

АНАЛИЗ РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

И.Л. Алимova¹, Т.М. Романкова²

¹ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России» (ректор — доктор мед. наук И.В. Отвагин)

²Медико-генетическая консультация ОГУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (главный врач — доктор мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ Е.И. Каманин)

И.Л. Алимova — доктор мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития России, главный детский специалист-эксперт-эндокринолог Департамента Смоленской области по здравоохранению; Т.М. Романкова — врач клиничко-лабораторной диагностики медико-генетической консультации ОГУЗ СОКБ

По данным регистра среди больных врожденным гипотиреозом в возрасте до 18 лет выявлена высокая частота задержки физического и психоречевого развития, функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, анемии, дислипидемии и субкомпенсированных состояний функции щитовидной железы. Организация неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Смоленской области позволила добиться высокого процента обследования новорожденных, охвата ретестом, сокращения сроков обследования и начала лечения пациентов. Вместе с тем результаты неонатального скрининга показали недостаточную йодную обеспеченность беременных женщин и необходимость усиления контроля над проведением йодной профилактики во время беременности.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, дети, неонатальный скрининг, йодный дефицит.

Register for congenital hypothyroidism and efficiency of neonatal screening in Smolensk region

I.L. Alimova¹, T.M. Romankova²

¹ Medical Academy of Smolensk

² Department of Medical genetic of Smolensk Region

According to the data of the register, a high frequency of arrest of physical and mental development, functional alterations of cardiovascular system, anemia, dislipidemia, subcompensated conditions of thyroid function among children younger than 18 years were revealed. Organization of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Smolensk region made it possible to reach a high percent of newborn's investigation, coverage of re-test, reduction of investigation terms and start of treatment. At the same time results of neonatal screening have shown insufficient iodine supply of pregnant women and necessity of strengthened control of iodine prevention during pregnancy.

Key words: congenital hypothyroidism, children, newborn screening, iodine deficiency.

Введение

Врожденный гипотиреоз — одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), при котором наблюдается полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития и дифференцировки всех органов и систем [1, 2]. Медико-социальная значимость врожденного гипотиреоза определяется распространенностью заболевания и угрозой ранней и тяжелой инвалидиза-

ции пациентов. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз является эффективным методом ранней диагностики и своевременного лечения заболевания, позволяющим предотвратить развитие инвалидизирующих осложнений. В России скрининг проводится с 1993 г. Обследовано более 15 млн новорожденных, выявлено более 60 000 детей с врожденным гипотиреозом; распространенность заболевания в РФ составила 1 случай на 4132 новорожденных [6].

Для корреспонденции: Алимova Ирина Леонидовна — 214018 Смоленск, пр-т Гагарина, д. 48а, кв. 50.
Тел. - (+7-4812) 55-54-94, (8-910) 112-83-35; e-mail: iri-alimova@yandex.ru

Цель исследования — проведение анализа данных регистра больных врожденным гипотиреозом и оценка эффективности неонатального скрининга в Смоленской области за последние 15 лет.

Материал и методы

Регистр больных врожденным гипотиреозом включал: паспортные сведения, данные антропометрии (перцентильные таблицы возрастных стандартов роста и веса), общего анализа крови (автоматический гематологический анализатор AVL-ABX Micros); липидограммы (энзиматический колориметрический метод с использованием наборов АО Vital diagnostics, Санкт-Петербург), ЭКГ (многоканальный электрокардиограф Fukuda FX-326U 6 НЕК); ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ (аппарат Sonoline SL-1, Siemens, линейный датчик с частотой 7,5 МГц); определение уровня ТТГ и св. Т₄ (иммунофлюоресцентный анализ с временным разрешением с использованием тест-систем DELFIA TSH Ultra и fT₄, Wallak); осмотры психоневролога, логопеда.

Оценку результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз проводили по уровню ТТГ (иммунофлюоресцентный метод с использованием наборов Delfia Neonatal TSH, Wallak) в сухих пятнах капиллярной крови новорожденных на 3–4-е сутки жизни.

Результаты и их обсуждение

По данным регистра на 01.01.2010 г. в Смоленской области на диспансерном учете с диагнозом “врожденный первичный гипотиреоз” состояло 48 пациентов в возрасте до 18 лет. Распространенность заболевания составила 27,9 на 100 000 детского населения. Среди пациентов доминировали девочки — 34 (70,8%), мальчиков было 14 (29,2%). По данным литературы, у девочек врожденный гипотиреоз также выявляется в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков [1, 2]. В двух семьях зарегистрированы повторные случаи врожденного гипотиреоза (8,3%), что совпадает с данными литературы, согласно которым 85% случаев заболеваний являются спорадическими, а 15% — наследственными [1, 2].

Среди больных социальный статус ребенка инвалида детства имели 26 (54,2%) пациентов. Основными причинами, приводящими к инвалидизации, явились задержка психоречевого развития (22 человека (45,8%)) и врожденные пороки развития сердца (10 детей (20,8%)). У 4 (8,3%) пациентов выявлен синдром Дауна. При оценке антропометрических данных у 18 (37,5%) детей отмечен низкий уровень физического развития, а у 7 (14,5%) — диагностирована низкорослость. По результатам общего анализа

крови у 20 (41,6%) детей выявлена анемия (гемоглобин менее 110 г/л) различной степени тяжести (70% — легкая, 25% — среднетяжелая и 5% — тяжелая), преимущественно гипохромная (70%) и микроцитарная (65%).

При анализе липидограмм гиперхолестеринемия (общий холестерин более 5,2 ммоль/л) зарегистрирована у 3 (6,3%) детей и гипертриглицеридемия (менее 1,5 ммоль/л) — у 8 (16,7%). Среди вариантов дислипидемий у 11 (22,9%) пациентов отмечено снижение уровня липопротеидов высокой плотности (менее 1,1 ммоль/л) и у 3 (6,3%) — повышение уровня липопротеидов низкой плотности (более 4,2 ммоль/л). У 25 (52,1%) пациентов индекс атерогенности превышал норму (более 2,0), у 15 (31,3%) детей выявлены сочетанные нарушения липидного обмена [9].

Патологические изменения на ЭКГ выявлены у 45 (93,7%) детей с врожденным гипотиреозом. Чаще регистрировались нарушения проводимости (преимущественно по правой ножке пучка Гиса) (45,8%) и процессов реполяризации (83,3%), а также сочетание нарушений ритма, проводимости и процессов реполяризации (87,5%).

Оценить результаты УЗИ ЩЖ в свете предполагаемой этиологии врожденного гипотиреоза (дисгенезия, дисгормоногенез) достаточно сложно. Кроме того, до настоящего времени продолжается дискуссия, в том числе на страницах журнала “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, о нормативах тиреоидного объема в детском возрасте [5, 10]. Вместе с тем следует заметить, что ни одного случая эктопии и аплазии ЩЖ среди больных врожденным гипотиреозом не зарегистрировано, хотя, по данным литературы, эктопия встречается в 35–42%, агенезия — в 22–42% случаев [1, 2].

Все пациенты получали заместительную терапию левотироксином. При оценке состояния тиреоидной функции в стадии компенсации (ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л, св. Т₄ 9–22 пмоль/л) находились только 26 детей (54,2%). У 10 пациентов (20,8%) выявлен субклинический гипотиреоз (ТТГ > 4 мЕд/л, св. Т₄ 9–22 пмоль/л), у 2 (4,2%) — манифестный гипотиреоз (ТТГ > 4 мЕд/л, св. Т₄ < 9 пмоль/л) и у 10 (20,8%) — субклинический тиреотоксикоз (ТТГ < 0,4 мЕд/л, св. Т₄ 9–22 пмоль/л). Полученные данные подтверждают мнение о том, что? несмотря на очевидную простоту как самой терапии, так и методов ее контроля, значительная доля пациентов с гипотиреозом находится в состоянии декомпенсации заболевания [8].

Своевременная диагностика и адекватная заместительная терапия врожденного гипотиреоза имеют решающее значение для предупреждения ин-

валидирующих расстройств, формирования тяжелых сопутствующих нарушений в состоянии здоровья, задержки физического и психомоторного развития. Именно неонатальный скрининг позволяет своевременно выявить больных с врожденным гипотиреозом, назначить адекватную терапию и предотвратить развитие тяжелых инвалидизирующих последствий [2, 3].

В организации неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Смоленской области можно выделить 2 временных этапа. 1-й этап — 1994–2006 гг.: обследование новорожденных осуществлялось на базе медико-генетической консультации Брянского областного диагностического центра. 2-й этап — с 2007 г. по настоящее время: неонатальный скрининг проводится на базе медико-генетической консультации Смоленской областной клинической больницы.

Анализ результатов 1-го этапа неонатального скрининга показал его недостаточную эффективность. Так, ежегодно от 24,4 (1995 г.) до 96,5% (2003 г.) (в среднем 62,3%) новорожденных от числа родившихся живыми в Смоленской области проходили скрининг на врожденный гипотиреоз (табл. 1), что в основном было связано с нерегулярным проведением лабораторного тестирования. Например, из-за отсутствия реактивов скрининг не проводился в 1999 г. в течение 6 мес. Такая ситуация приводила к тому, что по результатам скрининга выявлялся, как правило, 1 случай врожденного гипотиреоза, да и то не каждый год. В то же время педиатрической службой и детскими эндокринологами Смоленской области ежегодно диагностировались 2–3 случая врожденного гипотиреоза на основании выявления типичного симптомокомплекса заболевания.

Кроме того, время постановки диагноза “врожденный гипотиреоз” с учетом результатов неонатального скрининга в среднем составляло около 2,5 месяца. Одной из основных причин удлинения сроков обследования детей являлось почтовое сообщение, приводящее к позднему поступлению исследуемого материала (бумажных бланков с образцами крови) из Смоленской области в лабораторию Брянского областного диагностического центра. Так, отправка образцов крови из роддомов Смолен-

ской области в Брянский областной диагностический центр проводилась один раз в 10–14 дней по почте заказным письмом; срок доставки бланков составлял около 3–4 нед от сбора образцов крови. Обратная информация о результатах анализов (ТТГ > 20 мЕд/л) поступала также по почте. Исключение составляли новорожденные со значениями ТТГ выше 100 мЕд/л, о которых сведения дублировались и передавались по телефону.

Ежегодно 50–100 новорожденных Смоленской области имели уровень ТТГ > 20 мЕд/л и нуждались в проведении ретестирования. Однако среди них в Брянском областном диагностическом центре оно было проведено в единичных случаях, что связано с прогнозируемой (ввиду почтовых сообщений) длительностью срока от первичного обследования до получения результатов ретестирования. Поэтому при любом исходном значении ТТГ > 20 мЕд/л повторное определение его уровня проводилось в сыворотке крови на базах лечебно-профилактических учреждений Смоленской области.

Принципиально ситуация изменилась на 2-м этапе — с началом проведения неонатального скрининга на базе медико-генетической консультации Смоленской областной клинической больницы. Такое решение было принято с целью улучшения качества проведения неонатального скрининга, оперативной связи с районами области, взаимной координации действий родовспомогательных учреждений и медико-генетической консультации и потребовало дополнительного финансирования (в том числе из средств Областной целевой программы “Дети Смоленщины”), улучшения материально-технической базы и подготовки квалифицированных кадров. В настоящее время лабораторный этап неонатального скрининга проводится с применением многофункциональной автоматизированной иммунологической лаборатории DELFIA, состоящей из анализатора VICTOR-2D фирмы Wallac и комплекта вспомогательного оборудования.

В результате принятых мер по оптимизации неонатального скрининга в Смоленской области охват новорожденных скринингом на врожденный гипотиреоз в 2007–2009 гг. составил практически 100% (табл. 1). Бумажные бланки с первичными образца-

Таблица 1. Эффективность неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз

Показатель	Рекомендуемые показатели	Средние показатели за 1994–2006 гг.	Средние показатели за 2007–2009 гг.
Охват новорожденных скринингом, %	Не менее 95	62,3	99,5
Время от сбора образцов крови до их доставки	До 48 ч	3 нед	5 дней
Время от сбора образцов крови до выявления и начала лечения	Менее 1 мес	2,5 мес	24 дня

ми крови поступали в среднем через 5 дней от их сбора, на ретест — через 10 дней после передачи сведений о результатах скрининга в детскую поликлинику по месту жительства ребенка. Охват ретестом достиг 90,7%. Соответственно врожденный гипотиреоз диагностируется в оптимальные сроки (на 1-м месяце жизни), и своевременно назначается заместительная терапия.

Всего в 2007–2009 гг. обследовано 29 605 новорожденных, выявлено 10 детей с врожденным гипотиреозом, а распространенность заболевания среди новорожденных Смоленской области составила 1 : 2960 (в Российской Федерации 1 : 4132).

Одним из важных ожидаемых положительных медико-социальных эффектов от внедрения неонатального скрининга на территории Смоленской области является признание инвалидом детства только 1 пациента с врожденным гипотиреозом и синдромом Дауна.

Известно, что мониторинг уровня ТТГ, выполняемый в рамках программы скрининга врожденного гипотиреоза, может на популяционном уровне использоваться для оценки эффективности программ йодной профилактики [4, 11]. Территория считается свободной от йодного дефицита, если частота неонатального ТТГ > 5 мЕд/л не превышает 3% (ВОЗ, 1991).

Сравнительный анализ данных неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в рамках оценки проблемы йодного дефицита был проведен за 1998 г. (впервые были выполнены эпидемиологические исследования по оценке тяжести йодного дефицита на территории Смоленской области согласно критериям ВОЗ, 1991) и 2008 г. (начало работы службы неонатального скрининга на территории Смоленской области и практического здравоохранения по оказанию медицинской помощи женщинам в период беременности согласно приказам Минздравсоцразвития РФ №50 от 19.01.2007 г. и №51н от 05.02.2008 г.) [6].

В 1998 г. в Смоленской области частота неонатальной гипертиреотропинемии (ТТГ > 5 мЕд/мл) составила 36%, в 2008 г. — 19% (табл. 2). Несмотря на значительное снижение данного показателя, в целом он свидетельствовал о сохранении легкого йодного дефицита в регионе и недостаточной эффективности йодной профилактики среди беременных женщин.

Для анализа сложившейся ситуации было проведено анкетирование 120 женщин, проживающих в Смоленской области и рожавших в 2008–2009 гг., которое позволило выявить следующее. 40 (33,3%) женщин ничего не знали о йодной профилактике во время беременности. 59 (49,1%) опрошенных во время беременности постоянно использовали в питании йодированную соль. Среди женщин, не использующих в питании йодированную соль, 14 (11,6%) опрошенных во время беременности ежедневно регулярно принимали лекарственные препараты йодида калия в суточной дозе 200 мкг, но только 6 из них, начиная с I триместра беременности. 12 (10%) беременных получали витаминно-минеральные комплексы с содержанием йода (150 мкг йода). В отдельных случаях женщины были уверены, что принимали во время беременности йодсодержащие витаминно-минеральные комплексы, которые, как выяснилось, йод не содержат. Среди женщин, которые регулярно во время беременности использовали йодированную соль или принимали лекарственные йодсодержащие препараты, доминировали лица с высшим образованием (41,6%) в возрасте 21–35 лет (83,3%), проживающие в Смоленске и районных центрах Смоленской области (64,9%). 15 (12,5%) женщин отметили, что медицинские работники женских консультаций рекомендовали им употреблять йодсодержащие лекарственные препараты для предупреждения отклонений в развитии детей. В остальных случаях женщины не были информированы о значении непрерывного использования йодированной соли или приема йодсодержащих препаратов для состояния здоровья будущего поколения. Несмотря на то что 40 (33,3%) беременных получили лекарственные йодсодержащие препараты бесплатно, не имея достаточной мотивации и не понимая серьезность медико-социальных последствий некорректируемого йодного дефицита, принимали их нерегулярно. Как следствие, при анализе экскреции йода с мочой у 116 беременных, проживающих в Смоленске (совместная работа ФГУ “Эндокринологический научный центр” и местных органов здравоохранения, 2009), медиана йодурии составила 62,7 мкг/л, что соответствует недостаточному потреблению йода среди беременных. Только у 5 (4,3%) женщин йодурия соответствовала гестационной норме (более 150 мкг/л) [12].

Таблица 2. Частота неонатальной гипертиреотропинемии по результатам неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз

Годы	Количество родившихся	Количество обследованных, абс (%)	Количество новорожденных с ТТГ>5 мЕд/мл, абс (%)
1998	8076	6234 (77,2)	2240 (36)
2008	9830	9795 (99,6)	1865 (19)
2010	10240	10191 (99,9)	1085 (10,6)

Полученные результаты явились основанием для популяризации знаний среди населения и медицинских работников по проблеме йодного дефицита. В том числе были проведены областные и городские семинары для врачей акушеров-гинекологов и педиатров, выпущены информационные письма и методические пособия по данной проблеме. В результате среди 10 240 детей, рожденных в 2010 г., 1085 (10,6%) имели уровень ТТГ > 5мкЕД/мл (табл. 2). По сравнению с 2008 г. данный показатель снизился в 2 раза.

Выводы

1. По данным регистра среди больных врожденным гипотиреозом в возрасте до 18 лет отмечается высокая частота низкорослости (14,5%), задержки психоречевого развития (45,8%), функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы (93,7%), анемии (41,6%), дислипидемий (37,5%), субкомпенсированных состояний тиреоидной функции (45,8%) и инвалидизации пациентов (54,2%).

2. Организация неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Смоленской области позволила добиться высокого процента обследования новорожденных (99,5%), охвата ретестом детей с первичной гипертиреотропинемией (90,7%), сокращения сроков обследования и начала заместительной терапии (24 дня), предотвращения инвалидизации пациентов.

3. Распространенность неонатальной гипертиреотропинемии (10,5%) и результаты анкетирования свидетельствуют о недостаточном йодном обеспечении беременных женщин.

Список литературы

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. С. 149–160.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. Врожденный гипотиреоз у детей. Неонатальный скрининг, диагностика и лечение. М.: МедЭкспертПресс, 2006.
3. Дедов И.И., Петеркова В.А., Семичева Т.В. Приоритетный национальный проект в сфере здравоохранения: скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз и аденогенитальный синдром // Вест. педиатр. фармакол. нутрициол. 2007. Т. 4. №5. С. 4–6.
4. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика (Научно-практическая программа). М., 2005.
5. Кияев А.В. Нужны ли нормативы тиреоидного объема у детей в клинической практике // Клин. экспер. тиреоидол. 2009. №1. С. 17–19.
6. Клименко Т.А., Безлепкина О.Б., Чукулаева О.А. Интеллектуальное развитие при врожденном гипотиреозе // Клин. экспер. тиреоидол. 2010. №4. С.17–21.
7. Козлова Л.В., Алимова И.Л., Пашинская Н.Б. Оценка степени тяжести йодного дефицита в Смоленской области // Рос. педиатр. журн. 2003. №3. С. 22–26.
8. Мануйлова Ю.А. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2009.
9. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. и др. Рациональная фармакотерапия детских болезней: Руководство для практикующих врачей. В 2 кн. / Под общ. ред. Баранова А.А., Володиной Н.Н., Самсыгиной Г.А. М.: Литтерра, 2007. Кн. 2. С. 595–616.
10. Таранушенко Т.Е., Панфилова В.Н., Панфилов А.Я. Вперед в прошлое, или Кому мешают нормативы объема щитовидной железы в детской тиреодологии // Клин. экспер. тиреоидол. 2009. №3. С.48–49.
11. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М., Платонова Н.М. Профилактика йододефицитных заболеваний у беременных и кормящих женщин: Мет. реком. М., 2009.
12. Трошина Е.А., Секинаева А.В., Абдулхабирова Ф.М. Современные нормативы потребления йода беременными и кормящими женщинами (на примере региональных исследований) // Клин. экспер. тиреоидол. 2010. №1. С. 32–38.