

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИЖНЕГО ПРЕДЕЛА РЕФЕРЕНТНОГО ИНТЕРВАЛА СВОБОДНОГО ТИРОКСИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦЕЛЬЮ ВЫБОРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ



© Л.И. Савельев^{1*}, А.В. Кияев^{1,2}, А.А. Удачина¹, М.А. Словак^{1,2}, Т.И. Беляева³

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

³Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из распространенных тиреоидных заболеваний у детей, при котором раннее выявление и быстрое начало ЗГТ имеют важное значение для дальнейшего нормального развития. В клинической практике одной из ключевых проблем является дифференциация уровня свободного тироксина (св.Т₄) для выявления случаев явного гипотиреоза, требующего незамедлительного назначения левотироксина, и субклинического гипотиреоза, позволяющего клиницисту разобраться в причинах повышения ТТГ в ходе динамического наблюдения и принять кардинальное решение о необходимости пожизненной заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

ЦЕЛЬ. Установить значения нижнего предела референтного интервала (НПРИ) для св.Т₄ у новорожденных для принятия решения в отношении терапевтической тактики ВГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. лабораторные исследования выполнены до 2013 г. на анализаторе «Wallac DELFIA» (нормативы для св.Т₄ 9,8–16,8 пмоль/л), затем — на анализаторе «bioMerieux VIDAS» (нормативы для св.Т₄ 10,6–19,4 пмоль/л). РИ определяли непрямой методом на основе результатов измерений св.Т₄ у новорожденных, обследованных в рамках неонатального скрининга на этапе уточняющей диагностики.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При анализе измерений св.Т₄ всех 1596 новорожденных, включенных в исследование, получены следующие пределы РИ: НПРИ — 10,9 пмоль/л (90% ДИ 10,5; 11,1), верхний — 25,5 пмоль/л (90% ДИ 25,1; 26,4). НПРИ в группах в зависимости от сроков гестации: у доношенных — 11,10 пмоль/л, (90% ДИ 10,70–11,60 пмоль/л); у недоношенных — 9,63 пмоль/л (90% ДИ 9,20 — 11,30 пмоль/л).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В клинической практике целесообразно использовать точку разделения для св.Т₄ ниже 11,0 пмоль/л для принятия решения о необходимости ЗГТ, независимо от дня проведения уточняющей диагностики и срока гестации. При уровне св.Т₄ выше 11,0 пмоль/л, независимо от уровня повышения ТТГ, можно интерпретировать данное состояние как субклинический гипотиреоз и выбрать тактику динамического наблюдения с ежемесячным контролем тиреоидных тестов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный гипотиреоз; св.Т₄; референтный интервал; точка разделения для св.Т₄; заместительная гормональная терапия.

LOWER LIMIT OF FREE THYROXINE REFERENCE INTERVAL IN NEONATES TO CHOOSE THERAPEUTIC TACTICS FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

© Leonid I. Saveliev^{1*}, Aleksei V. Kiaev^{1,2}, Anastasiya A. Udachina¹, Mariya A. Slovak^{1,2}, Tatiyana I. Belyaeva³

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Regional Child Hospital, Yekaterinburg, Russia

³Clinic and Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russia

OBJECTIVES: Congenital hypothyroidism (CH) is one of the common thyroid disorders in children. Early detection and prompt initiation of hormone replacement therapy (HRT) are important for further normal neonatal development. In clinical practice, one of the key problems is the differentiation of fT₄ level to identify cases of obvious hypothyroidism requiring immediate prescription of levothyroxine, and subclinical hypothyroidism, allowing the clinician to understand the causes of elevated TSH during dynamic monitoring and make a cardinal decision on the need for lifelong HRT.

AIM: To establish the values of the lower limit of the reference interval (LLRI) for fT₄ in newborns to decide on therapeutic tactics.

MATERIALS AND METHODS: Until 2013 laboratory tests were performed on a «Wallac DELFIA» analyser (normative values for fT₄ 9.8–16.8 pmol/l), then on a «bioMerieux VIDAS» analyser (normative values for fT₄ 10.6–19.4 pmol/l). RI was determined based on the results of cT₄ measurements in newborns examined in the neonatal screening framework at the clarifying diagnosis stage.

RESULTS: LLRI for fT₄ of all 1596 neonates was 10.9 pmol/l (90% CI 10.5; 11.1), in full term neonates — 11.10 pmol/l, (90% CI 10.70–11.60 pmol/l); in premature neonates — 9.63 pmol/l (90% CI 9.20–11.30 pmol/l)

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



CONCLUSIONS: in clinical practice, it is reasonable to use the cut-off point for fT4 below 11.0 pmol/l to decide on the need for HRT, irrespective of the day of clarifying diagnosis and gestational age. If the level of fT4 is higher than 11.0 pmol/l, regardless of the level of TSH increase, it is possible to interpret this condition as subclinical hypothyroidism and to choose the tactics of dynamic follow-up with monthly control of thyroid tests.

KEYWORDS: congenital hypothyroidism; free T4; reference interval; cut-off point for fT4; hormone replacement therapy.

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из распространенных заболеваний щитовидной железы у детей [1]. Раннее выявление и быстрое начало заместительной гормональной терапии (ЗГТ) имеют важное значение для дальнейшего нормального развития детей с данной патологией [2]. Однако в современной практике детского эндокринолога одной из ключевых проблем является дифференциация уровня свободного тироксина (св.Т₄) на этапе уточняющей диагностики для выявления случаев явного ВГ, требующего незамедлительного назначения ЗГТ, и субклинического (ВСГ) или транзитного ВГ, позволяющего клиницисту разобратся в причинах повышения тиреотропного гормона (ТТГ) в ходе динамического наблюдения, уточнить этиологическую форму заболевания и принять кардинальное решение о необходимости пожизненной заместительной гормональной терапии.

В международных клинических рекомендациях по ВГ [3, 4] описаны критерии оценки степени тяжести по уровню св.Т₄, принимая за точку разделения уровень 15 пмоль/л, которая определена на выборке всего из 82 новорожденных 10-дневного возраста [5]. В целом же, исследований, изучавших референтные интервалы (РИ) св.Т₄ у новорожденных в зависимости от пола, возраста, веса и срока гестации недостаточно, а их дизайн и полученные результаты крайне противоречивы [6–11].

Вместе с тем в тест-системах, применяющихся в центрах неонатального скрининга РФ, предлагают использовать в качестве нижнего предела референтных интервалов (НПРИ) для св.Т₄ — уровень 10–11 пмоль/л (в соответствии с РИ, предлагаемыми производителями тест-систем). И в целом, вопрос о назначении терапии при нормальном значении св.Т₄ или ВСГ остается малоизученным и дискуссионным во всех странах [12–16].

ЦЕЛЬ

Установить значения НПРИ для св.Т₄ у новорожденных детей до 30 дня жизни с целью определения точки разделения для принятия дальнейшей тактики в отношении терапии врожденного гипотиреоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное ретроспективное исследование, включающее анализ медицинской документации, 1806 детей с 2006 по 2015 гг.

Лабораторные исследования выполнены с 2006 по 2013 гг. на анализаторе «Wallac DELFIA» (нормативы для св.Т₄ 9,8–16,8 пмоль/л), затем, начиная с 2013 г., на анализаторе «bioMerieux VIDAS» (нормативы для св.Т₄ 10,6–19,4 пмоль/л). Организация исследований РИ прямым методом (проспективное формирование выборки

из здоровых добровольцев в соответствии с классическими критериями) у новорожденных детей сложная логистическая и этическая задача. В настоящем исследовании РИ определяли непрямой методом на основе базы данных результатов измерений св.Т₄ у новорожденных, обследованных в рамках неонатального скрининга на этапе уточняющей диагностики [17, 18] в период с 2006 по 2015 гг.

Место и время проведения исследования

Обследование проводилось на базе лаборатории неонатального скрининга ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр охраны здоровья матери и ребенка» г. Екатеринбурга (главный врач: Е.Б. Николаева), в период с 2006 по 2015 гг. Обработка результатов исследования, статистический анализ и написание статьи проводились в период 2022–2023 гг. соавторами работы на базе ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург (главный врач: О.Ю. Аверьянов).

Критерии включения:

- 1) дети, имевшие по результатам первичного неонатального скрининга: (доношенные — на 3–5-е сутки — уровень ТТГ капиллярной крови более 8,5 мМЕ/л, недоношенные — на 7–14-е сутки — уровень ТТГ капиллярной крови более 6,8 мМЕ/л, и направленные на уточняющую диагностику (определение ТТГ и св.Т₄ в сыворотке крови);
- 2) повторное тестирование не позднее 30-го дня жизни и полученный уровень ТТГ в сыворотке крови менее 20 мМЕ/л;
- 3) наличие медицинской документации и полные данные медицинского обследования (результаты скрининга и уточняющей диагностики).

Критерии исключения:

- 1) уровень ТТГ в сыворотке крови при уточняющей диагностике менее 0,1 мМЕ/л (n=5) и более 20 мМЕ/л (n=10);
- 2) уровень св.Т₄ в сыворотке крови при уточняющей диагностике менее 8,0 пмоль/л (n=6);
- 3) неполные медицинские данные (n=41);
- 4) повторное измерение св.Т₄ в динамике после уточняющей диагностики при подозрении на ВГ (n=148).

В соответствии с критериями включения и исключения была сформирована выборка из 1596 детей для определения РИ св.Т₄, в том числе 1142 доношенных ребенка и 150 недоношенных (табл. 1).

Статистическая обработка

Для описания выборок новорожденных по возрасту, массе тела, концентраций ТТГ и св.Т₄ рассчитывали медиану, межквартильный диапазон, минимальное и максимальное значения. Зависимости между концентрацией св.Т₄ и массой тела новорожденных, гестационным возрастом и возрастом в момент измерения св.Т₄ представлены в виде графиков линейной регрессии.

Таблица 1. Характеристика выборки для определения св.Т₄

	n	Мин.	1-й квартиль	Медиана	3-й квартиль	Макс.
возраст, дни	1596	4	15,0	19,0	24,0	30
масса тела, г	1596	660	2940,0	3300,0	3660,0	6230
ТТГ, мМЕ/л	1596	0,1	3,20	4,65	7,20	19,9
св.Т ₄ , пмоль/л	1596	8,2	14,50	16,60	18,90	42,4

Зависимость считалась статистически значимой, если коэффициент b (коэффициент наклона линии регрессии) уравнения линейной регрессии $y = a + bx$ отличался от нуля при $p < 0,05$.

Определение референтных границ концентрации св.Т₄ проводили с помощью непараметрического квантильного метода. Значения 2,5 и 97,5 процентилей с их 90% доверительными интервалами (ДИ) были определены как нижний и верхний пределы референтного интервала. Для сравнения результатов, полученных в разных группах новорожденных, использовался критерий Краскала-Уолиса. Статистическая обработка данных проводилась в программе Analyse-it (Analyse-it Software, Ltd).

Этическая экспертиза

На проведение исследований было получено разрешение комитета по этике. Исследования проводились в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика первичной выборки представлена в таблице 1.

При анализе измерений концентрации св.Т₄ в сыворотке крови всех новорожденных, включенных в исследование, получены следующие пределы РИ: нижний предел (НПРИ) — 10,9 пмоль/л (90% ДИ 10,5; 11,1), верхний — 25,5 пмоль/л (90% ДИ 25,1; 26,4).

Затем был проведен регрессионный анализ для определения зависимости распределения уровня св.Т₄ от возраста обследуемых новорожденных детей в день проведения уточняющей диагностики (рис. 1) и их массы тела (рис. 2).

Выявлена обратная линейная зависимость между возрастом ребенка и уровнем св.Т₄, то есть чем позже обследован новорожденный, тем ниже был уровень тироксина в сыворотке (рис. 1).

При этом уровень св.Т₄ никак не зависел от массы тела ребенка.

В дальнейшем рассчитывали РИ в группах в зависимости от сроков гестации: доношенные и недоношенные новорожденные. Возраст, масса тела, концентрация ТТГ и св.Т₄ в сыворотке в анализируемых группах

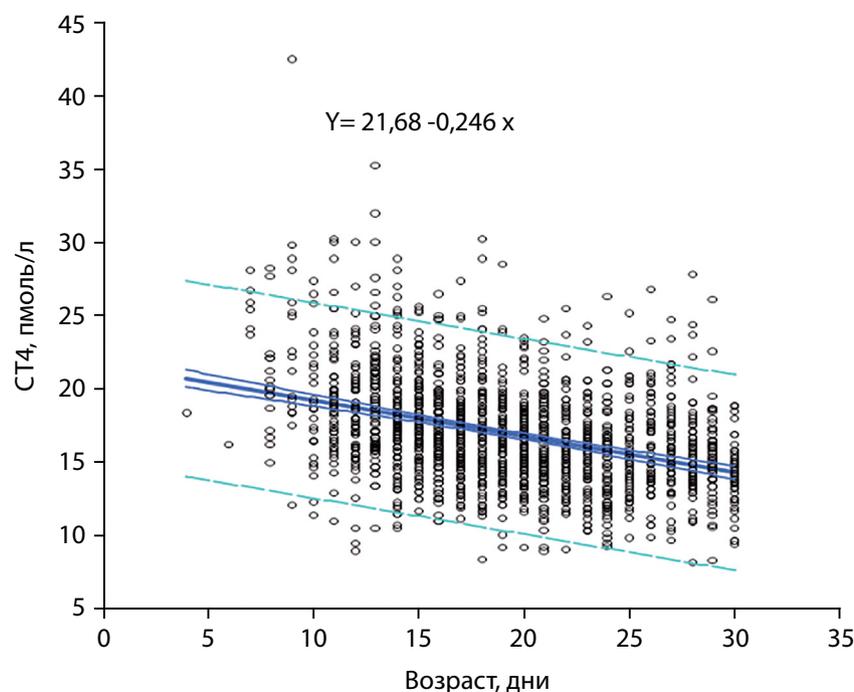


Рисунок 1. Зависимость между возрастом ребенка и уровнем св.Т₄.

Коэффициент наклона $b = -0,246$ (95% ДИ $-0,275; -0,217$), $p < 0,001$. Синяя толстая линия — линия линейной регрессии, синие тонкие линии — 95% ДИ линии линейной регрессии, штриховые линии ограничивают предсказуемый на 95% интервал регрессии.

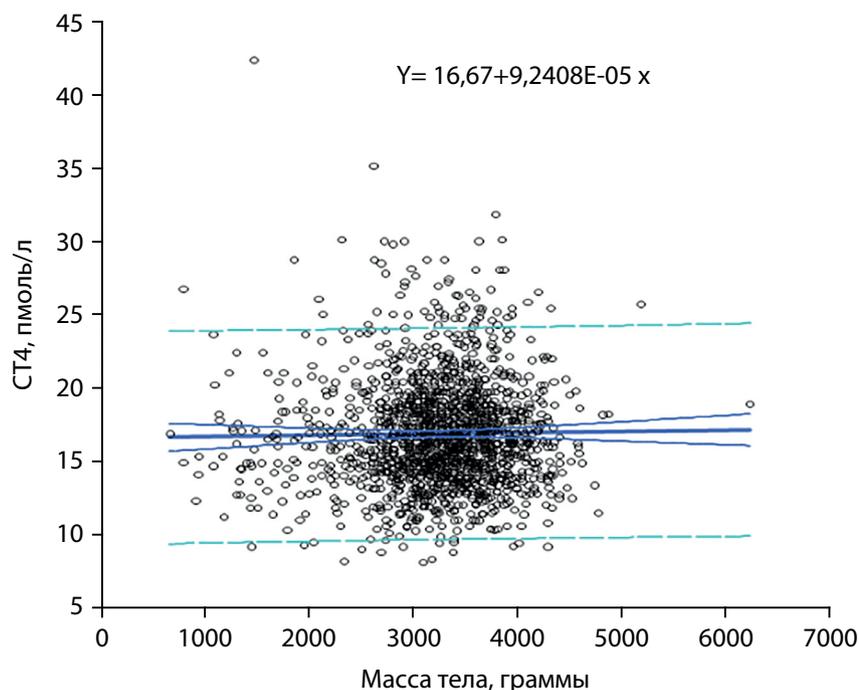


Рисунок 2. Зависимость между массой тела при рождении и уровнем св.Т₄.

Коэффициент наклона $b=9,2408E-05$ (95% ДИ 1,9186E-04; 3,7667E-04), $p=0,524$. Синяя толстая линия — линия линейной регрессии, синие тонкие линии — 95% ДИ линии линейной регрессии, штриховые линии ограничивают предсказуемый на 95% интервал регрессии.

представлены в таблице 2 для доношенных детей и таблице 3 для недоношенных.

В группу доношенных новорожденных включено 1142 ребенка, уточняющая диагностика которым была проведена в сроки от 4 до 30 дней жизни (в среднем — 18 дней).

В группу недоношенных новорожденных включено 150 детей, уточняющая диагностика которым была проведена в сроки от 9 до 30 дней жизни (в среднем — 21 день).

Далее было проведено сравнение непараметрическим методом РИ св.Т₄ у доношенных и недоношенных. У доношенных детей нижний предел равен 11,10 пмоль/л (90% ДИ 10,70–11,60 пмоль/л), то время как у недоношенных детей нижний предел св.Т₄ составил 9,63 пмоль/л (90% ДИ 9,20–11,30 пмоль/л). Статистически значимых различий не получено ($p>0,05$). Следует обратить внимание на широкий диапазон доверительного интервала нижней границы РИ у недоношенных, что может быть объяснимо, т.к. в выборку вошли дети разного гестационного возраста.

Таблица 2. Исходные показатели доношенных новорожденных на этапе уточняющей диагностики

	n	Мин.	1-й квартиль	Медиана	3-й квартиль	Макс.
возраст, дни	1142	4	14,0	18,0	23,0	30
масса тела, г	1142	3000	3250,0	3500,0	3770,0	6230
ТТГ, мМЕ/л	1142	0,2	3,10	4,60	6,80	19,9
св.Т ₄ , пмоль/л	1142	8,2	14,60	16,65	18,90	31,9

Таблица 3. Исходные показатели недоношенных детей на этапе уточняющей диагностики

	n	Мин.	1-й квартиль	Медиана	3-й квартиль	Макс.
возраст, дни	150	9	18,0	21,0	26,0	30
срок гестации, недели	150	24	32,0	34,0	35,0	37
масса тела, г	150	660	1549,2	2015,0	2400,0	3250
ТТГ, мМЕ/л	150	0,1	3,28	4,60	7,31	17,8
св.Т ₄ , пмоль/л	150	9,2	14,10	16,45	18,03	42,4

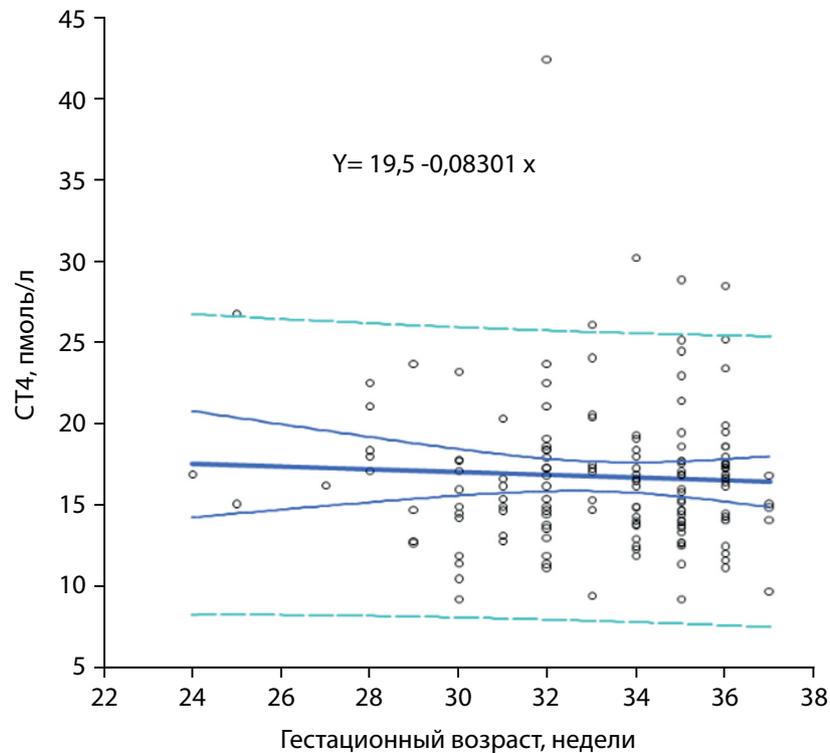


Рисунок 3. Зависимость концентрации св.Т₄ от гестационного возраста у недоношенных

Коэффициент наклона $b = -0,08301$ (95% ДИ $-0,35506; 0,18904$), $p = 0,546$. Синяя толстая линия — линия линейной регрессии, синие тонкие линии — 95% ДИ линии линейной регрессии, штриховые линии ограничивают предсказуемый на 95% интервал регрессии.

С целью более детального понимания зависимости св.Т₄ в день проведения уточняющей диагностики от различных параметров нами выполнены следующие аналитические исследования: 1) зависимость св.Т₄ от гестационного возраста у недоношенных (рис. 3); 2) сравнение зависимости распределения уровня св.Т₄ от возраста

новорожденных среди доношенных и недоношенных детей (рис. 4).

В результате проведения статистического анализа установлено, что уровень свободного тироксина в день выполнения уточняющей диагностики не зависит от гестационного возраста недоношенных новорожденных.

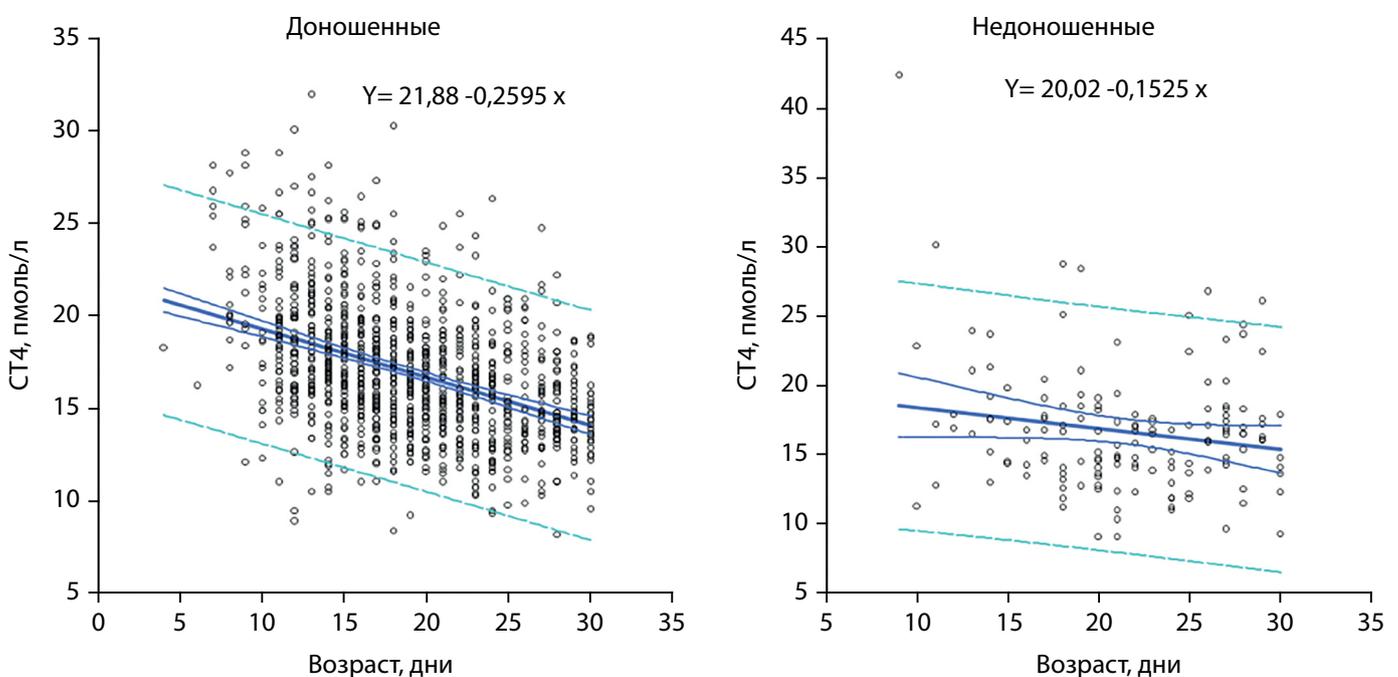


Рисунок 4. Зависимость распределения уровня св.Т₄ от возраста новорожденных среди доношенных (слева) и недоношенных детей (справа).

Для доношенных коэффициент наклона $b = -0,2595$, $p < 0,001$. Для недоношенных коэффициент наклона $b = -0,1525$, $p < 0,001$. Синяя толстая линия — линия линейной регрессии, синие тонкие линии — 95% ДИ линии линейной регрессии, штриховые линии ограничивают предсказуемый на 95% интервал регрессии.

Таблица 4. Нижний предел референтного интервала для св.Т₄ в сыворотке крови для доношенных и недоношенных детей в зависимости от возраста

Группы	n	НПРИ св.Т ₄	90% ДИ НПРИ
Вся выборка	1596	10,90	10,5–11,1
Доношенные	1142	11,10	10,7–11,6
<15 дня*	291	11,62	10,5–12,6
15–21 дни*	489	11,83	11,6–12,3
>21 дня*	362	10,41	9,6–10,9
Недоношенные	150	9,63	9,2–11,3
≥15 дня жизни*	139	9,43	8,3–11,1

Примечание: * — возраст детей при измерении св.Т₄ в сыворотке крови с целью уточнения диагноза.

В обеих группах (доношенные и недоношенные новорожденные) не отмечается статистически значимой зависимости уровня св.Т₄ от массы тела, но при этом отмечается обратная зависимость распределения уровня свободного тироксина от возраста новорожденных.

В таблице 4 представлены результаты определения НПРИ и 90%ДИ для св.Т₄ в сыворотке крови для всех исследуемых групп в зависимости от возраста проведения уточняющей диагностики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как было отмечено, вопрос о тактике ведения пациентов с ВСГ остается малоизученным и дискуссионным во всем мире. Вопрос назначения ЗГТ детям с ВГ на основании только повышенного ТТГ оспаривается многими исследователями, поскольку почти у 40% пациентов через 2–3 года диагноз ВГ исключается, и терапия отменяется [12–14].

Мы солидарны с Российским и международным сообществами, что основным критерием безотлагательного назначения ЗГТ является низкий уровень св.Т₄, свидетельствующий о явном клинически значимом гипотиреозе [3, 4, 15, 16]. Вместе с тем, какой уровень св.Т₄ считать низким и пороговым для назначения пожизненной ЗГТ при ВГ, до сих пор остается открытым. По нашему мнению, с учетом полученных результатов, необходимость в ЗГТ у новорожденных, в том числе недоношенных, требуется при значениях свободного тироксина менее 11,0 пмоль/л. При значениях, входящих в РИ, и повышенном уровне ТТГ проводится дополнительное обследова-

ние, терапия не назначается до выяснения причин выявленных лабораторных изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом полученных результатов, а также НПРИ св.Т₄, используемых в лабораториях неонатального скрининга, целесообразно использовать точку разделения для св.Т₄ ниже 11,0 пмоль/л для принятия решения о необходимости ЗГТ, независимо от дня проведения уточняющей диагностики и срока гестации. При значении св.Т₄ ниже указанного, ребенку назначается ЗГТ. При уровне св.Т₄ выше 11,0 пмоль/л, независимо от уровня повышения ТТГ, эндокринолог может интерпретировать данное состояние как субклинический или транзитный ВГ и выбрать тактику динамического наблюдения с ежемесячным контролем тиреоидных тестов на основании которых будет уточнен характер гипотиреоза и принято окончательное решение в плане терапевтической тактики (ЗГТ/наблюдение).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи и одобрили ее окончательный вариант.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вагина Т.А., и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 14–20
- Клименко Т.А., Безлепкина О.Б., Чукулаева О.А. Интеллектуальное развитие при врожденном гипотиреозе // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2010. — Т. 6. — №4. — С. 17–21
- Le'ger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group 2014 European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 99:363–384
- van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. 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. *Thyroid*. 2021;31(3):387–419. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>
- Mehmet Mutlu, Gülay Karagüzel, Yüksel Aliyazicioğlu, et al. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(2):120–4. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.561894>
- Dana Bailey, David Colantonio, Lianna Kyriakopoulou, et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort. *Clin Chem*. 2013;59(9):1393–405. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.204222>

7. Jayasuriya MS, Choy KW, Chin LK, et al. Reference intervals for neonatal thyroid function tests in the first 7 days of life. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(10):1113-1116. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0007>
8. Omuse G, Kassim A, Kiigu F, Hussain SR, Limbe M. Reference intervals for thyroid stimulating hormone and free thyroxine derived from neonates undergoing routine screening for congenital hypothyroidism at a university teaching hospital in Nairobi, Kenya: a cross sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):23. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0107-9>
9. Hoq M, Karlaftis V, Mathews S, et al. A prospective, cross-sectional study to establish age-specific reference intervals for neonates and children in the setting of clinical biochemistry, immunology and haematology: the HAPPI Kids study protocol. *BMJ Open.* 2019;9(4):e025897. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025897>
10. Naafs JC, Heinen CA, Zwaveling-Soonawala N, et al. Age-Specific Reference Intervals for Plasma Free Thyroxine and Thyrotropin in Term Neonates During the First Two Weeks of Life. *Thyroid.* 2020;30(8):1106-1111. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0779>
11. Omuse G, Kawalya D, Mugaine P, Chege A, Maina D. Neonatal reference intervals for thyroid stimulating hormone and free thyroxine assayed on a Siemens Atellica® IM analyzer: a cross sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):112. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01367-6>
12. Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. *Pediatr Neonatol.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.01.002>
13. Zdraveska N, Zdravkovska M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Kocova M. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. *Endocr Connect.* 2018;7(2):278-285. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0332>
14. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.2.115>
15. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз» // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №2. — С.90-103
16. Шрёдер Е.В., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б. Клинические рекомендации по врожденному гипотиреозу Европейского Общества детских эндокринологов (ESPE) и Европейского эндокринологического общества (ESO): основные положения и комментарии // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2021. — Т. 17. — №2. — С. 4-12
17. CLSI EP28-A3C. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. *Wayne PAL Clin Lab Stand Inst.* 2010
18. Haeckel R, Wosniok W, Streichert T. Review of potentials and limitations of indirect approaches for estimating reference limits/intervals of quantitative procedures in laboratory medicine. *J Lab Med.* 2021;45(2):35-53. doi: <https://doi.org/10.1515/labmed-2020-0131>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Савельев Леонид Иосифович [Leonid I. Savelyev, MD]; адрес: 119991, Россия, Свердловская обл., Екатеринбург, 620014, ул. Репина, 3 [address: 3 Repina str., Ekaterinburg, Sverdlovsk region, 620014, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5180-6560>; e-mail: sav7000@yandex.ru

Кияев Алексей Васильевич [Aleksei V. Kiiiev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5578-5242>; e-mail: thyroend@mail.ru

Удачина Анастасия Алексеевна [Anastasiya A. Udachina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6373-3402>; e-mail: anastasiya_udachina@mail.ru

Словак Мария Александровна [Mariya A. Slovak, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3652-9531>; e-mail: slovakmaria@yandex.ru

Беляева Татьяна Ивановна [Tatiyana I. Belyaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9146-978X>; e-mail: belyaevaозmr@yandex

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 21.01.2024. Рукопись одобрена: 14.05.2024. Received: 21.01.2024. Accepted: 14.05.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Савельев Л.И., Кияев А.В., Удачина А.А., Словак М.А., Беляева Т.И. Определение нижнего предела референтного интервала свободного тироксина у новорожденных с целью выбора терапевтической тактики при врожденном гипотиреозе // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2023. — Т. 19. — №3 — С. 22-28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12771>

TO CITE THIS ARTICLE:

Savelyev LI, Kiiiev AV, Udachina AA, Slovak MA, Belyaeva TI. Lower limit of free thyroxine reference interval in neonates to choose therapeutic tactics for congenital hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(3):22-28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12771>