы.

Общая заболеваемость врожденным гипотиреозом (ВГ) колеблется от 1 на 3000 до 1 на 4000 живорождений, с вариациями во всем мире среди разных этнических групп [3]. Заболеваемость выше у младенцев латиноамериканского происхождения (1 на 1600) и азиатов (1 на 2380) и ниже у младенцев чернокожих (1:11 000). [4] Заболеваемость составляет почти 1,5 или 2 к 1 у женщин по сравнению с мужчинами, а также выше при рождении близнецов, многоплодных родах, у пожилых матерей и недоношенных детей. [4,5,6]. За последние

несколько десятилетий несколько программ скрининга новорожденных в США и во всем мире сообщили об удвоении заболеваемости ВГ до 1 в 2000 году. [7] [8] [9] Причины такого роста общей заболеваемости ВГ считаются многофакторными и связаны со снижением пороговых значений для скрининга ТТГ, что приводит к увеличению выявления более легких случаев, изменению этнической демографии (увеличение рождаемости детей азиатов и латиноамериканцев), усилению скрининга недоношенные дети или дети с низкой массой тела при рождении. [3,4].

У младенцев с первичным врожденным гипотиреозом (ВГ) гипопункция щитовидной железы обычно приводит к снижению уровней Т4 и Т3 с повышением уровней ТТГ и ТРГ вследствие механизма обратной связи с гипоталамусом и гипофизом. При компенсированном или субклиническом гипотиреозе уровень Т4 в сыворотке остается нормальным, тогда как уровень ТТГ повышен. Младенцы с центральным гипотиреозом имеют низкий уровень Т4 или свободный Т4, а также низкий или низкий нормальный уровень ТТГ. ТТГ является наиболее чувствительным индикатором дисфункции щитовидной железы. Кроме того, у пациентов с дефицитом ТБГ наблюдается низкий уровень общего Т4 и нормальный ТТГ. Вероятно, они эутиреоидные. Однако для подтверждения статуса щитовидной железы следует добавить уровень свободного Т4 и ТБГ. [10]

Цель исследования. Изучение результатов скрининга новорожденных детей с риском врожденного гипотиреоза.

Результаты. Новорожденные с врожденным гипотиреозом часто не имеют симптомов при рождении и выявляются при скрининге новорожденных (ПСН). ПСН получают путем укола пятки высушенных образцов цельной крови на карточках из фильтровальной бумаги. ПСН при ВГ является рутинной процедурой в большинстве стран мира. Методы выявления ПСН и критерии диагностики ВГ различаются в США и других странах. Приоритетом НБС является раннее выявление первичного ХГ. Наиболее специфичным тестом для выявления первичного ХГ является измерение ТТГ, тогда как тест Т4 более чувствителен, поскольку включает детей с редким гипоталамо-гипофизарным гипотиреозом. [12]

На результаты скрининга щитовидной железы новорожденных могут повлиять многочисленные факторы, поскольку физиология щитовидной железы у новорожденных является динамичной. Интерпретация результатов функционального теста щитовидной

железы требует знания метода скрининга новорожденного, возраста на момент взятия образца, статуса недоношенности и клинического состояния новорожденного.

ПСН при ВГ в идеале следует проводить между 2 и 4 днями жизни. Если это невозможно, тестирование следует провести до выписки из больницы.

Существует 3 метода скрининга

1) Начальный ТТГ с резервным измерением Т4. Обычно пороговый уровень ТТГ составляет от 20 до 50 Ед/л. Этот метод используется большинством программ в Европе, Японии, Канаде и США. При таком подходе центральный гипотиреоз, первичный ВГ с отсроченным повышением ТТГ и гипотироксинемия будут пропущены.

2) Начальный Т4 с резервным измерением ТТГ. Этот метод не позволит пропустить легкие случаи первичного СН (субклинического гипотиреоза), когда Т4 в норме, но ТТГ повышен. Первоначальное измерение Т4 может выявить центральный гипотиреоз.

3) Одновременные измерения Т4 и ТТГ. Это идеальный метод скрининга, однако более дорогой.

Повторный скрининг

Первичный ХГ может быть замаскирован из-за подавления секреции ТТГ, вызванного незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы, приемом лекарств и последствиями серьезных неонатальных заболеваний. Отсроченное повышение ТТГ (определяемое как повышение ТТГ при втором неонатальном скрининге после нормального уровня ТТГ при первоначальном скрининге) наблюдается у половины недоношенных новорожденных. [13] Как Европейское, так и Американское педиатрические общества рекомендуют второй скрининг новорожденным с низкой массой тела при рождении (МТ), недоношенным (гестационным возрастом менее 37 недель) и больным новорожденным, поступившим в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). выявить лиц с задержкой повышения концентрации ТТГ. [14] Протоколы скрининга недоношенных детей (срок беременности менее 32 недель) включают измерения на 3–5-й день, а также на 1-й, 2-й, 4-й неделе, а также скорректированный по сроку гестационный возраст или в день выписки домой, в зависимости от того, что наступит раньше. [15] [13] Пороговый уровень ТТГ 10 мЕд/л или выше считается положительным для ВГ. [16]

Второй скрининг в возрасте двух недель или при выписке из больницы также рекомендуется для младенцев, у которых взяты образцы в течение первых 24 часов, многоплодных родов, особенно в случае рождения однополых близнецов (опасность смешивания крови плода).

Младенцы, подвергшиеся воздействию йода, должны находиться под наблюдением в течение 1 месяца после воздействия для выявления йодиндуцированного гипотиреоза (с низким уровнем Т4 и повышенным ТТГ) после воздействия.

При появлении отклонений от нормы по ПСН для ВГ следует немедленно получить подтверждающий венозный образец для функционального теста щитовидной железы (свободный Т4 и ТТГ). Дальнейшая оценка этиологии ХГ не должна откладывать начало лечения.

Лечение левотироксином (L-T4) необходимо начинать сразу после установления диагноза врожденного гипотиреоза (ВГ). Программы ПСН и раннее начало лечения L-T4 (до 2 недель жизни) могут предотвратить интеллектуальный дефицит и оптимизировать результаты развития нервной системы. Только L-T4 является методом выбора. Начальная доза зависит от тяжести ХГ. Рекомендуется более высокая начальная доза L-T4 — от 10 до 15 мкг/кг/день (50 мкг/день для доношенных детей с тяжелой формой ВГ), особенно для новорожденных с очень низким уровнем Т4 до лечения. Высокая начальная доза L-T4 может нормализовать уровень Т4 в сыворотке крови за 3 дня, а ТТГ – за две недели терапии. [19] Большинству доношенных детей с тяжелой формой ХГ требуется краткосрочное введение высоких доз L-T4 (50 мкг в день) с уменьшением дозы до 37,5 мкг в день после нормализации ТТГ, чтобы избежать чрезмерного лечения.

Таблетки L-T4, измельченные и смешанные с небольшим количеством (1–2 мл) воды или грудного молока, можно принимать перорально с помощью небольшой ложки или шприца. L-T4 следует давать в одно и то же время каждый день и в разное время суток, а не кальций, железо и сою, чтобы избежать влияния на всасывание L-T4. [17]

Первый повторный тест функции щитовидной железы (TFT), который включает свободный Т4 и ТТГ, следует проводить через 1–2 недели после начала терапии L-T4 с последующим контролем TFT каждые две недели до полной нормализации ТТГ. Повторять TFT рекомендуется каждые 1–3 месяца до возраста 1 года. Дети должны проходить контрольные

осмотры с результатами TFT каждые 2–4 месяца в возрасте от 1 до 3 лет и каждые 3–12 месяцев до завершения роста. Более частые посещения и лабораторные исследования могут быть запланированы для пациентов с плохой приверженностью или аномальными уровнями лечения. Любая корректировка дозы L-T4 или изменение состава требует повторного TFT через 4–6 недель. Целью терапии является поддержание общего T4 в верхней половине возрастного референтного диапазона и уровня ТТГ в пределах возрастного референтного диапазона. [14]

В целом результаты развития нервной системы при врожденном гипотиреозе (ВГ) превосходны. Раннее и адекватное начало терапии, до 2-й недели жизни, приведет к соответствующему общему анализу. Однако могут наблюдаться легкие или незначительные нарушения речевых навыков, внимания, памяти или моторного развития, особенно у пациентов с тяжелой формой ВГ. Тяжесть СН и уровень T4 до лечения являются важными предикторами неблагоприятных когнитивных и двигательных последствий. Исследования показывают, что дети с агенезией щитовидной железы имели более низкий IQ, чем дети с дисгенезией, что можно объяснить церебральным повреждением, которое может произойти внутриутробно [16]. При тяжелой форме ВГ высокие стартовые дозы L-T4 (10-15 мкг/кг) быстро нормализуют концентрацию ТТГ в сыворотке и приводят к достижению нормального общего IQ в возрасте 4 лет и молодых взрослых [13]. Более того, когда детей с ВГ и ранним началом L-T4 сравнивают непосредственно с их собственными братьями и сестрами, у них действительно наблюдается небольшое снижение IQ. Эти потери можно в определенной степени минимизировать, если обеспечить более высокую начальную дозу. [13] Такая высокая доза не влияет на рост и созревание костей.

Закключение. Своевременная диагностика и лечение врожденного гипотиреоза (ВГ) имеют решающее значение для оптимального исхода развития нервной системы и требуют межпрофессиональной коммуникации, а также важна координация ухода со стороны лаборатории скрининга новорожденных, врачей первичной медико-санитарной помощи и детских эндокринологов. Отклонения от результатов теста ПСН следует немедленно сообщить ответственному врачу, который затем свяжется с семьей, чтобы можно было организовать последующее тестирование и оценку, желательно в день получения результатов или самое позднее на следующий день.

Также необходимо подчеркнуть важность просвещения пациентов по вопросам ВГ, а также

важности соблюдения режима лечения и необходимости последующего ухода. Демонстрационное введение L-T4 новорожденным должно проводиться медсестрами. Если последующее тестирование щитовидной железы после начала лечения не показывает нормализации уровня свободного T4 или снижения уровня ТТГ до менее 20 мМЕ/мл в течение 4 недель, врачи и медицинский персонал (медсестры) должны оценить соблюдение режима лечения, дозировку и метод введения. Кроме того, семье следует предоставлять постоянное консультирование при каждом последующем визите.

### Список литературы.

1. Коллати Ю, Акелла РРД, Наушад СМ, Талла М, Редди ГБ, Дирисала ВР. Полиморфизм rs1991517 является генетическим фактором риска врожденного гипотиреоза. 3 Биотехнологии. 2020 июнь; 10 (6): 285.
2. Ван Ф., Цзин П., Чжан П., Чжан Х. Гормон щитовидной железы в патогенезе врожденного кишечного дисганглиоза. Педиатр Дев Патол. 2020 август; 23 (4): 285-295
3. Деладози Дж., Рюэль Дж., Жигер Ю., Ван Влит Г. Действительно ли заболеваемость врожденным гипотиреозом увеличивается? 20-летнее ретроспективное популяционное исследование в Квебеке. J Clin Эндокринол Метаб. август 2011 г.; 96 (8): 2422-9.
4. Хинтон К.Ф., Харрис К.Б., Боргфельд Л., Драммонд-Борг М., Итон Р., Лори Ф., Террелл Б.Л., Уоллес Дж., Пасс К.А. Тенденции заболеваемости врожденным гипотиреозом связаны с избранными демографическими факторами: данные из США, Калифорнии, Массачусетса, Нью-Йорка и Техаса. Педиатрия. 2010 май; 125 Приложение 2: S37-47
5. Страхан Дж.Э., Кэнфилд М.А., Драммонд-Борг Л.М., Нил С.У. Этнические и гендерные особенности пяти врожденных заболеваний в Техасе с 1992 по 1998 год. Тех Med. 2002 сентябрь; 98 (9):80-6.
6. Уоллер Д.К., Андерсон Дж.Л., Лори Ф., Каннингем Г.К. Факторы риска врожденного гипотиреоза: исследование веса, этнической принадлежности и пола ребенка при рождении в Калифорнии, 1990–1998 гг. Тератология. июль 2000 г.; 62 (1):36-41.
7. Ламоника ДАС, Анастасио-Пессан FDL, Феррас РМДР, Рибейру CDC. Показатели двигательных, коммуникативных и когнитивных навыков у девочек с врожденным гипотиреозом, находящимся на лечении с периода новорожденности. Коды. 2020; 32
8. Альзахрани А.С., Аль Мурад М., Хафез К., Альмагамси А.М., Аламри Ф.А., Аль Джухани Н.Р., Альхазми А.С., Саиди М.Ю., Альсефри С., Альзахрани М.Д., Аль Али Н., Хусейн В.И., Исмаил М., Адель А., Эль Бахtimi Х., Абдельхамид Е. Диагностика и лечение гипотиреоза в странах Совета сотрудничества стран Персидского залива (ССЗ). Adv Ther. 2020 июль; 37 (7):3097-3111
9. Бююкгебиз А. Скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз. J Clin Res Pediatr

- Эндокринолог. 2013; 5 Приложение 1 (Приложение 1): 8-12.
10. МакГрат Н., Хоукс С.П., Мейн П., Мерфи Н.П. Оптимальное время проведения повторного скрининга новорожденных на врожденный гипотиреоз у недоношенных детей для выявления задержки повышения уровня тиреотропного гормона. J Педиатр. 2019 февраль; 205 :77-82
  11. Хашемипур М., Овсепян С., Ансари А., Кейха М., Халигинеджад П., Никнам Н. Скрининг врожденного гипотиреоза у недоношенных новорожденных, новорожденных с низкой массой тела и очень низкой массой тела при рождении: систематический обзор. Педиатр Неонатол. 2018 февраль; 59 (1):3-14.
  12. Чжан Дж, Му К, Сюй Х, Го Й, Лю З, Ван Л, Ли Дж, Чжан Ф, Коу Ю, Юань Х. Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля 1 типа с субклиническим гипотиреозом: описание случая. Медицина (Балтимор). 2019 октябрь; 98 (43):e17616.
  13. Пак ES, Юн JY. Факторы, связанные с постоянным гипотиреозом у детей раннего возраста с врожденным гипотиреозом. БМК Педиатр. 2019 г., 22 ноября; 19 (1): 453
  14. Бонгерс-Шоккинг Дж.Дж., Ресинг В.К., де Рийке Ю.Б., де Риддер М.А., де Муинк Кайзер-Шрама С.М. Когнитивное развитие при врожденном гипотиреозе: представляет ли избыточное лечение большую угрозу, чем недостаточное? J Clin Эндокринолог Метаб. 2013 ноябрь; 98 (11): 4499-506.
  15. Альварес М., Иглесиас Фернандес С., Родригес Санчес А., Дулин Лыигес Е., Родригес Арнао, доктор медицинских наук. Эпизоды чрезмерного лечения в течение первых шести месяцев у детей с врожденным гипотиреозом и их взаимосвязь с устойчивым вниманием и тормозным контролем в школьном возрасте. Хорм Рес Педиатр. 2010 г.; 74 (2):114-20
  16. Александер П.Е., Брюкнер-Шпицер М., Стер А.М., Ланкес Э., Кюннен П., Шнабель Д., Эрнерт А., Стэблейн В., Крейг М.Е., Бланкенштейн О., Грютерс А., Круде Х. Среднее лечение высокими дозами l-тироксина эффективно и безопасно для достижения нормального IQ у молодых взрослых пациентов с врожденным гипотиреозом. J Clin Эндокринолог Метаб. 1 апреля 2018 г.; 103 (4): 1459–1469.