

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ КАК ОТРАЖЕНИЕ ПРОГРАММ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Н.Б. Гусина, А.В. Зиновик, Т.В. Колкова

Клинико-диагностическая генетическая лаборатория ГУ РНПЦ “Мать и дитя”, Минск

Н.Б. Гусина — канд. биол. наук, заведующая клинико-диагностической генетической лабораторией ГУ РНПЦ “Мать и дитя”; А.В. Зиновик — врач клинико-диагностической генетической лаборатории ГУ РНПЦ “Мать и дитя”; Т.В. Колкова — врач клинико-диагностической генетической лаборатории ГУ РНПЦ “Мать и дитя”

Первичный врожденный гипотиреоз — врожденная недостаточность тиреоидных гормонов, являющаяся следствием недоразвития щитовидной железы в онтогенезе или нарушения синтеза и метаболизма вырабатываемых ею биологически активных продуктов. Результат врожденного дефицита тиреоидных гормонов — необратимые изменения головного мозга, тяжелая умственная отсталость, задержка физического развития. Заболевание имеет относительно высокую частоту в различных популяциях, оцениваемую в среднем как 1 : 3000 новорожденных. В Беларуси с 1991 г. проводится популяционный неонатальный скрининг на первичный врожденный гипотиреоз. К началу 2010 г. обследовано 1 320 580 новорожденных, выявлен 201 случай этого заболевания. Частота первичного врожденного гипотиреоза составила 1 : 6570 новорожденных. Наиболее распространенной причиной этого заболевания в Беларуси является гипоплазия щитовидной железы. Уровень тиреотропина у новорожденных является чувствительным маркером йодного дефицита, а неонатальный скрининг на первичный врожденный гипотиреоз может использоваться для мониторинга массовых программ йодной профилактики. По данным неонатального скрининга в 90-е годы новорожденных, имевших повышенный (более 25 мМЕ/л) уровень ТТГ при первичном тестировании, в различных регионах Беларуси было от 0,65 до 5,2%. Уровень тиреотропина свыше 5 мМЕ/л наблюдался у 50% новорожденных. В XXI в. количество транзиторных нарушений тиреоидной функции у новорожденных Беларуси снизилось в сотни раз и представлено отдельными случаями, частота которых во всех регионах составляет 0,01-0,02%. Уровень тиреотропина свыше 5 мМЕ/л наблюдается у 8,9% новорожденных. Результаты популяционного неонатального скрининга на первичный врожденный гипотиреоз являются объективным свидетельством результативности мероприятий по преодолению йодного дефицита в Республике Беларусь.

Ключевые слова: *первичный врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг, гипертиреотропиемия новорожденных, дефицит йода.*

The results of population neonatal screening for congenital hypothyroidism reflect the effect of iodine prophylaxes in Belarus

N.B. Gusina, A.V. Zinovik, T.V. Kolkova

The Clinical Diagnostic Laboratory for Medical Genetics National Research and Applied Medicine Centre “Mother and Child” Minsk, Republic of Belarus

Primary congenital hypothyroidism (CH) is the most common neonatal metabolic disorder and before the introduction of neonatal screening programs it was one of the most frequent causes of mental retardation. CH has the incidence of about 1:3000 newborns in different populations. In Belarus the population neonatal screening for CH has been performing since 1991. By the beginning of 2010 1320580 newborns were screened, and 201 cases of CH were diagnosed. The frequency of CH was estimated as 1:6570. The most common cause of CH in Belarus is thyroid hypoplasia. Neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) level is a sensitive marker of iodine deficiency, so the neonatal screening results can be used for monitoring the population iodine prophylaxes programs. In 90-th, the primary positive rate in neonatal screening for CH was 0.65–5.2 % for different regions of Belarus with cut-off level of 25 mIU/L. TSH level > 5 mIU/L was noticed in 50% of screened newborns. In the 21-th century the number of primary positives diminished to 0.01–0.02% with cut-off level of 15 mIU/L. TSH level > 5 mIU/L is noticed in 8.9% of screened newborns. The results of population neonatal screening for CH reflect the effectiveness of iodine prophylaxes programs run in Belarus in the 21-th century.

Key words: *primary congenital hypothyroidism (CH), neonatal screening, newborn hyperthyrotropinemia, iodine deficiency*

Для корреспонденции: Гусина Нина Борисовна — Республика Беларусь, 220053 Минск, ул. Орловская, д. 66, корп. 9. Тел./факс (+375-17) 288-06-85; e-mail: nina_gusina@tut.by

Введение

Первичный врожденный гипотиреоз (ПВГ) — врожденная недостаточность тиреоидных гормонов, являющаяся следствием недоразвития щитовидной железы (ЩЖ) в онтогенезе или нарушения синтеза и метаболизма вырабатываемых ею гормонов. Заболевание имеет относительно высокую частоту в различных популяциях, оцениваемую в среднем как 1 : 3000 новорожденных [1].

До введения в практику здравоохранения программ неонатального скрининга ПВГ являлся одной из наиболее частых причин ранней умственной отсталости. Однако, независимо от этиологии ПВГ, дефицит тиреоидных гормонов имеет четкие биохимические признаки, позволяющие проводить раннюю диагностику заболевания. Заместительная гормонотерапия, начатая рано, до 21-дневного, оптимально до 14-дневного возраста, — единственно возможный и реальный способ избежать необратимого поражения головного мозга при ПВГ. Таким образом, проведение популяционного неонатального скрининга является критическим условием профилактики данного заболевания [2].

Доля детей, у которых на основании неонатального скрининга подозревается врожденный гипотиреоз, является весьма чувствительным маркером наличия в окружающей среде зобогенных факторов, главным из которых является дефицит йода. Как известно, дефицит йода проявляется снижением уровня йодурии, которая у новорожденных находится

в обратной зависимости с концентрацией тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, определяемой при неонатальном скрининге. Таким образом, скрининг на ПВГ может на популяционном уровне использоваться для мониторинга программ массовой йодной профилактики [2–4].

В Республике Беларусь популяционный скрининг на ПВГ проводится с 1991 г. За почти 20-летний период времени в стране произошли существенные события, связанные с ликвидацией дефицита йода. То, как национальные программы йодной профилактики отразились на результатах неонатального скрининга, и стало темой нашей работы.

Материал и методы

Организация и основные параметры популяционного неонатального скрининга на ПВГ в Беларуси представлены на схеме и в табл. 1.

В Республике Беларусь функционирует одна лаборатория, осуществляющая все неонатальные скринирующие программы, где обследуется каждый новорожденный (до 110 000 в год).

Биологическим материалом является капиллярная кровь, взятая на специальный бланк из фильтровальной бумаги (S&S 903 Whatman 011), рекомендуемой ISNS (International Society for Neonatal Screening). После тщательного высушивания бланки высылаются в скринирующую лабораторию обычной почтой. Скринирующим тестом является определение ТТГ методом иммунофлуоресценции, ра-

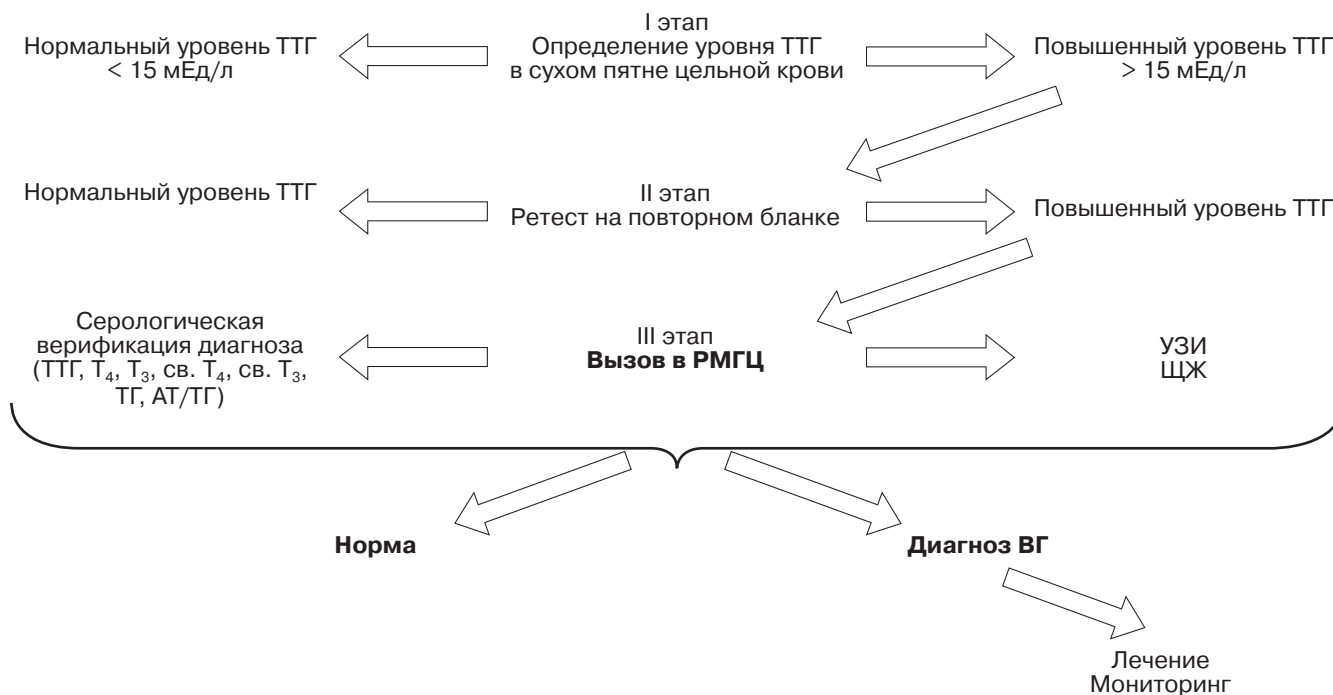


Схема. Организация популяционного неонатального скрининга на ПВГ в Беларуси.

Таблица 1. Основные параметры неонатального скрининга на ПВГ в Республике Беларусь

Забор крови – 3–5-й день жизни (при выписке из роддома)
Скринирующий тест – определение ТТГ методом иммунофлуоресценции
Граница нормы – 15 мМЕ/л
Подтверждение диагноза ПВГ – определение тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови, УЗИ ЩЖ
«Окно скрининга» – 21-й день жизни
Оптимальные сроки начала терапии – до 14-го дня жизни
1 скринирующая лаборатория
До 110 000 новорожденных в год

зобщенной во времени, с помощью диагностикомов DELFIA NeoTSH, Perkin Elmer, США. Для обработки проб используется автоматизированная лаборатория неонатального скрининга фирмы Perkin Elmer. Замер флуоресценции и расчет концентраций производятся с помощью многофункционального анализатора Victor 3 и программного обеспечения MultiCalc фирмы Perkin Elmer.

Результаты и их обсуждение

Результаты неонатального скрининга на ПВГ, а также частоты ПВГ у новорожденных в различных регионах Беларуси представлены в табл. 2. До 01.01.2010 г. в стране обследовано 1 320 580 новорожденных, выявлен и подтвержден дальнейшими исследованиями 201 случай ПВГ. Частота ПВГ в Беларуси определена как 1 : 6570 новорожденных. Таким образом, ПВГ является одним из наиболее распространенных врожденных и наследственных заболеваний в Республике Беларусь, хотя частота его ниже, чем в среднем по Европе [1]. Сходная частота ПВГ сообщалась для этнически близкой Беларуси Литвы [1]. Частоты ПВГ в различных регионах Беларуси колеблются от 1 : 5634 в самой западной, Гродненской, области до 1 : 9168 в самой северной, Витебской. Объяснить столь существенные различия в распро-

страненности заболевания в пределах небольшой страны достаточно сложно.

Подобно другим популяциям, ПВГ в Беларуси представлен в большинстве случаев тиреоидным дисгенезом [5]. Гипоплазия и аплазия ЩЖ составляют более 77% среди причин ПВГ у новорожденных, соотношение полов изменено в сторону женского как 2 : 1 (рис. 2). Причины тиреоидного дисгенеза, как известно, кроются глубоко в онтогенезе. Роль мутаций генов развития (PAX 8, NOXA3) и транскрипционных факторов (TITF1, TITF2) в нарушениях тиреоидного органогенеза у человека доказана лишь для небольшого количества случаев, и можно предположить, что процент наследуемых форм тиреоидного дисгенеза невелик [5, 6].

Количество первично положительных результатов скрининга, т. е. число новорожденных, имевших при первичном тестировании уровень ТТГ выше избранной границы нормальных значений, очень важный параметр скринирующей программы, являющийся в то же время и маркером дефицита йода [2, 3, 7]. Умеренная гипертиреотропинемия в период неонатальной адаптации к внешним условиям является проявлением транзиторных нарушений (ТН) функции гипофизарно-тиреоидной системы и считается наиболее чувствительным индикатором воздействия дефицита йода. Уровень неонатального ТТГ служит показателем состояния йодного потребления в дополнение к результатам, получаемым при УЗИ ЩЖ школьников, экскреции йода с мочой и сывороточного тиреоглобулина. Мониторинг уровней ТТГ, выполняемый в рамках программы скрининга врожденного гипотиреоза, может быть использован для оценки распространенности йодного дефицита в популяции.

Анализ результатов популяционного неонатального скрининга на ПВГ в Беларуси за почти 20-летний период позволяет в динамике проследить влияние программ йодной профилактики на частоту ТН тиреоидной функции у новорожденных. В 1990-е годы Беларусь входила в число стран СНГ, в которых,

Таблица 2. Результаты популяционного неонатального скрининга на ПВГ в Республике Беларусь (1991–2009 гг.)

Регион	Число обследованных новорожденных	Число выявленных ПВГ	Частота ПВГ
Минск	243 935	43	1 : 5673
Минская область	193 521	27	1 : 7167
Брестская область	217 870	34	1 : 6408
Гродненская область	152 120	27	1 : 5634
Витебская область	155 856	17	1 : 9168
Могилевская область	155 177	25	1 : 6207
Гомельская область	202 101	28	1 : 7218
Всего	1 320 580	201	1 : 6570

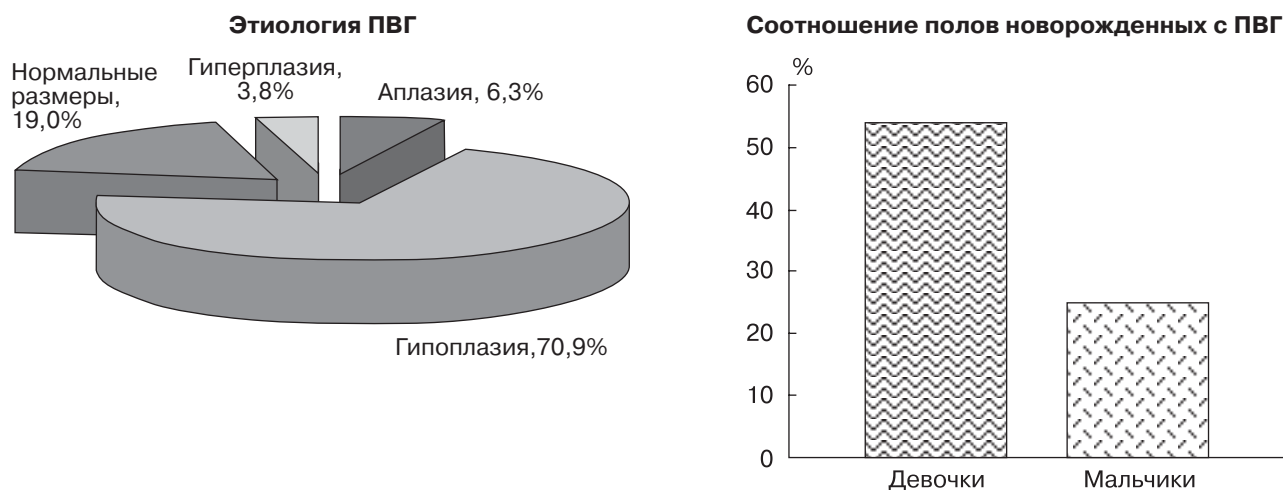


Рис. 2. Этиология ПВГ и соотношение полов у новорожденных с ПВГ в Беларуси.

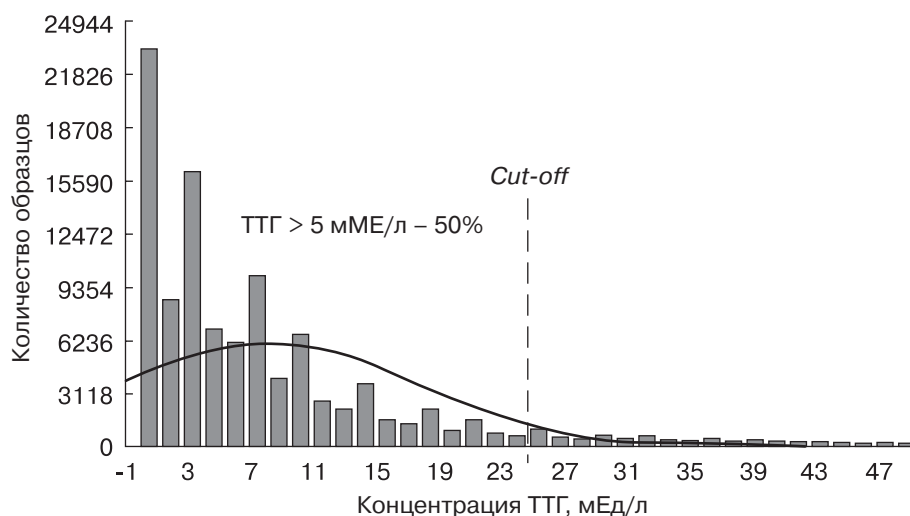


Рис. 3. Распределение концентраций ТТГ у новорожденных Беларуси (1991–1998).

по данным ВОЗ и ЮНИСЕФ, определялся йодный дефицит [8]. В 1999 г. в Беларуси было завершено проводимое по эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), большое национальное исследование, показавшее наличие существенного дефицита йода в питании и высокую распространенность йододефицитных заболеваний (ЙДЗ), в частности эндемического зоба среди населения [9]. Следует отметить, что, по данным тех же источников, дефицит йода в Европе — достаточно распространенное явление. Среди всех европейских стран йодный дефицит по состоянию на 1992 г. отсутствовал только в шести: Исландии, Финляндии, Норвегии, Швеции, Швейцарии и Австрии [4]. О серьезной ситуации с дефицитом йода свидетельствуют и аномальное распределение уровней ТТГ у новорожденных (рис. 3) и количество первично положительных результатов скрининга в Беларуси (табл. 3). Как видно из рис. 3, число новорожденных, имевших умеренную гипертиреотропинемию, в 1990-е годы было ве-

лико. В соответствии с совместным соглашением ВОЗ и ЮНИСЕФ, принято считать, что в норме (при адекватном йодном обеспечении) число новорожденных, у которых при первичном тестировании уровень ТТГ более 5 мМЕ/л, не должно превышать 3% от общего числа прошедших скрининг. При легком йодном дефиците этот показатель составляет 3–19,9%, при йодном дефиците средней тяжести — 20–39%, при тяжелом более 40% [4, 8]. В 1990-е годы в Беларуси уровень ТТГ свыше 5 мМЕ/л наблюдался у 50% новорожденных.

Уровень ТТГ, избранный, как граница нормы (cut-off), выше которой результат скрининга считается первично положительным, представлен на рис. 3. Граница нормы, равная 25 мМЕ/л, что выше, чем в большинстве европейских стран (20 мМЕ/л в 1990-е годы), также в какой-то степени отражает проблему йодного дефицита в стране. В табл. 3 содержатся данные о числе новорожденных, у которых уровень ТТГ превышал cut-off. Во всех случаях это

Таблица 3. Частота ТН тиреоидной функции у новорожденных различных регионов Беларуси (1994–1998)

Регион	Число обследованных	Количество ТН	ТН, %
Минск	55 535	363	0,65
Минская	48 912	1264	2,58
Брестская	58 863	2310	3,92
Гродненская	39 271	1627	4,14
Витебская	41 311	1163	2,82
Могилевская	41 101	2104	5,12
Гомельская	53 602	408	0,76

Таблица 4. Частота ТН тиреоидной функции у новорожденных различных регионов Беларуси в 2004–2009 гг.

Регион	Число обследованных	Количество ТН	ТН, %
Минск	116 035	11	0,0095
Минская	85 299	12	0,014
Брестская	92 514	10	0,011
Гродненская	65 032	12	0,019
Витебская	65 382	8	0,012
Могилевская	64 765	10	0,015
Гомельская	89 429	9	0,010

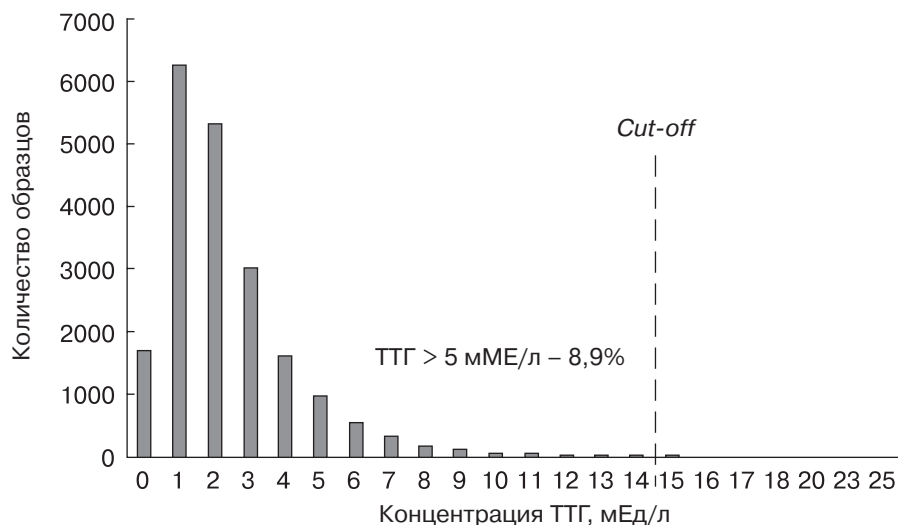


Рис. 4. Распределение концентраций ТТГ у новорожденных Беларуси в январе–марте 2010 г.

была гипертиреотропинемия, не подтвердившаяся при повторном тестировании, т. е. транзиторная, и условно названная нами ТН тиреоидной функции. Как видно из табл. 3, частота таких ТН составляла от 0,65% в Минске до 5,12% в Могилевской области, правда, не включены случаи установленного диагноза ПВГ у детей. Среди всех регионов положительно выделяется Гомельская область, где уже в 1990-е годы активно проводились программы по преодолению йодного дефицита.

Совершенно иной видится ситуация в XXI в. (рис. 4, табл. 4 – дети с установленным диагнозом ПВГ не включены). Мы наблюдаем существенное снижение числа новорожденных, имевших при первичном тестировании как умеренную гипертиреотропинемия, так и уровни ТТГ, превышающие избранную границу области нормальных значений.

Число детей, у которых уровень ТТГ превышал 5 мМЕ/л, к 2010 г. снизилось до 8,9%. Граница нормальных значений с 2006 г. стала меньше – до 15 мМЕ/л, что соответствует общей тенденции, характерной для скринирующих программ большинства европейских стран [1]. Количество ТН тиреоид-

ной функции, манифестирующих при первичном тестировании гипертиреотропинемией, превышающей cut-off, снизилось в сотни раз и представлено отдельными случаями, частота которых во всех регионах составляет 0,01–0,02% (см. табл. 4).

Результаты неонатального скрининга четко коррелируют с важными мероприятиями по преодолению дефицита йода, проводимыми в Беларуси с конца 1990-х годов. Подобные мероприятия проводятся во многих странах Европы и СНГ [4, 10, 11]. В Республике Беларусь была разработана и в течение 2000–2010 гг. успешно внедряется стратегия ликвидации йодной недостаточности: освоен выпуск высококачественной пищевой йодированной соли, налажена система контроля ее качества и потребления, проведена работа по популяризации знаний о проблеме йодного дефицита среди населения. Доля домохозяйств, использующих йодированную соль, в 2009 г. достигла 94%.

Благодаря широкому использованию йодированной соли показатели медианы уровня йода в моче достигли оптимального уровня у всего населения страны в целом (169 мкг/л) и у беременных женщин

(224 мкг/л), в частности, снизилась заболеваемость простым (эндемическим) зобом у детей, подростков и взрослых лиц [12]. Таким образом, данные неонатального скрининга являются свидетельством результативности мероприятий по преодолению йодного дефицита в Республике Беларусь.

Выводы

1. В Республике Беларусь с 1991 г. проводится популяционный неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз. К началу 2010 г. обследовано 1 320 580 новорожденных, выявлен 201 случай ПВГ. Частота ПВГ составила 1 : 6570 новорожденных. Наиболее распространенной причиной ПВГ в Беларуси является гипоплазия ЩЖ.

2. Уровень тиреотропина у новорожденных является чувствительным маркером йодного дефицита, а неонатальный скрининг на ПВГ может использоваться для мониторинга массовых программ йодной профилактики.

3. По данным неонатального скрининга, в 90-е годы число новорожденных, имевших повышенный уровень ТТГ при первичном тестировании, составляло в различных регионах Беларуси от 0,65 до 5,2%. Уровень ТТГ свыше 5 мМЕ/л наблюдался у 50% новорожденных.

4. В XXI в. количество ТН тиреоидной функции у новорожденных Беларуси снизилось в сотни раз и представлено отдельными случаями, частота которых во всех регионах составляет 0,01–0,02%. Уровень ТТГ свыше 5 мМЕ/л наблюдается у 8,9% новорожденных.

5. Результаты популяционного неонатального скрининга на ПВГ являются свидетельством результативности мероприятий по преодолению йодного дефицита в Республике Беларусь.

Список литературы

1. *Loeber J.G.* Neonatal screening in Europe; the situation in 2004 // *J. Inher. Metab. Dis.* / Published online: 6 July 2007. – DOI 10.1007/s10545-007-0644-5.
2. *Delange F.M.* Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives // *Horm. Res.* 1997. V. 48. P. 51–61.
3. *Delange F.M.* Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of IDD control // *Thyroid.* 1998. V. 8. P. 1185–1192.
4. *Деланже Ф.М.* Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год / Все о щитовидной железе // *Thyronet.* Published online http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-1-03-2.html
5. *Macchia P.E.* Recent advances in understanding the molecular basis of primary congenital hypothyroidism // *Molec. Med. Today.* 2000. V. 6. P. 36–42.
6. *Park S.M., Chatterjee V.K.K.* Genetics of congenital hypothyroidism // *J. Med. Genet.* 2005. V. 42. №5. P. 379–389.
7. *Султаналиева Р.Б., Нанаева Г.К., Дворкин М.И.* и др. Уровень тиреотропинемии новорожденных как один из методов оценки и контроля йодной недостаточности // *Вест. КРСУ.* 2003. №7. С. 4.
8. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Progress towards the elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD). Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 1999. P. 1–33.
9. *Аринчин А.Н., Гембицкий М., Петренко С.В.* и др. Зобная эндемия и йодная недостаточность у детей и подростков Республики Беларусь // *Здравоохранение.* 2000. №11. С. 25–30.
10. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Through Salt Iodization. № 6 WHO/NUT. Geneva, 1994. P. 1–55.
11. *Gerasimov G.* Increasing iodine intake in populations through the use of iodized salt in bread baking // *IDD Newsletter.* 2009. N3. P. 9–12.
12. Мат. круглого стола “Оценка прогресса, достигнутого в Республике Беларусь в результате реализации программы предупреждения йоддефицитных заболеваний”, 24 марта 2010. Минск, 2010.