

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.441-053.32
© Коллектив авторов, 2022

А.И. Адельмурзина, В.В. Викторов, А.Г. Крюкова, В.И. Ильина
**ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПОТИРОКСИНЕМИЯ
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Гипотироксинемия недоношенных новорожденных – одно из самых часто встречающихся транзитных нарушений работы щитовидной железы у недоношенных новорожденных. В обзорной статье мы представили имеющиеся литературные данные и проведенные клинические исследования за последние 10 лет по развитию транзитной гипотироксинемии у недоношенных новорожденных (ТГН). Этиология первичного и отсроченного повышения тиреотропного гормона (ТТГ) у недоношенных новорожденных до конца не выяснена. Существуют некоторые разногласия между учеными в сроках и показаниях к скринингу дисфункций щитовидной железы у недоношенных новорожденных. Так, ТГН обычно самопроизвольно разрешается в течение 3-6 недель постнатального периода адаптации недоношенных. Одни авторы рассматривают ТГН как особенность становления функции щитовидной железы у глубоко-недоношенных новорожденных, другие авторы предполагают, что ТГН связана с нетиреоидными состояниями, развивающимися у недоношенных в связи с тяжестью их соматического состояния.

Нами проанализированы факторы, влияющие на становление функции тиреоидной системы у новорожденных. По данным литературы выявлено, что заместительная терапия гормонами щитовидной железы не привела к улучшению краткосрочных и долгосрочных исходов развития нервной системы у этой группы детей. В настоящее время вопросы о показаниях, сроках лечения ТГН заместительной терапией остаются открытыми. Для более качественных выводов необходимы дальнейшие многоцентровые проспективные клинические исследования.

Ключевые слова: транзитная гипотироксинемия, недоношенные новорожденные, дисфункция щитовидной железы, заместительная терапия, тиреоидные гормоны.

A.I. Adelmurkina, V.V. Viktorov, A.G. Kryukova, V.I. Ilyina
TRANSIENT HYPOTHYROXINEMIA IN PREMATURE INFANTS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Ufa

Hypothyroxinemia of premature newborns is one of the most common transient thyroid disorders in preterm newborns. In this review article, we reviewed the available literature and clinical studies over the past 10 years on the development of transient hypothyroxinemia of prematurity (THoP). The etiology of primary and delayed increases in thyroid-stimulating hormone (TSH) in preterm infants has not been fully elucidated. There is some controversy regarding the timing and indications for screening for thyroid dysfunction in preterm infants. So, as THoP usually resolves spontaneously within 3-6 weeks of the postnatal period of adaptation of preterm infants. THoP is considered by the authors as a feature of the formation of the thyroid function of very preterm infants, other authors suggest that THoP is associated with non-thyroidal conditions that develop in preterm infants due to the severity of the somatic condition.

The factors influencing the formation of the function of the thyroid system in newborns are analyzed. According to the literature, it was revealed that thyroid hormone replacement therapy did not lead to an improvement in the short-term and long-term outcomes of the development of the nervous system in this group of children. Questions about the indications, terms of treatment of THoP replacement therapy remain open. Further multicenter clinical trials are needed for more comprehensive conclusions.

Key words: Transient hypothyroxinemia, premature newborns, thyroid dysfunction, replacement therapy, thyroid hormones.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно около 15 миллионов детей рождаются преждевременно до полных 37 недель беременности. Показатель преждевременных родов в 184 странах мира варьируется от 5 до 18% и продолжает расти. Осложнения в результате преждевременных родов являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет [1].

В связи с развитием технологий и совершенствованием оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным увеличивается выживаемость недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) [2,11]. Недоношенные новорожденные, несмотря на незавершенный рост и морфофункциональную незрелость ор-

ганов и систем организма, вынуждены быстро адаптироваться к внеутробным неблагоприятным условиям. Несформированная до конца гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось (ГГТ) может привести к неадекватной выработке тиреоидных гормонов щитовидной железы.

Первые месяцы жизни после рождения являются ключевыми и решающими для формирования и созревания центральной нервной системы (ЦНС). Снижение уровня тиреоидных гормонов может привести к задержке умственного развития [11,33].

Одной из самых часто встречающихся форм дисфункций тиреоидной системы является транзитная гипотироксинемия недоношенных новорожденных (ТГН). В данной статье мы рассмотрим исследования по тран-

зиторной гипотироксинемии недоношенных новорожденных.

Большинство недоношенных новорожденных с транзиторными нарушениями гипотиреоидной системы практически не имеют клинических проявлений при рождении, поэтому невозможно клинически выявить ТГН на этапе новорожденности и провести строгую дифференциальную диагностику с другими видами нарушений тиреоидной системы.

В настоящее время не существует универсальных рекомендаций относительно показаний и сроков скрининга, диагностики и лечения ТГН. Кроме того, остается неизвестным, влияет ли невылеченная ТГН на исходы развития нервной системы.

Существует острая необходимость конкретных рекомендаций по последующему наблюдению и в переосмыслении транзиторных нарушений тиреоидной системы у недоношенных детей.

Цель обзора – анализ и обобщение имеющихся данных по развитию транзиторной гипотироксинемии у недоношенных новорожденных.

Обзор литературы выполнялся нами на основе анализа литературных данных и ранее опубликованных исследований, полученных с использованием англоязычных текстовых баз данных медицинских публикаций PubMed, Google Scholar.

Стратегия поиска была основана на том, чтобы найти исследования, в которых присутствовали бы термины: transient hypothyroxinemia, prematurity, preterm infants, thyroid dysfunction, thyroid hormones, newborns, thyroid glands, replacement therapy, thyroid function. Поиск информации в базах данных проводился без языковых ограничений с использованием медицинской терминологии, ключевых слов, а логические операторы (or, and) использовались для объединения терминологических поисков. В обзор были включены проспективные и ретроспективные клинические исследования, экспериментальные научные исследования, рандомизированные контролируемые клинические испытания, обзорные статьи, монографии, руководства, когортные исследования, систематические обзоры, клинические рекомендации. Поиск в базах данных осуществлялся до июля 2022 года с ограничением по сроку публикации не ранее 2012 года.

В связи с неоднородностью исследований мета-анализ не проводился. В обзор были включены 33 источника, содержащих данные

по клиническим и экспериментальным исследованиям.

Определение

Транзиторная гипотироксинемия недоношенных (ТГН) – снижение уровня общего тироксина (Т4) ниже 120 нмоль/л при нормальном уровне ТТГ в критический период развития головного мозга у недоношенных новорожденных [3,4,5,6,11]. Это состояние чаще всего встречается у недоношенных детей и обнаруживается у 50% детей, родившихся ранее 30 недель беременности [31]. Выраженность и время восстановления ТГН зависят от гестационного возраста ребенка. Обычно ТГН разрешается в течение 3-6 недель постнатальной жизни новорожденных и сопровождается созревaniem оси ГГТ [26]. Распространенность (по некоторым источникам) ТГН у глубоко-недоношенных детей достигает 85% [3,4,5].

Особенности развития тиреоидной системы у плода

Известно, что плод абсолютно зависим от гормонов щитовидной железы матери до конца первого триместра беременности. В возрасте 8 недель гипоталамус, кишечник, в значительной степени поджелудочная железа плода начинают продуцировать тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), который стимулирует гипофиз к выработке тиреотропного гормона (ТТГ) [3,4,5,33]. В возрасте 10 недель щитовидная железа плода начинает накапливать йод, вырабатывать тиреоглобулин и экспрессировать рецепторы ТТГ, одновременно начинает активно вырабатываться фетальный тиреоглобулин, ТТГ, Т4. В течение всей беременности происходит трансплацентарный перенос материнского Т4 к плоду. В период второго триместра беременности у плода начинает формироваться биологическая ось ГГТ, развитие которой продолжается на протяжении всей беременности до 40 недель [3,4,33].

У доношенного ребенка через 15-30 минут после рождения вследствие перевязки пуповины происходит постнатальный выброс ТТГ и снижения температуры окружающей среды. Затем уровень ТТГ постепенно снижается в течение 24-48 часов. За счет выброса ТТГ происходит стимуляция щитовидной железы ребенка, тем самым инициируется рост уровней гормонов Т4 в 2 раза и трийодтиронина (Т3) в 8 раз. В то время как у недоношенных новорожденных изначально уровни ТРГ, ТТГ, Т4, Т3 ниже, чем у доношенных. Также у недоношенных новорожденных отмечается сниженный постнатальный выброс ТТГ, «холодовая волна» ТТГ ниже около 40

мЕд/л соответственно концентрация Т4 часто низкая. Кроме того, у части новорожденных при тестировании наблюдается отсроченное повышение ТТГ [3,4,33].

У недоношенных новорожденных размеры щитовидной железы меньше, чем у доношенных. Известно, что среднее значение массы щитовидной железы у недоношенных новорожденных со сроком гестации 24-32 недели составляет 0,44 г против 1,79 г у доно-

шенных новорожденных. В зависимости от размера щитовидной железы синтез тиреоидных гормонов, а также содержание йода у недоношенных новорожденных ниже, чем у доношенных. Маленькая щитовидная железа, а также низкие запасы тиреоидных гормонов и йода сопровождаются развитием дисфункции щитовидной железы при быстром изменении потребности в тиреоидных гормонах или возникновении йодного дисбаланса [3,33].

Таблица

Факторы, влияющие на становление тиреоидной функции у новорожденных (сводные литературные данные)	
Тиреоидные факторы:	- незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси; - сниженная способность щитовидной железы концентрировать йод, синтезировать и йодировать тиреоглобулин; - незрелость метаболизма тиреоидных гормонов и системы дейодирования в периферических тканях; - внезапное увеличение потребности в тиреоидных гормонах для термогенеза, функции сердца, работы скелетных мышц, а также увеличение потребностей обмена веществ; - внезапное прекращение передачи Т4 от матери к плоду; - стойкий метаболизм гормонов щитовидной железы плода
Нетиреоидные факторы (заболевания, характерные для неонатального периода):	-неонатальный сепсис или септический шок; -респираторный дистресс-синдром; -перинатальная асфиксия; -ограничение роста плода; -множественные факторы: бактериемия, эндотрахеальные бактериальные культуры, персистирующий артериальный проток, изменения при УЗИ головного мозга, некротизирующий энтероколит, кислородная зависимость, лекарственные препараты
Функции материнской щитовидной железы:	-материнский гипотиреоз: тиреоидит Хашимото, тиреоидэктомия, радиоактивный йод при болезни Грейвса; -субклинический гипотиреоз и гипотироксинемия; -материнский гипертиреоз: болезнь Грейвса, токсическая аденома, подострый тиреоидит
Дефицит йода:	- ограничение соли при гипертонии или преэклампсии/эклампсии; -курение матери; -проживание в районах с дефицитом йода; -недостаточное постнатальное поступление йода после родов; -парентеральное питание новорожденного; -отрицательный баланс йода
Избыток йода:	-применение повидон-йода во время родов⁴ - применение амиодарона у матери; -повидон-йод для рутинного ухода за пуповиной для дезинфекции кожи; - использование йодсодержащих контрастных веществ

Таким образом, на развитие тиреоидной системы новорожденных оказывает влияние достаточно большое количество факторов, что требует дальнейшего изучения и анализа их влияния на недоношенных новорожденных.

В ходе 5-летнего ретроспективного исследования были проанализированы 538 историй болезни недоношенных новорожденных, у которых оценивали 36 возможных ассоциированных с ТГН факторов, обнаруженных между рождением и сбором образцов крови, оценивались пренатальные и постнатальные параметры, медикаментозное лечение, клинические диагнозы и методы лечения, применяемые в отделении интенсивной терапии. На основании этого исследования сообщалось, несмотря на то, что некоторые методы лечения, связанные с тяжелым клиническим состоянием недоношенных новорожденных, могут иметь прямое подавляющее влияние на ГТТ ось, не было обнаружено существенно значимых факторов, ассоцииро-

ванных с развитием ТГН. Сообщается, что заболевания сердечно-сосудистой системы и малый вес к началу гестации являются ассоциированными факторами с ТГН. В группе новорожденных с ТГН заболевания сердца встречались статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Также ТГН встречалась чаще у новорожденных, которые имели малый вес к гестационному возрасту (ГВ) [14]. В другой работе проводился анализ связи тяжести респираторного дистресс-синдрома (РДС) и других факторов с уровнями гормонов щитовидной железы у детей с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМТ). У младенцев с гипотироксинемией продолжительность инвазивной искусственной вентиляции легких и оксигенотерапии была больше, а также чаще встречались гемодинамически значимый открытый артериальный проток, внутрижелудочковое кровоизлияние ≥ 3 степени и бронхолегочная дисплазия средней и тяжелой степени [23]. В

Индии коллеги провели исследование для оценки частоты ТГН и определения ее факторов риска. В ходе исследования была обнаружена у 25% недоношенных детей ТГН. Кесарево сечение, наличие одного или нескольких заболеваний, искусственная вентиляция легких, масса тела при рождении ≤ 1500 г и гестационный возраст ≤ 32 недель были идентифицированы как факторы риска ТГН на основе простой логистической регрессии. При множественной регрессии механическая вентиляция легких и гестационный возраст ≤ 32 недель были в значительной степени связаны с ТГН [16]. В Китае было проведено исследование, в котором анализировались факторы, влияющие на ТГН и синдром низкого Т3 у недоношенных новорожденных, в котором обнаружилось, что мужской пол и применение альбумина и дофамина связаны с развитием ТГН, а синдром низкого Т3 был связан с такими факторами, как срок гестации при рождении менее 28 недель и мужской пол младенцев [8].

Анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что значимыми факторами, ассоциированными с развитием ТГН, являются малый вес к сроку гестации, степень недоношенности (чем меньше ГВ, тем чаще выявляется ТГН). Но результаты данных исследований разнятся, так как для более точной и качественной оценки необходимы многоцентровые и проспективные исследования.

Идут многочисленные споры о необходимости заместительной терапии гормонами щитовидной железы у недоношенных новорожденных с ТГН. В связи с этим проанализированы исследования, проведенные Uchiyama A., которые оценили влияние добавок препарата левотироксин натрия (L-тироксин) в дозе 5 мкг/кг/день недоношенным новорожденным с ТГН. Были представлены следующие результаты: в группе детей, получавших лечение и не получавших заместительную терапию, не было существенных различий в росте и частоте случаев задержки развития, церебрального паралича, нарушений зрения и слуха у детей. У обследуемых детей, получавших заместительную терапию L-тироксином, не было выявлено влияния лечения на уровень свободного Т4 и положительного эффекта от терапии в скорректированном возрасте у младенцев 18 месяцев [10]. Shigeo Iijima в своей обзорной статье сообщает, что в современных рекомендациях предлагается лечить ТГН заместительной терапией гормонами тироксина только в том случае, если ТГН сопровождается повышением ТТГ [11]. В научном исследовании, проведен-

ном в Южной Корее, проанализированы ретроспективно медицинские записи о 335 новорожденных с ЭНМТ и ТГН с целью определения, влияет ли лечение левотироксином на краткосрочные и/или долгосрочные исходы в скорректированном возрасте 2 года. В результате исследования сделан вывод, что заместительная терапия левотироксином не ассоциировалась с благоприятными краткосрочными или долгосрочными результатами у новорожденных с ЭНМТ, имеющих ТГН. Краткосрочные результаты, такие как смертность и комбинированная заболеваемость, а также отдаленные исходы, такие как невозможность достижения догоняющего роста в скорректированном возрасте 2 лет, были значительно выше в группе новорожденных с ЭНМТ, имеющих ТГН, независимо от статуса лечения левотироксином. Заместительная терапия левотироксином не дает краткосрочных или долгосрочных преимуществ у новорожденных с ЭНМТ с ТГН. Это исследование предполагает, что тяжесть ТГН может быть основным фактором, определяющим неблагоприятные исходы у детей с ЭНМТ с ТГН, а не лечение левотироксином [15]. Важно учитывать ограничения этого исследования и ретроспективный наблюдательный дизайн без четких показаний к заместительной терапии левотироксином. В Японии ученые в своем исследовании оценивали влияние левотироксина (L-T4) на рост и развитие нервной системы у детей в возрасте 3 лет с ЭНМТ и ТГН. Младенцы с ЭНМТ и концентрацией тиреотропного гормона в плазме <10 мМЕ/л и концентрацией свободного тироксина $<0,8$ нг/дл были определены как имеющие ТГН и случайным образом распределены в группы детей, получавших лечение (L-T4) в дозе 5 мкг/кг (20 детей) и не получавших лечения (31 ребенок). Между двумя группами детей в возрасте 3-х лет сравнивались рост и развитие нервной системы. Не было никаких существенных различий в длине тела, массе тела, окружности головы, исходах развития нервной системы. Добавка L-T4 у детей с ЭНМТ и ТГН не имела положительного эффекта у детей в возрасте 3-х лет [17].

В исследовании ученых из Сингапура было проведено сравнение 5-летних исходов развития нервной системы у детей с ЭНМТ и с гипотироксинемией и без нее. Было обследовано 110 детей в 2-летнем скорректированном возрасте и 80 в 5-летнем возрасте. У 29 детей были обнаружены отклонения в тесте функции щитовидной железы (10 детей имели гипотироксинемию недоношенных). Значимых различий в результатах развития (невро-

логические нарушения, нарушения зрения и слуха) детей в возрасте 2 и 5 лет с гипотироксинемией недоношенных и без ТГН не было (значение $p > 0,05$). Можно сделать вывод, что гипотироксинемия недоношенных у детей с ОНМТ не связана с ухудшением развития нервной системы и не подтверждала необходимость дополнительного приема левотироксина [19]. В своем руководстве по лечению гипотиреоза Hashemipour M. сообщает, что некоторые клиницисты рекомендуют недоношенным новорожденным с массой тела < 1000 г и возрастом < 28 недель гестации терапию левотироксином в дозе 4 мкг/кг. Однако автор считает, что пока нет единого мнения по этому поводу [24]. В мета-анализе не было показано, что профилактическая заместительная терапия гормонами щитовидной железы у недоношенных детей способствует снижению неонатальной смертности или заболеваемости способствует улучшению исходов развития нервной системы [20].

Также не совсем ясно, как ТГН влияет на психическое здоровье пациентов. В многоцентровом исследовании, проведенном голландскими учеными в 2015 году, были оценены уровень развития интеллекта, показатели IQ и двигательные функции у 398 19-летних пациентов. У 120 пациентов из них отмечалась ТГН в период новорожденности. В результате исследования связи между ТГН и исходом развития нервной системы у лиц в возрасте 19 лет обнаружено не было [7]. Были исследования, которые оценивали связь между ТГН и расстройством аутистического спектра (РАС) у взрослых в когорте детей, рожденных с низким весом при рождении. Была выявлена связь между ТГН и РАС, риски развития РАС были в 2,5 раза выше у детей с ТГН. Поскольку эти данные не были статистически значимыми, необходимо дальнейшее изучение [13]. В другом исследовании голландских коллег, посвященном изучению связи ТГН с проблемным поведением лиц молодого возраста, проанализированы 468 пациентов, которые родились ранее 37 недель беременности, 123 из них имели ТГН. Было выявлено, что ТГН может быть связана с проблемным поведением лиц в возрасте 19 лет. Они демонстрировали замкнутое и тревожное поведение. Эти наблюдения требуют больших исследований о проблемном поведении у недоношенных детей в настоящее время не ясно, являются ли эти ассоциации причинно-следственными с ТГН. Поэтому проведение скрининга недоношенных на ТГН не требуется в обязательном порядке [18].

Dilli D et al. проводили оценку развития нервной системы в скорректированном возрасте от 18 до 24 месяцев у новорожденных с ОНМТ с транзиторной гипотироксинемией. Для определения индекса умственного развития и индекса психомоторного развития (ПМР) была проведена оценка развития младенцев по шкале Бейли. В результате после поправки на гестационный возраст и множественные пренатальные, перинатальные, а также ранние и поздние неонатальные переменные установлено, что ТГН не была связана с повышенным риском инвалидирующего церебрального паралича или снижением показателей индекса умственного развития и ПМР [21].

В исследовании французских ученых, посвященном определению порогового уровня свободного тироксина у новорожденных, рожденных до и на 28-й неделе беременности, было определено пороговое значение уровня свободного тироксина ≤ 10 пмоль/л, при котором у исследуемых новорожденных были выявлены существенные клинические нарушения и неблагоприятные исходы развития нервной системы в возрасте 3-х лет [22].

Eerdeken A. et al. в своем исследовании оценивали уровни гормонов щитовидной железы у 120 недоношенных новорожденных в течение первой недели жизни при рождении и конце первой недели жизни. На уровень Т4 негативно влияли гестационный возраст (ГВ) недоношенных новорожденных и использование дофамина в терапии, ГВ ассоциировался с низким уровнем Т3 [32]. На основании полученных данных можно сделать вывод, что низкие уровни тиреоидных гормонов являются следствием незрелости недоношенных новорожденных, а применение дофамина также может дополнительно подавлять работу ГГТ оси.

Группа ученых Южной Кореи проводили исследование, в котором было ретроспективно оценены уровни повышения ТТГ у 584 недоношенных новорожденных с экстремально-низкой массой тела (ЭНМТ) менее 1000 г при рождении с гестационным возрастом (ГВ) ≥ 23 недель. Данные скрининга щитовидной железы выявили, что начальное повышение ТТГ составляет ≤ 2 недель после рождения, отсроченное – > 2 недель. Из 584 детей с ЭНМТ у 5 было выявлено повышение уровня ТТГ в первые 2 недели жизни. Из 328 младенцев с исходно более низкими уровнями Т4 или свТ4 и нормальными уровнями ТТГ у 39 развился отсроченный подъем ТТГ согласно последующим результатам скрининга. При начальном скрининге у 251 пациента были нормальные уровни Т4 и ТТГ; из них трое

имели отсроченное повышение уровня ТТГ при последующем скрининге. При изначально относительно высоком (условно ≥ 40 мкМЕ/мл) и/или длительном повышении уровня ТТГ добавление левотироксина начинали с дозы 10-15 мкг/кг/сутки по рекомендации лечащих детских эндокринологов. Статистически значимые более низкие ГВ и масса тела при рождении наблюдались у детей с отсроченным повышением ТТГ по сравнению с детьми с исходным повышением ТТГ и нормальным контролем. В результате заместительной терапии гормонами в краткосрочных результатах частота заболеваний, таких как бронхолегочная дисплазия (БЛД) ($\geq$ средней тяжести), внутрижелудочковые кровотечения (ВЖК) (≥ 3) или перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), существенно не различалась в зависимости от статуса приема левотироксина. Частота смертности была значительно выше среди детей, не получавших лечения, чем среди детей, получавших левотироксин, это было связано с основным заболеванием, а не с недостатком добавок щитовидной железы. Сравнение долгосрочных исходов роста и развития нервной системы у 17 из 22 детей, не получавших лечения, и у 22 из 25 детей, получавших левотироксин в течение 2-х лет, не выявили существенных различий в массе тела, росте, окружности головы, догоняющем росте младенцев, заболеваемости церебральным параличом и отставании в развитии нервной системы [9].

Так, этиология начального и отсроченного повышения уровня ТТГ у детей с ЭНМТ остается неясной. Недоношенные с ЭНМТ более восприимчивы к заболеваниям, включая перинатальную асфиксию, инфекцию, а также хирургическое вмешательство и воздействие препаратов, ингибирующих функцию щитовидной железы, что может привести к ТГН [20,31,27]. Более того, поскольку ГТТ ось не сформирована у крайне недоношенных детей, щитовидная железа не может продуцировать достаточный уровень тиреоидных гормонов в ответ на стрессовые условия после рождения [20]. Следовательно, ТГН у критически больных детей с ЭНМТ может представлять собой эпифеномен этих заболеваний и, таким образом, может рассматриваться как нетиреоидные состояния [33].

При исследовании Yoon SA et al. было выяснено, что повышение уровня ТТГ обнаружено только у 0,9% детей с ЭНМТ во время начального скрининга, выполненного в течение 2-х недель после рождения, тогда как отсроченное повышение уровня ТТГ было об-

наружено у значительно большего числа новорожденных (7,2%) [9]. Данная группа исследователей проводила тесты стимуляции при помощи ТРГ у недоношенных новорожденных с ТГН. В результате исследования реакция у новорожденных с ТГН не отличалась от таковой у детей с эутиреозом. Это дает предположения, что ось ГТТ надлежащим образом регулируется у детей с ТГН [12].

Согласно учебному пособию Шабалова Н.П. тестирование функций щитовидной железы у недоношенных новорожденных с низкой массой тела, а также в случаях гипотироксинемии для определения ТТГ и Т4 следует повторять каждые 2 недели до 3- – 4-месячного возраста, чтобы исключить случаи поздно проявляющегося врожденного гипотиреоза. Повторному обследованию до 3- – 4-недельного возраста желательнее подвергать и детей, у которых имеются симптомы, сходные с симптомами врожденного гипотиреоза независимо от результатов скрининга, поскольку возможны ложноотрицательные результаты, хотя их частота невелика [5].

Необходимость повторного скрининга уровней тиреоидных гормонов подтверждена в исследованиях по дисфункции щитовидной железы у недоношенных новорожденных с ОНМТ [24,25,27,28,30,31]. В исследованиях Liu C. недоношенные новорожденные с маленьким весом для своего гестационного возраста имели значительно более высокие концентрации ТТГ и повышенную частоту дисфункции щитовидной железы, однако эти изменения чаще носили транзиторный характер и нормализовались через 6 мес. Согласно этим данным новорожденные с особенностями должны находиться под пристальным наблюдением с периодическим проведением анализа крови на содержания уровней ТТГ и эндокринологическим обследованием [29].

Тем не менее, повторный скрининг был принят не всеми программами скрининга, потому что отсроченное повышение уровня ТТГ в основном является транзиторной проблемой недоношенных новорожденных [20].

В трехлетнем исследовании Van Wassenae-Leemhuis A. et al. оценивали интеллектуальное, моторное и неврологическое развитие детей, рожденных менее 28 недель гестации, которые участвовали в первой фазе исследования различных доз и способов введения гормонов щитовидной железы. Обследованные пациенты (166 новорожденных) были разделены на восемь групп. Первые шесть групп получали препараты левотироксина в дозах 4, 8 и 16 мкг/(кг·день), болюсно или

непрерывно, седьмая группа детей лечилась только препаратами йода, восьмая группа лечилась плацебо. В результате лечения гормонами щитовидной железы не было обнаружено различий в развитии нервной системы [30]. Однако недостатком данного исследования является малый размер выборки пациентов.

Выводы

Гормоны щитовидной железы играют различные роли в соматическом развитии и поддержании гомеостаза в период адаптации недоношенных новорожденных. Транзиторная гипотироксинемия недоношенных является одной из самых частых дисфункций щитовидной железы. Транзиторная гипотироксинемия новорожденных рассматривается учеными как

признак морфо-функциональной незрелости недоношенных, также предполагается, что это состояние связано с тяжестью детей с ЭНМТ. В настоящее время диагностические критерии и оптимальные схемы лечения детей с транзиторными нарушениями функции щитовидной железы еще до конца не определены. Дальнейшее изучение функции щитовидной железы плода и перинатального периода расширит знания клиницистов по тактике введения дисфункции щитовидной железы у недоношенных детей. Необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные проспективные исследования для улучшения понимания патофизиологии и лечения дисфункции щитовидной железы у недоношенных детей.

Сведения об авторах статьи:

Адельмурзина Айгуль Исламовна – врач-неонатолог, аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aigulia89@yandex.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, завкафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Крюкова Алевтина Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, руководитель симуляционного центра по специальностям «Неонатология», «Педиатрия» ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ильина Валентина Ильинична – ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>, дата обращения 10.09.2022.
2. Факторы риска преждевременных родов. Ближайшие исходы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Р.Х. Шангареева [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 10. – С. 70-79.
3. Иванов Д.О. Практические аспекты водно-электролитных и эндокринных нарушений у детей раннего возраста: монография / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, Т.К. Мавропуло. – СПб.: Информ-Навигатор, 2014. – 368 с.
4. Нуждаются ли недоношенные новорожденные с гипотироксинемией в лечении препаратами гормонов щитовидной железы? / Ю.Л. Скородок [и др.] // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 4. – С.77-83.
5. Шабалов, Н.П. Неонатология, 2 т.: учебное пособие / Н.П. Шабалов. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2020. – 363 с.
6. Врожденный гипотиреоз: клинические рекомендации / В.А. Петеркова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, №2. – С.90-103. doi.org/10.14341/probl12880
7. No Association Between Transient Hypothyroxinemia of Prematurity and Neurodevelopmental Outcome in Young Adulthood / J. Jonneke [et al.] // J. Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(12):4648-4653
8. Analysis of influencing factors of transient hypothyroxinemia and low T3 syndrome in premature infants / K.F. Miao [et al.] // Chinese Journal of Pediatrics. 2013;51(8):607-611.
9. Initial and delayed thyroid-stimulating hormone elevation in extremely low-birth-weight infants / S.A. Yoon [et al.] // J. Pediatr. 2019;19(1):347. doi:10.1186/s12887-019-1730-1.
10. Effect of L-thyroxine supplementation on infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 18 months of corrected age: randomized clinical trial / A. Uchiyama [et al.] // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2015;28(1-2):177-182. doi.org/10.1515/jpem-2014-0024
11. Iijima S. Current knowledge of transient hypothyroxinemia of prematurity: to treat or not to treat? / S. Iijima // Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019;32(15):2591-2597.
12. Response to thyrotropin-releasing hormone stimulation tests in preterm infants with transient hypothyroxinemia of prematurity / A. Yamamoto [et al.] // Journal of Perinatology. 2015;35(9):725-728.
13. Association between transient hypothyroxinemia of prematurity and adult autism spectrum disorder in a low-birthweight cohort / S.J. Korzeniewski [et al.] // Paediatr Perinat Epidemiol. 2013;27(2):182-187.
14. The factors associated with transient hypothyroxinemia of prematurity. / A. Yilmaz [et al.] // BMC pediatrics. 2021;21(1):1-8. DOI: 10.1186/s12887-021-02826-6
15. Effect of levothyroxine supplementation in extremely low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity. / S. Yoon [et al.] // Scientific Reports. 2022;12(1):1-7.
16. Rai, R. Transient hypothyroxinemia of prematurity and its risk factors in an extramural neonatal intensive care unit / R. Rai, D. Singh, B. Bhakhri // Archives of Endocrinology and Metabolism. 2021; 65:723-729.
17. Effect of L-thyroxine supplementation on very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 3 years of age / A. Uchiyama [et al.] // Journal of Perinatology. 2017;37(5):602-605.
18. Transient hypothyroxinemia of prematurity and problem behavior in young adulthood / J. J. Hollanders [et al.] // Psychoneuroendocrinology. 2016; 72:40-46.
19. Tan, L. Lack of association between hypothyroxinemia of prematurity and transient thyroid abnormalities with adverse long term neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants / L. Tan, M. Tan, W. Poon // PLoS One. 2019;14(9)
20. Thyroid dysfunctions of prematurity and their impacts on neurodevelopmental outcome / M.L. Chung [et al.] // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2013;26(5-6):449-455. doi.org/10.1515/jpem-2012-0332
21. Neurodevelopmental evaluation of very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia at corrected age of 18–24 months / D. Dilli [et al.] // Indian pediatrics. 2012;49(9):711-715.

22. Coquelet, S. Thyroxine Threshold Is Linked to Impaired Outcomes in Preterm Infants / S. Coquelet, H. Deforge, J. Hascoët // *Front Pediatr.* 2020;5(8):224.
23. Dursun M. Associations of respiratory distress syndrome severity and other factors with transient hypothyroxinemia of prematurity / M. Dursun, B. Ozcabi // *Cureus.* 2021;13(8). doi: 10.7759/cureus.17159.
24. Hashemipour M. Guideline for the Treatment of Hypothyroidism in Prematurity / M. Hashemipour, A.H. Rad, S. Dalili // *International Journal of Preventive Medicine.* 2021;12.
25. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants / J.H. Lee [et al.] // *Korean journal of pediatrics.* 2015;58(6):224.
26. Does Hypothyroxinemia of Preterm Neonates Persist Beyond 7 weeks of Life? / J.D. Sharma [et al.] // *The Indian Journal of Pediatrics.* 2019;86(8):686-691.
27. Kanike N. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat / N. Kanike, A. Davis, P. S. Shekhawat // *Translational pediatrics.* 2017;6(4):349.
28. Thyroid dysfunction in preterm infants born before 32 gestational weeks / H. R. Kim [et al.] // *BMC pediatrics.* 2019;19(1):1-8.
29. Small for gestational age is a risk factor for thyroid dysfunction in preterm newborns / C. Liu [et al.] // *BMC pediatrics.* 2020;20(1):1-7.
30. van Wassenae-Leemhuis A. Thyroid hormone supplementation in preterm infants born before 28 weeks gestational age and neurodevelopmental outcome at age 36 months / van A. Wassenae-Leemhuis [et al.] // *Thyroid.* 2014;24(7):1162-1169.
31. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism/ A. Büyükgebiz // *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.* 2013;5(1):8. doi: 10.4274/Jcrpe.845
32. Evolution of circulating thyroid hormone levels in preterm infants during the first week of life: perinatal influences and impact on neurodevelopment / A. Eerdeken [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2019;32(6):597-606.
33. LaFranchi S. H. Thyroid function in preterm/low birth weight infants: impact on diagnosis and management of thyroid dysfunction / S. H. LaFranchi // *Frontiers in Endocrinology.* 2021; 12:666207.

REFERENCES

1. World Health Organization [Electronic resource]. - <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>-accessed 09/10/2022
2. Risk factors for preterm labor. Immediate outcomes in very low and extremely low birth weight babies / R. Kh. Shangareeva [et al.] // *Preventive Medicine.* - 2019. - Vol. 22, № 10. - P. 70 - 79.
3. Ivanov D.O. Prakticheskie aspekty vodno-elektrolitnyh i jendokrinnyh narushenij u detej rannego vozrasta (Water-electrolyte and endocrine disorders in young children): monografiya / D.O. Ivanov, D.N. Surkov, T.K. Mavropulo // SPb.: Inform-Navigator, 2014. - S. 368 (in Russ.)
4. Need born prematurely newborn with transient hypothyroxinemia in treatment preparation hormone of the thyroid gland? / Yu. L. Skorodok [et al.] // *Pediatr.* - 2013. -T. 4, № 4. - P. 77-83.
5. Shabalov, N.P. Neonatologiya 2 tom: uchebnoe posobie / N.P. Shabalov. - Moskva: Izd. - vo MEDpress - inform, 2004. - 363 s. (in Russ.)
6. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism»/ V.A. Peterkova [et al.] // *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):90-103. (in Russ.) doi.org/10.14341/probl12880
7. No Association Between Transient Hypothyroxinemia of Prematurity and Neurodevelopmental Outcome in Young Adulthood / J. Jonneke [et al.] // *J. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100(12):4648-4653
8. Analysis of influencing factors of transient hypothyroxinemia and low T3 syndrome in premature infants / K.F. Miao [et al.] // *Chinese Journal of Pediatrics.* 2013;51(8):607-611.
9. Initial and delayed thyroid-stimulating hormone elevation in extremely low-birth-weight infants / S.A. Yoon [et al.] // *J. Pediatr.* 2019;19(1):347. doi:10.1186/s12887-019-1730-1.
10. Effect of l-thyroxine supplementation on infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 18 months of corrected age: randomized clinical trial / A. Uchiyama [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2015;28(1-2):177-182. doi.org/10.1515/jpem-2014-0024
11. Iijima S. Current knowledge of transient hypothyroxinemia of prematurity: to treat or not to treat? / S. Iijima // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2019;32(15):2591-2597.
12. Response to thyrotropin-releasing hormone stimulation tests in preterm infants with transient hypothyroxinemia of prematurity / A. Yamamoto [et al.] // *Journal of Perinatology.* 2015;35(9):725-728.
13. Association between transient hypothyroxinemia of prematurity and adult autism spectrum disorder in a low-birthweight cohort / S.J. Korzeniewski [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(2):182-187.
14. The factors associated with transient hypothyroxinemia of prematurity. / A. Yilmaz [et al.] // *BMC pediatrics.* 2021;21(1):1-8.
15. Effect of levothyroxine supplementation in extremely low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity. / S. Yoon [et al.] // *Scientific Reports.* 2022;12(1):1-7.
16. Rai, R. Transient hypothyroxinemia of prematurity and its risk factors in an extramural neonatal intensive care unit / R. Rai, D. Singh, B. Bhakhri // *Archives of Endocrinology and Metabolism.* 2021; 65:723-729.
17. Effect of L-thyroxine supplementation on very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 3 years of age / A. Uchiyama [et al.] // *Journal of Perinatology.* 2017;37(5):602-605.
18. Transient hypothyroxinemia of prematurity and problem behavior in young adulthood / J. J. Hollanders [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 72:40-46.
19. Tan, L. Lack of association between hypothyroxinemia of prematurity and transient thyroid abnormalities with adverse long term neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants / L. Tan, M. Tan, W. Poon // *PLoS One.* 2019;14(9)
20. Thyroid dysfunctions of prematurity and their impacts on neurodevelopmental outcome1 / M.L. Chung [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2013;26(5-6):449-455. doi.org/10.1515/jpem-2012-0332
21. Neurodevelopmental evaluation of very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia at corrected age of 18–24 months / D. Dilli [et al.] // *Indian pediatrics.* 2012;49(9):711-715.
22. Coquelet, S. Thyroxine Threshold Is Linked to Impaired Outcomes in Preterm Infants / S. Coquelet, H. Deforge, J. Hascoët // *Front Pediatr.* 2020;5(8):224.
23. Dursun M. Associations of respiratory distress syndrome severity and other factors with transient hypothyroxinemia of prematurity / M. Dursun, B. Ozcabi // *Cureus.* 2021;13(8). doi: 10.7759/cureus.17159.
24. Hashemipour M. Guideline for the Treatment of Hypothyroidism in Prematurity / M. Hashemipour, A.H. Rad, S. Dalili // *International Journal of Preventive Medicine.* 2021;12.
25. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants / J.H. Lee [et al.] // *Korean journal of pediatrics.* 2015;58(6):224.
26. Does Hypothyroxinemia of Preterm Neonates Persist Beyond 7 weeks of Life? / J.D. Sharma [et al.] // *The Indian Journal of Pediatrics.* 2019;86(8):686-691.
27. Kanike N. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat / N. Kanike, A. Davis, P. S. Shekhawat // *Translational pediatrics.* 2017;6(4):349.
28. Thyroid dysfunction in preterm infants born before 32 gestational weeks / H. R. Kim [et al.] // *BMC pediatrics.* 2019;19(1):1-8.
29. Small for gestational age is a risk factor for thyroid dysfunction in preterm newborns / C. Liu [et al.] // *BMC pediatrics.* 2020;20(1):1-7.

30. van Wassenae-Leemhuis A. Thyroid hormone supplementation in preterm infants born before 28 weeks gestational age and neurodevelopmental outcome at age 36 months / van A. Wassenae-Leemhuis [et al.] // *Thyroid*. 2014;24(7):1162-1169.
31. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism/ A. Büyükgebiz // *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(1):8. doi: 10.4274/Jcrpe.845
32. Evolution of circulating thyroid hormone levels in preterm infants during the first week of life: perinatal influences and impact on neurodevelopment / A. Eerdeken [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(6):597-606.
33. LaFranchi S. H. Thyroid function in preterm/low birth weight infants: impact on diagnosis and management of thyroid dysfunction / S. H. LaFranchi // *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12:666207.

УДК 616.12: 616.24-006

© Е.М. Хардикова, Н.С. Мещерина, М.А. Степченко, 2022

Е.М. Хардикова, Н.С. Мещерина, М.А. Степченко
**ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ
 И ПРОБЛЕМЫ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ТЕРАПИИ
 НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ**
*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Курск*

Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при использовании важнейших жизненно необходимых лекарственных препаратов для лечения рака легких привлекают исследователей как онкологов, так и кардиологов. В обзоре представлены данные, позволяющие предположить, что факторы риска, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), обусловлены увеличением заболеваемости и повышением смертности от рака легких. Отмечено, что курение является основной причиной развития рака легких, а также предиктором развития ССЗ. Рассмотрены вопросы кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов как основной причины кардиоваскулярной патологии онкопациентов. Представлена эпидемиология кардиотоксичности при применении различных групп химиотерапевтических препаратов (алкилирующих агентов, антиметаболитов, ингибиторов митоза, ингибиторов топоизомеразы II). Проанализированы возможные механизмы влияния химиотерапии на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, рак легких, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, противоопухолевые препараты, кардиоваскулярная патология.

Е.М. Khardikova, N.S. Mescherina, M.A. Stepchenko
**THE RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY
 AND THE CARDIOTOXICITY OF THERAPY OF NON-SMALL- CELL LUNG CANCER**

Cardiovascular complications caused by the use of important vital medicines for the treatment of lung cancer attract researchers (oncologists and cardiologists) to study the manifestations of cardiovascular diseases (CVD) in the treatment of oncopathology. The review presents data suggesting that risk factors associated with CVD are also associated with an increase in morbidity and mortality from lung cancer. It is emphasized that smoking is the main cause of lung cancer and is also a risk factor of the development of CVD. The issues of cardiotoxicity caused by chemotherapy as the main cause of cardiovascular morbidity in cancer patients are considered. The epidemiology of cardiotoxicity in the use of various groups of chemotherapeutic drugs (alkylating agents, antimitotics, mitosis inhibitors, topoisomerase II inhibitors) is presented. The possible mechanisms of the effect of chemotherapy on the cardiovascular system are analyzed.

Key words: cardiooncology, cardiotoxicity, lung cancer, risk factors for cardiovascular diseases, antitumor drugs, cardiovascular pathology.

В настоящее время в мире онкологические заболевания представляют сложную проблему для здравоохранения. По данным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) за 2020 год зарегистрировано 2 млн. 206 тыс. заболевших раком легких (РЛ), что составляет 11,4% от всех случаев онкологических заболеваний. Причем лидерами в этой группе являются страны Азии, в которой более 1 млн. 315 тыс. населения страдают данной патологией (59,6%). На втором и третьем местах страны Европы и Северной Америки – 297 тыс. (21,6%) и 253 тыс. (11,5%) больных соответственно. Наименее подвержены этому заболеванию жители Карибского бассейна, Африки, Австралии и Новой Зеландии [1].

Общая смертность от РЛ составила 1 млн. 796 тыс. (18%) на 100 000. Причем, доля

количества смертей в странах Азии достаточно высока – 61,9%, в Европе – 21,4%, в странах Северной Америки – 8,9% от общемировых показателей. Установлено, что мужчины в популяции болеют чаще, чем женщины. Новых случаев заболеваемости мужчин – 1 млн. 435 тыс., женщин – 770 тыс. [2]. По данным американского онкологического общества, средний возраст больных при постановке диагноза составляет 71 год, при этом более 50% случаев заболевания раком отмечено у лиц в возрасте от 55 до 74 лет [3].

По оценкам экспертов, в Российской Федерации в 2020 году верифицировано 63 883 новых случаев заболеваемости РЛ, что составляет 10,8% от всех случаев онкопатологии. При этом, несмотря на достижения в области лечения данного заболевания, зарегистри-