

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Калинина Е. А.², Солнцева А. В.¹, Гусина Н. Б.², Зиновик А. В.²

*¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Врожденный гипотиреоз (ВГ) является одной из значимых тиреопатий у детей. В отсутствии своевременной диагностики и лечения тиреоидная недостаточность приводит к необратимым нейрокогнитивным нарушениям. Клинические признаки ВГ неспецифичны и малозаметны в раннем неонатальном периоде. В связи с этим в большинстве развитых стран мира проводится популяционный неонатальный скрининг на ВГ. Его целью является ранняя диагностика и лечение тиреоидной недостаточности для сохранения интеллектуального потенциала пациентов и предотвращения инвалидизации. В статье представлен обзор современных научных литературных источников и анализ результатов массового неонатального скрининга на ВГ в Республике Беларусь за период 1991–2022 гг.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг, щитовидная железа, тиреотропный гормон, дисгенезия, дисгормоногенез.

Введение. Врожденный гипотиреоз — это одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний щитовидной железы у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем организма при отсутствии своевременного начатого лечения. Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции различных органов и систем организма. Недостаток тиреоидных гормонов в период максимального роста и активного нейрогенеза приводит к изменению процессов миелинизации нервных волокон, снижению накопления липидов и гликопротеидов в нервной ткани. Это вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейронов проводящих путей мозга. В первое полугодие жизни ребенка происходит активный нейрогенез, поэтому тиреоидная недостаточность в этот период приводит к грубым и необратимым повреждениям центральной нервной системы. Большинство новорожденных детей при рождении не имеют специфической симптоматики заболевания. По мере нарастания гипотироксинемии в течение первых нескольких недель клинические проявления становятся более очевидными, однако значительно возрастает риск необратимого повреждающего действия тиреоидной недостаточности на нервную систему. Эти данные стали определяющими для включения ВГ в программу массового неонатального скрининга в большинстве развитых стран для своевременной диагностики и раннего лечения заболевания.

Врожденный гипотиреоз представляет собой гетерогенную группу тиреоидной патологии. Дефицит гормонов щитовидной железы при рождении чаще всего связан со структурным дефектом самого органа в виде дисгенезии или с изменением биосинтеза гормонов (дисгормоногенез). Эти нарушения лежат в основе первичного ВГ, доля которого составляет 80–85 %. Долгое время представление об этиологии ВГ было основано только на данных методов визуализации. Однако в последние годы использование методов молекулярно-генетической диагностики расширило понимание причин этого заболевания.

Дисгенезия щитовидной железы объединяет гетерогенную группу пороков развития органа как результат нарушения эмбриогенеза

и составляет 80–85 % всех случаев первичного ВГ. В структуре данной патологии выделяют гипоплазию и аплазию, вызванные нарушением процессов детерминации или ускорения апоптоза предшественников фолликулярных клеток щитовидной железы, а также эктопию как следствие преждевременного прекращения миграционного процесса. В большинстве случаев дисгенезия щитовидной железы представлена спорадическими случаями. К настоящему времени выявлено 5 генов, ответственных за развитие ВГ вследствие дисгенезии ЩЖ: TSHR, PAX8, FOXE1, NKX2-1, NKX2-5. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза дисгенезии органа, позволило выделить изолированные формы заболевания, а также выявить ВГ в составе наследственных синдромов [1].

На долю тиреоидного дисгормоногенеза приходится 10–15 % случаев, при котором гипотироксинемия является следствием дефектов на одной из стадий биосинтеза гормонов щитовидной железы. Морфологической основой дисгормоногенеза может быть зоб или нормальные размеры органа. В отличие от дисгенезии большинство наследственных форм заболевания является следствием дефектов в генах дисгормоногенеза (гены DUOX2, DUOXA2, DUOX1, TPO, TG, SLC26A4, SLC5A5 и TSHR), о чем свидетельствуют результаты молекулярно-генетических исследований. Большинство моногенных форм дисгормоногенеза наследуются по аутосомно-рецессивному типу, единичные — аутосомно-доминантно (ген DUOX2 и IYD). В некоторых случаях этиологию установить не удастся, так как многочисленные гены могут быть вовлечены в многофакторную этиологию первичного ВГ [2]. Кроме того, молекулярно-генетическая верификация диагноза у пациентов с наследственными формами ВГ необходима для проведения полноценного медико-генетического консультирования в вопросах дальнейшего планирования семьи.

Причиной центрального ВГ является сочетанный дефицит гипотитарных гормонов (гипопитуитаризм) или в более редких случаях изолированный дефицит тиреотропного гормона (как следствие мутаций в гене β -субъединицы ТТГ). Наличие у новорожденного ребенка врожденных пороков головного мозга, гипогликемии, крипторхизма,

микропениса позволяет заподозрить гипопитуитаризм.

Отдельно выделяют периферический ВГ, возникающий в результате дефектов транспорта, метаболизма или действия тиреоидных гормонов.

Транзиторный ВГ характеризуется временным дефицитом гормонов щитовидной железы, выявленном при рождении. В большинстве случаев это связано с функциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы в постнатальном периоде. Транзиторный гипотиреоз может быть результатом незрелости системы органификации йода, особенно у недоношенных, незрелых новорожденных детей, прием матерью во время беременности тиреостатических и других препаратов, нарушающих синтез тиреоидных гормонов щитовидной железой плода. Трансплацентарная передача материнских блокирующих антител к рецептору ТТГ также может быть причиной временной дисфункции щитовидной железы. Восстановление продукции гормонов происходит как правило в первые несколько месяцев или лет жизни.

Чаще всего используют классификацию заболевания по уровню поражения:

1. Первичный врожденный гипотиреоз:

- 1) дисгенезия:
 - a) агенезия;
 - b) гипогенезия (гипоплазия);
 - c) дистопия;
- 2) дисгормоногенез:
 - a) дефект рецептора ТТГ;
 - b) дефект транспорта йода;
 - c) дефект пероксидазной системы;
 - d) дефект синтеза тиреоглобулина.

2. Центральный врожденный гипотиреоз (вторичный, третичный):

- a) сочетанный дефицит гипофизарных гормонов;
- b) изолированный дефицит ТТГ.

3. Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам.

4. Транзиторный гипотиреоз.

Помимо уровня поражения в классификации используют указание на степень тяжести (от субклинического до тяжелого) и степень компенсации (компенсированный и декомпенсированный).

Клинические симптомы ВГ неспецифичны и прогрессируют в прямой зависимости

от продолжительности и тяжести заболевания. Большинство новорожденных детей с ВГ не имеют явных клинических проявлений при рождении в связи с трансплацентарным прохождением материнских тиреоидных гормонов. Симптоматика заболевания появляется в раннем постнатальном периоде, постепенно нарастая в отсутствие гормонозаместительной терапии. В первый месяц жизни только у 5 % пациентов можно диагностировать тиреопатию на основании симптомов. В неонатальном периоде основными проявлениями ВГ являются: переносенная беременность, масса тела при рождении более 3,5 кг, признаки незрелости у доношенного ребенка, отечное лицо, макрогlossия, грубый голос при плаче, позднее отхождение мекония и отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки, затянувшаяся желтуха.

По результатам национальных скринирующих программ средняя частота встречаемости первичного ВГ составляет 1 на 3000–4000 новорожденных детей в Европе и Северной Америке. Отмечены этнические особенности распространенности заболевания. Так, в Японии заболеваемость ВГ составляет 1:6000–7000 новорожденных детей, у лиц негроидной расы заболевание встречается редко (1:30 000) в отличие от латиноамериканцев (1:2000). По результатам неонатального скрининга в Российской Федерации за 1997–2015 гг. распространенность первичного ВГ составила один случай на 3600 новорожденных детей. В Республике Беларусь по данным популяционного неонатального скрининга за 1991–2010 гг. частота первичного ВГ была 1:6570 новорожденных детей [3]. Центральный ВГ встречается реже (1:16 000 новорожденных). Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам относится к редкой патологии с распространенностью 1:100 000 новорожденных детей. Согласно данным скринирующих программ у девочек врожденный гипотиреоз встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков [4]. Результаты неонатальных скринирующих программ различных стран в последние десятилетия показали тенденцию к увеличению частоты перманентного и транзиторного ВГ по всему миру [5]. Среди причин увеличения распространенности этой тиреопатии отмечено изменение стратегии тестирования

путем снижения порогового значения ТТГ, йодный дефицит или избыток йода в популяциях. Увеличение частоты ВГ отмечено в группе недоношенных новорожденных детей, учитывая рост преждевременных родов на 20 % за последние 20 лет, выхаживание недоношенных новорожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела, изменение стратегии постскрининга путем ретестирования из-за задержки повышения уровня ТТГ у данной категории новорожденных детей [6].

Своевременная диагностика и лечение ВГ является важной социальной и медицинской проблемой во всем мире. До введения в практику здравоохранения программ массового неонатального скрининга эта патология являлась одной из наиболее частых причин ранней умственной отсталости. Неспецифичность клинических проявлений не позволяла своевременно диагностировать заболевание, приводя к необратимым нейрокогнитивным нарушениям у пациентов. Таким образом, оптимальным методом профилактики ВГ является ранняя диагностика и своевременное, до 21-дневного возраста, начало гормонозаместительной терапии.

Впервые программа популяционного неонатального скрининга ВГ стартовала в Канаде в 1973 г. и доказала эффективность ранней диагностики заболевания. В настоящее время в большинстве развитых стран ВГ входит в программу массового обследования новорожденных детей [4]. Для скрининговых тестов используют капиллярную кровь, собранную на специальный бланк фильтровальной бумаги у всех новорожденных детей в возрасте 2–5 суток жизни. На раннем этапе скрининга в качестве первичного скринирующего теста было использовано определение тироксина (Т4) в пятне крови с последующим контролем ТТГ в случае гипотироксинемии. Такой алгоритм диагностики позволял выявлять новорожденных детей с центральным (гипофизарным) ВГ, при котором уровень ТТГ может быть нормальным или сниженным. В дальнейшем в качестве скринирующего показателя большинство стран стало применять определение уровня ТТГ. Это позволяет диагностировать новорожденных детей с легким или «субклиническим» гипотиреозом. У каждого подхода скрининга есть свои преимущества и недостатки. Некоторые пилотные программы

неонатального скрининга ВГ измеряли Т4 и ТТГ у всех новорожденных детей, что позволило диагностировать более высокую частоту заболевания.

В ряде европейских стран программы неонатального скрининга включают повторное тестирование новорожденных детей из группы риска в возрасте от 2 до 6 недель. К группе риска отнесены недоношенные новорожденные дети, маловесные для гестационного возраста доношенные новорожденные, пациенты с синдромом Дауна, однополые близнецы. Это связано с вероятностью ложноотрицательных результатов при первом скрининге, так как у данной категории пациентов есть вероятность позднего повышения уровня ТТГ [6].

Подтверждение диагноза осуществляется путем определения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови и на основании данных визуализации щитовидной железы (ультразвуковое исследование, тиреосцинтиграфия).

Своевременно начатая (до 21-дневного возраста) гормонозаместительная гормонотерапия ВГ является достоверным методом для предотвращения необратимого поражения головного мозга у детей.

Цель работы — анализ эффективности массового неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Республике Беларусь.

Материалы и методы. В Республике Беларусь массовый неонатальный скрининг на ВГ проводится с 1991 г. Забор капиллярной крови выполняется на специальный бланк фильтровальной бумаги у доношенных новорожденных на 3–5-е сутки жизни, у недоношенных — на 7–10-е сутки и после высушивания доставляется почтой в клиничко-диагностическую генетическую лабораторию ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Диагностика осуществляется путем определения уровня ТТГ в сухих пятнах крови методом иммунофлюоресценции с помощью диагностикумов DELFIA NeoTSH, Perkin Elmer, США. Для обработки проб используется автоматизированная лаборатория неонатального скрининга фирмы Perkin Elmer.

Первоначально с момента начала скрининга в 1991 г. диагностический порог ТТГ (cut-off) был 25 мМЕ/л. По мере ликвидации в стране проблемы йодного дефицита с 2006 г. уровень cut-off был снижен до 15 мМЕ/л. По

настоящее время он считается границей нормальных значений, соответствуя показателям большинства европейских стран.

Алгоритм диагностики, лечения и динамического наблюдения детей с первичным ВГ определен приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 7 августа 2009 г. № 781. Согласно действующему клиническому протоколу при превышении уровня ТТГ в пятне крови выше 15 мМЕ/л, проводится повторное тестирование. В случае сохраняющегося повышения уровня ТТГ в пятне крови все новорожденные дети, как правило, госпитализируются в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» для уточнения диагноза, проведения консультации врача-генетика, эндокринолога, невролога, подбора гормонозаместительной терапии. Верификация диагноза включает определение тиреоидных гормонов в сыворотке крови, ультразвуковое исследование щитовидной железы. При необходимости дополнительно выполняется электрокардиография, эхокардиография и другие инструментальные и лабораторные методы исследования. При подтверждении диагноза назначается терапия левотироксином натрия в дозе 10–15 мкг/кг/сут для доношенных новорожденных детей и 8–10 мкг/кг/сут для недоно-

шенных. В дальнейшем диспансерное наблюдение и коррекцию лечения пациентов с врожденным гипотиреозом осуществляют врачи-эндокринологи по месту жительства.

Действующий клинический протокол не учитывает особенности тиреоидного статуса новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста. Отдельного внимания и подхода к диагностике заслуживают пациенты из группы повышенного риска по ВГ (синдром Дауна, врожденные пороки развития, однополые близнецы).

Результаты и их обсуждение. В Республике Беларусь популяционный неонатальный скрининг на ВГ проводится с 1991 г. С момента начала программы скрининга по 01.01.2023 г. в стране обследовано 2 638 025 новорожденных детей, выявлено 435 случаев заболевания. Таким образом, частота ВГ в Республике Беларусь определена как 1:6064 новорожденных детей.

Распределение заболеваемости ВГ за анализируемый 31-летний период в различных областях представлено в таблице 1. Частота первичного ВГ в регионах колеблется от минимальной один случай на 7392 новорожденных в Витебской области до максимальной в Брестской области (1:5607).

Таблица 1 — Результаты массового неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Республике Беларусь за период 1991–2022 гг.

| Регион | Количество обследованных | Количество выявленных ПВГ по скринингу | Частота |
|------------------|--------------------------|--|---------|
| г. Минск | 556 691 | 98 | 1:5680 |
| Минская обл. | 380 128 | 59 | 1:6443 |
| Брестская обл. | 420 518 | 75 | 1:5607 |
| Гродненская обл. | 295 376 | 48 | 1:6154 |
| Витебская обл. | 295 678 | 40 | 1:7392 |
| Гомельская обл. | 396 831 | 64 | 1:6200 |
| Могилевская обл. | 292 803 | 51 | 1:5741 |
| Итого | 2 638 025 | 435 | 1:6064 |

Охват неонатальным скринингом начиная с 2005 г. высокий — более 98 %. С 2008 г. уровень охвата скринингом превышает 99 %. С момента начала неонатального скрининга охват новорожденных был невысоким (до 63 %), это отражалось и на количестве выявленных пациентов (рисунок 1). Потребовался определенный период времени для внедрения программы во все родовспомога-

тельные учреждения страны. Возможность выполнения скрининга на базе одной лаборатории республиканского уровня, концентрация пациентов для верификации диагноза на базе многопрофильного учреждения РНПЦ «Мать и дитя» позволило улучшить преимущество в работе лечебных учреждений и добиться высокого процента обследования новорожденных.



Рисунок 1 — Динамика результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Республике Беларусь за 2000–2022 гг.



Рисунок 2 — Распределение пациентов с врожденным гипотиреозом по полу, %

По нашим данным, распределение по полу среди новорожденных детей с установленным диагнозом ВГ составляло девочки/мальчики 2:1 (рисунок 2) и соответствовало соотношению в других популяциях [4].

Среди причин ВГ в Беларуси чаще зарегистрирована дисгенезия щитовидной железы, что соответствует общим данным европейской популяции [2]. Морфологическая структура по данным ультразвуковой диагностики представлена в большинстве случаев гипоплазией железы (рисунок 3). Достоверные данные о доле эктопии щитовидной железы в структуре ВГ не получены.



Рисунок 3 — Этиология врожденного гипотиреоза по данным УЗИ

В большинстве случаев методом ультразвуковой диагностики эктопию железы визуализировать не представляется возможным. Тиреоцинтиграфия, позволяющая уточнить локализацию эктопированной ткани железы, не входит в обязательный диагностический минимум при верификации диагноза в неонатальный период.

Заключение. Анализ результатов массового неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз за период 1991–2022 гг. показал, что распространенность ВГ в Республике Беларусь составляет один случай на 6064 новорожденных детей. Программа популяционного скрининга на ВГ характеризуется высоким процентом охвата пациентов (более 99 %).

Таким образом, в Республике Беларусь налажена и надежно функционирует система диагностики врожденного гипотиреоза методом массового неонатального скринин-

га для максимально ранней и эффективной гормонозаместительной терапии с целью предотвращения инвалидизации данной категории пациентов.

Ближайшие перспективы обследования пациентов с ВГ сводятся к внедрению молекулярно-генетической верификации диагноза. Уточнение спектра выявленных мутаций позволит получить представление о природе наследственных форм ВГ в белорусской популяции, о роли наследственных и ненаследственных факторов в развитии заболевания для проведения медико-генетического консультирования в семьях с высоким риском. Последние тенденции требуют особого подхода и разработки алгоритма неонатального скрининга для новорожденных из группы риска (недоношенные новорожденные дети, маловесные к гестационному возрасту доношенные новорожденные дети и др.) ввиду особенностей их тиреоидного статуса.

Список цитированных источников

1. Szinnai, G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism / G. Szinnai // *Endocrine Development*. — 2014. — № 26. — P. 60–78.
2. Kostopoulou, E. Genetics of primary congenital hypothyroidism — a review / E. Kostopoulou, K. Miliordos, B. Spiliotis // *Hormones*. — 2021. — № 20. — P. 225–236.
3. Гусина, Н. Б. Результаты популяционного неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз как отражение программ йодной профилактики в Республике Беларусь / Н. Б. Гусина, А. В. Зиновик, Т. В. Колкова // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2010. — № 2. — С. 40–45.
4. Ford, G. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies / G. Ford, S. H. LaFranchi // *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2014. — № 28. — P. 175–187.
5. Rastogi, M. V. Congenital hypothyroidism / M. V. Rastogi, S. H. LaFranchi // *Orphanet J. of Rare Diseases*. — 2010. — Vol. 5, № 17. — 22 s.
6. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology / P. van Trotsenburg [et al.] // *Thyroid*. — 2021. — № 31 (3). — P. 387–419.
7. Long-Term Course of Hypothyroidism Detected through Neonatal TSH Screening in a Population-Based Cohort of Very Preterm Infants Born at Less Than 32 Weeks of Gestation / B. Odenwald [et al.] // *Int. J. Neonatal Screen*. — 2021. — № 7. — P. 65.

Congenital hypothyroidism: results of neonatal screening in the Republic of Belarus

Kalinina E. A.², Solntseva A. V.¹, Gusina N. B.², Zinovik A. V.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Republic of Belarus

Congenital hypothyroidism is one of the most common congenital thyroid disorders in children. The lack of timely diagnosis and treatment, of thyroid insufficiency leads to irreversible neurocognitive



impairment. Clinical signs of congenital hypothyroidism are nonspecific and hardly noticeable in the early neonatal period. In this regard, in most developed countries, screening newborns for congenital hypothyroidism is carried out, the purpose of which is early diagnosis and treatment of thyroid insufficiency in order to preserve the intellectual potential of patients and prevent disability. This article presents a review of the current literature on congenital hypothyroidism, as well as our own results of a 31-year screening newborns for congenital hypothyroidism in Belarus.

Keywords: congenital hypothyroidism, neonatal screening, thyroid gland, thyroid stimulating hormone, dysgenesis, dyshormonogenesis.

Поступила 25.05.2023