

31. Romaldini R. S., Zwicker H., Abboty E. C. et al. // Ibid. — 1983. — Vol. 57. — P. 563—570.
32. Schleusener H., Peter H., Fischer C. et al. // Medicine. — 1990. — Vol. 120. — P. 769—771.
33. Solomon B., Glinioer D., Lagasse R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 1518—1524.
34. Sugino K., Mimura T., Toshima K. et al. // Nippon Geka Gikkai Zasshi. — 1993. — Vol. 94, N 6. — P. 611—614.

35. Takai Y. // Folia Endocr. Jpn. — 1995. — Vol. 71, N 1. — P. 27—38.
36. Tamai H., Hayaki I., Kawai K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 5. — P. 1481—1484.
37. Voth E., Dickman N., Schicha H. et al. // Nuklearmedizin. — 1990. — Bd 29, N 1. — S. 1—6.
38. Winsa B., Rastard J., Akerstrom G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 406—412.

Поступила 23.02.00

© В. Г. ПОМЕЛОВА, С. Г. КАЛИНЕНКОВА, 2000

УДК 616.441-008.64-053.1-053.31-02:614.71-07

В. Г. Помелова, С. Г. Калининкова

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НА ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕГИОНАХ¹

Государственный научный центр — НИИ биологического приборостроения, Москва; Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

В рамках Федеральной программы неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз за 4-летний период (1995—1998 гг.) в Московской области выявлено 29 новорожденных с диагнозом врожденного гипотиреоза, случаи которого распределялись спорадически по территории области со средней частотой 1:6286.

По показателю частоты ретестов 53 района Московской области были сгруппированы в 3 региона (P1—P3), достоверно различающиеся по показателям функциональной активности щитовидной железы. Частота ретестов была достоверно выше в регионе P3 по сравнению с регионами P2 и P1 ($P3 > P2 > P1$) и коррелировала с частотой выявления случаев транзиторного гипотиреоза и данными литературы о повышенном уровне техногенного загрязнения территории и наличии маркеров экозависимой патологии.

На основе эпидемиологических показателей неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз ситуация по дефициту йода на территории Московской области может рассматриваться как среднетяжелая.

A 4-year neonatal screening for infantile hypothyroidism (IH) performed in the Moscow Region in 1995—1998 under relevant Federal program has detected 29 neonates with IH. The cases distribution in the Region was sporadic with the mean frequency of 1:6286. By the incidence of retesting, 53 districts of Moscow region were grouped into 3 groups (P1, P2, P3), differing by the functional activity of the thyroid. The incidence of retests was significantly higher in P3 region vs. P2 and P3 regions ($P3 > P2 > P1$) and correlated with the incidence of transitory hypothyrosis and published data on high level of technogenic pollution of the territories, and presence of markers of ecology-related diseases. Epidemiological values of neonatal screening for congenital hypothyrosis indicate that iodine deficiency in the Moscow region can be regarded as characteristic moderately severe.

Экологические факторы являются интегральным комплексом техногенных, природно-климатических и медико-социальных условий, характер, интенсивность и длительность воздействия которых обуславливают региональные особенности здоровья населения. Установление причинно-следственных связей между конкретным "экотоксином" и развитием болезни остается крайне трудным в связи с невозможностью выявления прямых связей между наличием в окружающей среде вредных агентов и их воздействием на здоровье человека и потомство [1].

Особое практическое значение имеет изучение влияния загрязнения окружающей среды населенных мест на рост заболеваемости, смертности и инвалидности детей, которые в силу особенностей их роста и развития, функциональной незрелости тканей и систем особенно чувствительны к влиянию сложного комплекса факторов внешней среды даже в допороговых концентрациях.

В настоящее время контроль за здоровьем новорожденных России осуществляется в рамках Федеральной программы неонатального массового скрининга на врожденный гипотиреоз (ВГ) и фенилкетонурию, охватывающей более 80% детей [7]. В связи с этим наилучшими маркерами экологического неблагополучия могли бы являться показатели массового скрининга новорожденных на ВГ, характеризующие уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в высушенных на бумаге пятнах цельной крови. Высокую информативность скрининговых исследований уровня ТТГ принято связывать с представлением о выраженной чувствительности гипотизарно-тиреоидной системы к неблагоприятным воздействиям внешней среды в неонатальном периоде [25—27]. Кроме того, в последние годы установлено, что результаты скрининга имеют высокую эпидемиологическую ценность для установления наличия в окружающей среде зобогенных факторов, что весьма актуально для России, более 70% густонаселенных территорий которой имеют разную степень дефицита йода в биосфере [8, 17].

¹Работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 621 Международного научно-технического центра.

Авторы выражают глубокую благодарность проф. И. П. Ларищевой (Московский областной НИИ акушерства и гинекологии) за советы и замечания при обсуждении результатов, а также канд. биол. наук Е. В. Коромыслову (НИИ биологического приборостроения) за помощь в техническом оформлении этой работы.

Данные о результатах неонатального скрининга на ВГ по отдельным регионам России немногочисленны [2, 9, 19]. Вместе с тем в последнее время начинают появляться публикации, свидетельствующие о наличии определенной корреляции между частотой и характером нарушений тиреоидной функции, определяемым по результатам неонатального скрининга на ВГ, и экологическим неблагополучием, обусловленным природным дефицитом йода [17], в том числе в сочетании с изотопным загрязнением окружающей среды [9] и дисбалансом микроэлементов [12].

Москва и Московская область относятся к числу экологически неблагоприятных регионов в связи с развитой промышленной инфраструктурой и высоким уровнем загрязнения от автотранспорта, а также дефицитом йода в биосфере [13]. Проведенный нами ранее ретроспективный анализ результатов неонатального скрининга на ВГ в Московской области (за 1990—1991 и 1995—1998 гг.) позволил выделить на ее территории несколько районов, в которых частота выявления первично-повышенных концентраций ТТГ в 2—3 раза превышала среднеобластные показатели, что представлялось логичным связать с возможным различием в степени экологического неблагополучия.

Целью настоящей работы явилась оценка возможности использования результатов массового скрининга новорожденных на ВГ в качестве инструмента экологического мониторинга на основе выбора информативных показателей скрининга, коррелирующих с данными литературы об уровне экологического неблагополучия в выделенных регионах Московской области.

Материалы и методы

За 1991 и 1995—1998 гг. в Московской области родилось 242 309 детей, которые были обследованы на ВГ в рамках Федеральной программы массового скрининга; из этих детей примерно 90% были обследованы в МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и около 10% — в Москве в Российском центре неонатального скрининга. В последнем случае данные о детях с повышенным уровнем ТТГ передавали в МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, исключая, таким образом, недоучет новорожденных с первичной гипертиротропией на 1-м этапе скрининга; эти новорожденные в последующем наблюдались, а при необходимости и лечились в МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Вместе с тем в связи с отсутствием статистически достоверных данных об общем числе новорожденных, обследованных в Москве, определение частоты ВГ проводили в расчете не на число обследованных, а на общее число родившихся за оцениваемый период скрининга, что, безусловно, могло несколько снизить значение этого показателя.

В связи с отсутствием налаженной системы регистрации результатов в 1990—1991 гг., данные за эти годы использовали только при оценке структуры результатов массового скрининга. Поскольку

период становления системы скрининга в 1992—1994 гг. массовое обследование новорожденных не проводили, результаты выборочных исследований за эти годы в данной работе не учитывали.

Содержание ТТГ определяли в сухих пятнах крови с помощью наборов финской фирмы "Wallac Oy" (Delfia Neonatal hTSH) методом иммунофлуоресцентного анализа с временным разрешением люминесценции. Интерпретацию полученных при скрининге новорожденных значений ТТГ проводили с учетом методических рекомендаций Минздрава РФ [16] и фирмы — производителя диагностических наборов. Общепринятым для скрининговых медико-генетических центров России является использование в качестве пороговой концентрации ТТГ (cut off) 20 мкМЕ/мл крови. Это значение cut off пригодно для оценки уровня ТТГ в сухих пятнах крови, взятой на 3—5-й день после рождения (при преждевременных родах — на 7—14-й день жизни).

На 1-м этапе скрининга при увеличении концентрации ТТГ выше уровня cut off (≥ 20 мкМЕ/мл), подтвержденном повторным обнаружением в том же образце крови концентрации ТТГ выше пороговой, результат расценивали как первично-положительный. В поликлинику по месту проживания новорожденного направляли уведомление о необходимости повторного обследования (ретеста) для уточнения диагноза.

На 2-м этапе скрининга оценивали концентрацию ТТГ в повторно взятом образце крови. В соответствии с рекомендациями Минздрава РФ [16], при уровне гормона < 5 мкМЕ/мл ретест считали неподтвержденным. При уровне ТТГ ≥ 5 мкМЕ/мл ретест считали подтвержденным, а новорожденных относили к группе риска по заболеванию ВГ.

Результаты массового скрининга новорожденных анализировали отдельно по каждому из 53 районов Московской области, в том числе городов областного подчинения, а также в целом по области. Оценивали следующие показатели: число обследованных новорожденных в каждом районе (n_i) и в целом по области (n_o); число ретестов в каждом районе (N_i) и в целом по области (N_o); частоту ретестов (в %) в районе: $f_i = (N_i/n_i) \cdot 100$ и в области: $f_o = (N_o/n_o) \cdot 100$; относительную частоту ретестов в районе: $F_i = f_i/f_o$.

Значения последнего показателя (F_i), характеризующего относительный вклад каждого района в рождаемость и число ретестов по области в целом (для области $F_i = 1$), были обработаны статистически. Это позволило сгруппировать районы в 3 региона (P1, P2, P3), достоверно ($p < 0,05$) отличающихся друг от друга по величине F_i . Перечень районов Московской области в составе этих регионов (с указанием средних значений показателя F_i и шифра каждого района) приведен ниже.

Общая характеристика выделенных по результатам массового скрининга новорожденных регионов представлена в табл. 1. Локализация регионов изображена на карте Московской области (рис. 1).

Регион P1
($F_i = 0,61 \pm 0,21$)

01 Талдомский
02 Лотошинский
04 Дмитровский
05 Сергиево-Посадский
06 Шаховской
07 Волоколамский
08 Истринский
10 Химкинский
11 Красногорский
12 Мытищинский
13 Пушкинский
14 Щелковский
15 Балашихинский
16 Ногинский
18 Можайский
19 Рузский
22 Люберецкий
23 Раменский
24 Орехово-Зуевский
34 Коломенский
35 Луховицкий
38 Зарайский
39 Серебряно-Прудский
50 Долгопрудный
53 Лыткарино
54 Железнодорожный
56 Лобня
57 Электросталь
62 Ивантеевка

Регион P2
($F_i = 1,22 \pm 0,14$)

03 Клинский
17 Павлово-Посадский
20 Одинцовский
21 Ленинский
25 Шатурский
26 Наро-Фоминский
28 Домодедовский
30 Егорьевский
31 Чеховский
33 Ступинский
37 Каширский
51 Жуковский
52 Королев
58 Реутов
59 Фрязино
60 Звенигород
66 Троицк

Регион P3
($F_i = 2,15 \pm 0,45$)

09 Солнечногорский
27 Подольский
29 Воскресенский
32 Серпуховской
36 Озерский
41 Климовск
64 Дубна

Результаты и их обсуждение

На основе ретроспективного анализа результатов массового скрининга 182 284 новорожденных Московской области на ВГ за 1995—1998 гг. на ее территории было выделено 3 региона с низкой (P1), средней (P2) и высокой (P3) относительной частотой ретестов (F_i), достоверно ($p < 0,05$) различающихся по этому показателю как в отдельные годы, так и за весь период наблюдений.

Локализация выделенных регионов показана на карте Московской области (см. рис. 1), относительная частота ретестов в динамике за 4-летний период наблюдений (1995—1998 гг.) — на рис. 2.

Анализ результатов, представленных на рис. 1 и 2, показал, что 29 районов региона P1 располагаются преимущественно на западе и севере от Москвы; 16 из 17 районов региона P2 и 6 из 7 районов региона P3 — на юге, юго-востоке и востоке Московской области, за исключением Клинского (P2) и Солнечногорского (P3) районов, локализованных на северо-западе.

Из 14 городов областного подчинения, проанализированных по показателю F_i , 11 располагались на территории региона P1: Лыткарино (Люберец-

Для эпидемиологической характеристики neonатальных нарушений тиреоидной системы использовали рекомендации ВОЗ: ситуацию в эндемичном районе оценивали по частоте выявления при скрининге значений ТТГ > 5 мКМЕ/мл и трактовали как легкую (при частоте 3—19,9%), среднетяжелую (20—39,9%) или тяжелую ($\geq 40\%$) [25, 27].

Статистическая обработка полученных результатов включала в себя определение достоверности различий средних величин по t -критерию Стьюдента для уровня надежности $p \leq 0,05$. Рассчитанные показатели представляли в виде средних значений $\pm$ одно стандартное отклонение ($M \pm SD$) или их 95% доверительных интервалов.

Таблица 1

Характеристика регионов Московской области, выделенных по результатам массового скрининга новорожденных

Показатель	P1	P2	P3	Всего по области
Число районов*	29	17	7	53
Численность населения (по состоянию на 1997 г.)	3 601 650	1 830 631	951 886	6 384 167
Число рождений в год за период 1995—1998 гг.	25663 $\pm$ 781	13034 $\pm$ 453	6875 $\pm$ 277	45571 $\pm$ 1349
Всего родилось за период:				
1995—1998 гг.	102 651	52 134	27 499	182 284
1991, 1995—1998 гг.	136 419	68 879	37 011	242 309
Число ретестов за период:				
1990—1991, 1995—1998 гг.	2 130	2 221	2 055	6 406**
1991, 1995—1998 гг.	2 003	2 072	1 874	5 949**
1995—1998 гг.	1 513	1 584	1 409	4 506**
Относительная частота ретестов (F_i) за период 1995—1998 гг.	0,61 $\pm$ 0,21	1,22 $\pm$ 0,14 ^a	2,15 $\pm$ 0,45 ^{a, 6}	1

Примечание. * — в том числе городов областного подчинения; ** — с учетом детей, обследованных в Российском центре неонатального скрининга. ^a — достоверность различий ($p < 0,05$) с P1 (а) и P2 (б).

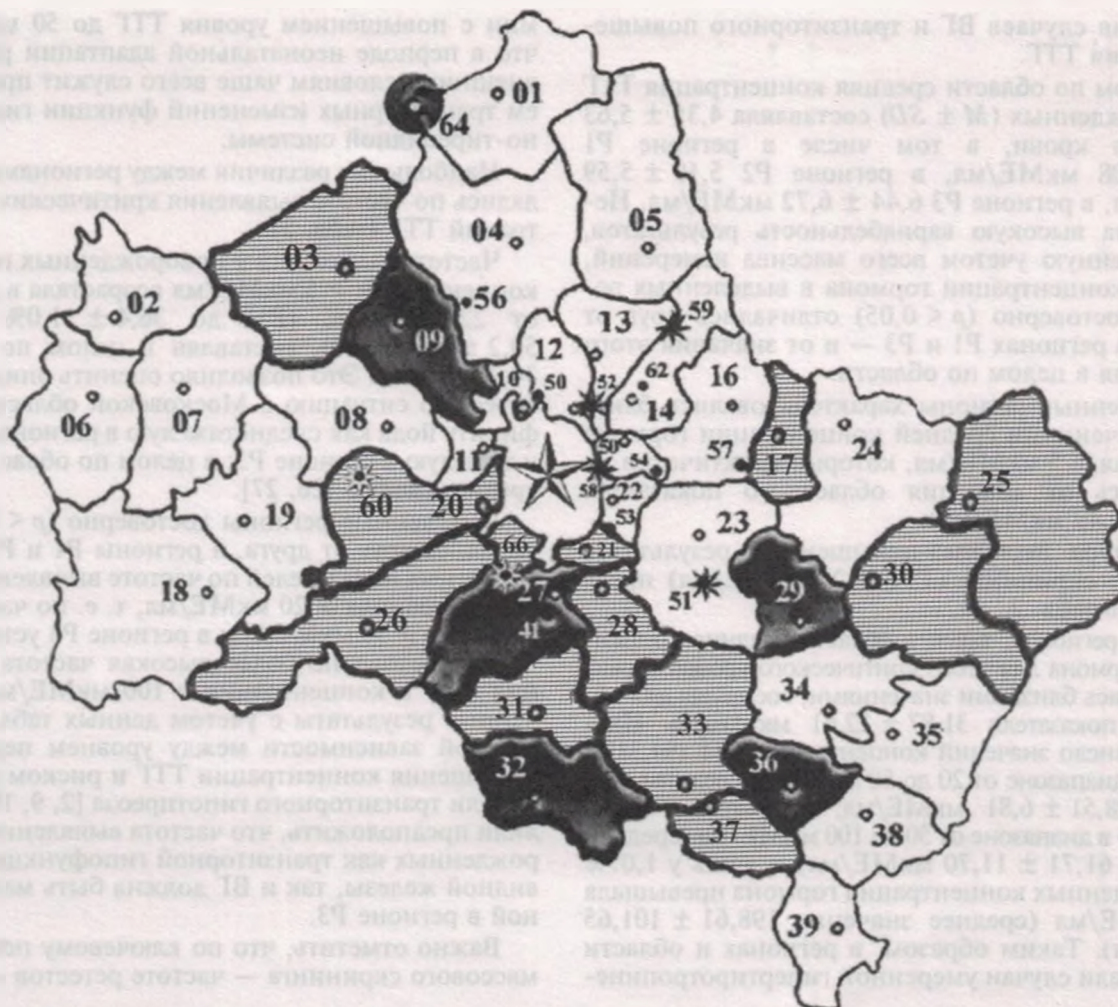


Рис. 1. Локализация регионов, выделенных в соответствии с величиной показателя частоты ретестов, на территории Московской области.

Звезда — Москва; светлые области — P1, заштрихованные — P2; темные — P3.
01–66 — шифры районов и городов областного подчинения.

кий район), Лобня, Долгопрудный (Мытищинский район), Железнодорожный, Реутов (Балашихинский район), Электросталь (Ногинский район), Фрязино (Щелковский район), Дубна (Талдомский район), Ивантеевка, Королев (Пушкинский район), Жуковский (Раменский район); 1 город (Звенигород, Одинцовский район) — на территории региона P2; 2 города: Климовск и Троицк — на территории Подольского района в регионе P3. По показателю F , 8 из 14 городов соответствовали региону, на территории которого располагались. Вместе с тем 5 городов областного подчинения, расположенных на территории региона P1 в Раменском, Пушкинском, Балашихинском, Щелковском и Талдомском районах соответственно, по показателю F , относились к регионам P2 (Жуковский, Королев, Реутов, Фрязино) и P3 (Дубна), а г. Троицк, расположенный на территории Подольского района в регионе P3, — к региону P2.

Анализ результатов массового скрининга новорожденных в выделенных регионах включал в себя определение показателей, характеризующих функциональное состояние щитовидной железы: 1) среднюю концентрацию ТТГ в популяции; 2) частоту выявления и среднюю концентрацию

ТТГ для ряда критических уровней: > 5 мкМЕ/мл (эпидемиологический уровень), ≥ 20 мкМЕ/мл (пороговый уровень нормы), ≥ 50 и ≥ 100 мкМЕ/мл (вероятность возникновения транзиторной гипofункции щитовидной железы или ВГ); 3) частоту

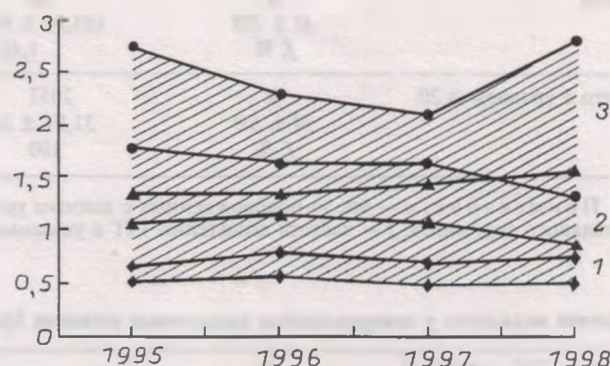


Рис. 2. Относительная частота ретестов в выделенных регионах Московской области в динамике за 4-летний период наблюдений (1995–1998 гг.). Приведены 95% доверительные интервалы (ДИ) значений.

По оси ординат: относительная частота ретестов (F); по оси абсцисс: годы наблюдений.
1 — P1; 2 — P2; 3 — P3.
Заштрихованные области — 95% ДИ значений F .

выявления случаев ВГ и транзиторного повышения уровня ТТГ.

В целом по области средняя концентрация ТТГ у новорожденных ($M \pm SD$) составляла $4,35 \pm 5,63$ мкМЕ/мл крови, в том числе в регионе Р1 $3,32 \pm 5,08$ мкМЕ/мл, в регионе Р2 $5,19 \pm 5,59$ мкМЕ/мл, в регионе Р3 $6,44 \pm 6,72$ мкМЕ/мл. Несмотря на высокую вариабельность результатов, обусловленную учетом всего массива измерений, средние концентрации гормона в выделенных регионах достоверно ($p < 0,05$) отличались друг от друга, а в регионах Р1 и Р3 — и от значения этого показателя в целом по области.

Выделенные регионы характеризовались близкими значениями средней концентрации гормона для уровня > 5 мкМЕ/мл, которые практически не отличались от значения областного показателя ($10,88 \pm 6,49$ мкМЕ/мл).

Структура первично-повышенных результатов массового скрининга (ТТГ ≥ 20 мкМЕ/мл) представлена в табл. 2.

Как в регионах, так и в области средние концентрации гормона для этого критического уровня характеризовались близкими значениями, составляя для областного показателя $31,87 \pm 22,61$ мкМЕ/мл. Наибольшее число значений концентрации ТТГ (94,31%) лежало в диапазоне от 20 до 50 мкМЕ со средним значением $28,51 \pm 6,81$ мкМЕ/мл; существенно реже (4,62%) — в диапазоне от 50 до 100 мкМЕ/мл (среднее значение $61,71 \pm 11,70$ мкМЕ/мл) и лишь у 1,07% новорожденных концентрация гормона превышала 100 мкМЕ/мл (среднее значение $198,61 \pm 101,65$ мкМЕ/мл). Таким образом, в регионах и области преобладали случаи умеренной гипертиротропине-

мии с повышением уровня ТТГ до 50 мкМЕ/мл, что в периоде неонатальной адаптации ребенка к внешним условиям чаще всего служит проявлением транзиторных изменений функции гипофизарно-тиреоидной системы.

Наибольшие различия между регионами наблюдались по частоте выявления критических концентраций ТТГ (табл. 3).

Частота выявления у новорожденных гормона в концентрации > 5 мкМЕ/мл возрастала в регионах от $22,3 \pm 11,0\%$ (Р1) до $36,4 \pm 11,0\%$ (Р2) и $50,2 \pm 8,0\%$ (Р3), составляя в целом по области $30,2 \pm 14,6\%$. Это позволило оценить эпидемиологическую ситуацию в Московской области по дефициту йода как среднетяжелую в регионах Р1 и Р2 и тяжелую в регионе Р3; в целом по области — как среднетяжелую [26, 27].

Выделенные регионы достоверно ($p < 0,05$) отличались друг от друга, а регионы Р1 и Р3 — и от областных показателей по частоте выявления ТТГ в концентрациях ≥ 20 мкМЕ/мл, т. е. по частоте ретестов, и ≥ 50 мкМЕ/мл; в регионе Р3 установлена также достоверно более высокая частота выявления ТТГ в концентрациях ≥ 100 мкМЕ/мл. Полученные результаты с учетом данных табл. 2 и известной зависимости между уровнем первичного повышения концентрации ТТГ и риском развития ВГ или транзиторного гипотиреоза [2, 9, 16] позволили предположить, что частота выявления у новорожденных как транзиторной гипотиреоза щитовидной железы, так и ВГ должна быть максимальной в регионе Р3.

Важно отметить, что по ключевому показателю массового скрининга — частоте ретестов — регион

Таблица 2

Структура первично-повышенных результатов массового скрининга новорожденных Московской области на ВГ за период 1990—1991, 1995—1998 гг.

Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	Оцениваемый показатель	Р1	Р2	Р3	Всего по области
20,0—49,9	<i>n</i>	1944	2042	1897	5883
	$M \pm SD$	$28,11 \pm 6,66$	$28,58 \pm 6,82$	$28,84 \pm 6,92$	$28,51 \pm 6,81$
	<i>f, %</i>	94,51	94,28	94,14	94,31
50,0—99,9	<i>n</i>	83	107	98	288
	$M \pm SD$	$62,39 \pm 12,78$	$62,20 \pm 12,04$	$60,59 \pm 10,20$	$61,71 \pm 11,70$
	<i>f, %</i>	4,04	4,94	4,86	4,62
> 100	<i>n</i>	30	17	20	67
	$M \pm SD$	$193,69 \pm 91,50$	$207,47 \pm 97,13$	$198,46 \pm 118,05$	$198,61 \pm 101,65$
	<i>f, %</i>	1,46	0,78	0,99	1,07
Всего с уровнем ≥ 20	<i>n</i>	2057	2166	2015	6238
	$M \pm SD$	$31,91 \pm 24,56$	$31,64 \pm 20,56$	$32,07 \pm 22,64$	$31,87 \pm 22,61$
	<i>f, %</i>	100	100	100	100

Примечание. *n* — число новорожденных с данным уровнем ТТГ без учета детей, обследованных в Российском центре неонатального скрининга; *f* — частота выявления ТТГ в указанной концентрации.

Таблица 3

Частота выявления у новорожденных выделенных регионов Московской области "критических" концентраций ТТГ (в %)

Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	Р1	Р2	Р3	Всего по области
> 5	$22,29 \pm 11,02$	$36,37 \pm 11,02^a$	$50,22 \pm 8,04^{a,6}$	$30,20 \pm 14,65^{a,6}$
≥ 20	$1,51 \pm 0,42$	$2,99 \pm 0,36^a$	$5,27 \pm 0,90^{a,6}$	$2,48 \pm 1,37^a$
≥ 50	$0,08 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,07^a$	$0,31 \pm 0,07^{a,6}$	$0,14 \pm 0,10^{a,6}$
≥ 100	$0,007 \pm 0,015$	$0,013 \pm 0,023$	$0,066 \pm 0,037^{a,6}$	$0,017 \pm 0,029^a$

Примечание. ^{a,6,в} — достоверность различий ($p < 0,05$) с Р1 (а), Р2 (б), Р3 (в).

P3 в 3,5 раза превосходил регион P1, в 1,8 раза — регион P2 и более чем в 2 раза — областной показатель. Как показано на рис. 3, указанные соотношения сохранялись в течение всего периода наблюдений (1990, 1991, 1995—1998 гг.), причем в 1995 г. отмечено достоверное повышение частоты ретестов, особенно в регионах P3 и P2. Следует отметить, что ранее другие авторы [9] приводили данные о повышении в 1994 г. частоты ретестов в загрязненных радионуклидами районах Орловской области, расположенной к юго-западу от Москвы.

Всего на 4-летний период скрининга (1995—1998 гг.) из 182 284 новорожденных, проживающих в Московской области, было выявлено 4506 (2,47%) детей с повышенной концентрацией ТТГ, которые были вызваны на повторное обследование (ретест) для уточнения диагноза. Из этого числа удалось повторно обследовать 4047 (89,81%) новорожденных, среди которых первичная гипертиротропинемия была подтверждена у 121 (2,99%) ребенка. В соответствии с принятыми подходами к оценке результатов неонатального скрининга [16] эти дети были отнесены к группе риска по развитию ВГ, тогда как у подавляющего большинства новорожденных с гипертиротропинемией (97,01%) значения ТТГ нормализовались ко времени повторного обследования.

Из 121 ребенка с подтвержденными ретестами 29 новорожденным был поставлен диагноз ВГ и назначена заместительная терапия L-тироксином под контролем уровня тиреоидных гормонов; у большинства из этих детей (у 24 из 29) концентрация ТТГ в ретесте превышала 60 мкМЕ/мл крови. У остальных 92 детей уровень ТТГ нормализовался либо без специального лечения (86 детей), либо после короткого курса терапии L-тироксином (6 детей), т. е. имело место транзиторное повышение уровня ТТГ.

Из 459 новорожденных, не прошедших повторного обследования, 192 выбыли из Московского региона, 1 ребенок умер, 1 ребенок в дальнейшем обследовался в Москве, родители остальных отказались от обследования. Всех этих детей, составивших 10,19% от общего числа вызванных на ретест, не учитывали при расчете показателя частоты ВГ в Московской области (табл. 4), что, безусловно, могло снизить его значения по сравнению с известными данными о среднестатистической частоте ВГ в мире. Вместе с тем, согласно данным литературы и собственным экспериментальным результатам (в данном сообщении не приводятся), вероятность подтверждения в ретесте результатов первичного скрининга могла быть высокой лишь у 7 из них с уровнем ТТГ ≥ 50 мкМЕ/мл: у 3 новорожденных с вероятностью подтверждения 5—10% (концентрация ТТГ 79,90, 81,73 и 92,07 мкМЕ/мл соответст-

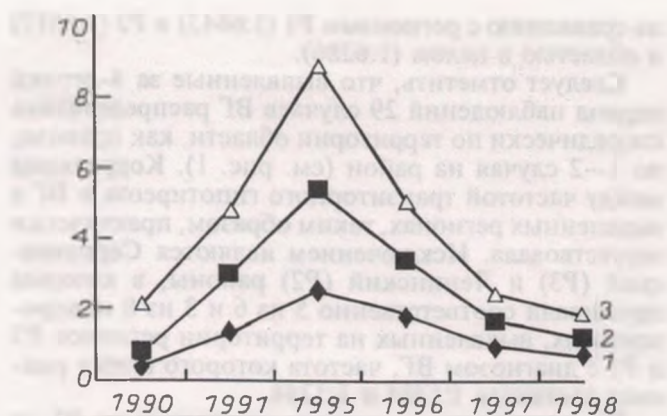


Рис. 3. Частота выявления гипертиротропинемии (частота ретестов) у новорожденных выделенных регионов Московской области в динамике за 1990—1991 и 1995—1998 гг.

1 — P1; 2 — P2; 3 — P3.

По оси ординат — частота ретестов (в %); по оси абсцисс — годы наблюдений. а, б, в — достоверность ($p < 0,05$) данных по отношению к P1 (а), P2 (б) и P3 (в).

Регион	1990	1991	1995
P1	0,35 ± 0,34	1,45 ± 1,25	2,62 ± 0,88
P2	0,99 ± 1,01 ^a	2,92 ± 1,31 ^a	5,42 ± 1,21 ^a
P3	1,82 ± 1,74 ^a	5,25 ± 3,38 ^{a, б}	10,16 ± 2,33 ^{a, б}
Итого	0,75 ± 0,99 ^a	2,43 ± 2,09 ^{a, б}	4,51 ± 2,84 ^{a, б}
Регион	1996	1997	1998
P1	1,94 ± 0,85	0,87 ± 0,41	0,66 ± 0,35
P2	3,53 ± 0,56 ^a	1,85 ± 0,52 ^a	1,27 ± 0,71 ^a
P3	5,57 ± 1,03 ^{a, б}	2,74 ± 0,37 ^{a, б}	2,14 ± 0,83 ^{a, б}
Итого	2,93 ± 1,49 ^{a, б}	1,43 ± 0,81 ^{a, б}	1,05 ± 0,75 ^{a, б}

венно) и у 4 детей с вероятностью подтверждения 55—90% — концентрация ТТГ 114,50 мкМЕ/мл (умер), 126,40 и 133,50 мкМЕ/мл (оба выбыли в неизвестном направлении), 272,30 мкМЕ/мл (передан для обследования в Москву) соответственно.

Показатели частоты гипотиреоза у новорожденных Московской области приведены в табл. 4.

Как и следовало ожидать, частота выявления новорожденных с гипертиротропинемией была наиболее высокой в регионе P3 (1:19,5), наиболее низкой — в регионе P1 (1:67,8), в регионе P2 — близка к среднему показателю по Московской области (1:40,5). Аналогичное распределение наблюдалось и для показателя частоты транзиторного гипотиреоза: 1:982 в регионе P3 по сравнению с 1:3019 в регионе P1, 1:1738 в регионе P2 и 1:1981 в целом в области. В регионе P3 отмечены также наиболее высокие показатели частоты ВГ (1:4583)

Таблица 4

Частота гипотиреоза у новорожденных Московской области по данным массового скрининга на ВГ за период 1995—1998 гг. ($n = 182\ 284$)

Показатель	P1	P2	P3	Всего по области
Всего с гипертиротропинемией*	1:67,8 (1513)	1:32,9 (1584)	1:19,50 (1409)	1:40,5 (4506)
Транзиторный гипотиреоз	1:3019 (34)	1:1738 (30)	1:982 (28)	1:1981 (92)
ВГ	1:6843 (15)	1:6517 (8)	1:4583 (6)	1:6286 (29)

Примечание. В скобках — число новорожденных с указанной формой гипотиреоза. Звездочка — частота ретестов.

по сравнению с регионами P1 (1:6843) и P2 (1:6517) и областью в целом (1:6286).

Следует отметить, что выявленные за 4-летний период наблюдений 29 случаев ВГ распределялись спорадически по территории области, как правило, по 1—2 случая на район (см. рис. 1). Корреляция между частотой транзиторного гипотиреоза и ВГ в выделенных регионах, таким образом, практически отсутствовала. Исключением являются Серпуховской (P3) и Ленинский (P2) районы, в которых проживали соответственно 5 из 6 и 3 из 8 новорожденных, выявленных на территории регионов P3 и P2 с диагнозом ВГ, частота которого в этих районах составила 1:1484 и 1:1244.

По результатам массового скрининга на ВГ за 1995—1998 гг. на территории Московской области было выделено 3 региона с низким, средним и высоким показателем относительной частоты ретестов, характеризующим вклад каждого из 53 исследованных районов в рождаемость и число ретестов в целом по области. Районы региона P1 с низкими значениями этого показателя располагались на севере и западе, районы регионов P2 и P3 со средними и высокими значениями показателя — преимущественно на юге, юго-востоке и востоке области.

Выделенные регионы достоверно различались по величине средней концентрации ТТГ в популяции, а также по частоте выявления критических концентраций гормона (> 5 , ≥ 20 , ≥ 50 и ≥ 100 мкМЕ/мл). Максимальные значения этих показателей отмечались в регионе P3, минимальные — в регионе P1; показатели региона P2 практически совпадали со среднеобластными.

На основе показателя частоты выявления ТТГ в концентрации > 5 мкМЕ/мл эпидемиологическая ситуация по дефициту йода была оценена как соответствующая среднетяжелой в регионах P1 и P2 и в Московской области в целом и тяжелой — в регионе P3. Эти результаты согласуются с данными других авторов о среднетяжелой ситуации по дефициту йода в Московской области, в частности в Павлово-Посадском районе [8, 13]. Вместе с тем очевидно, что для подтверждения эпидемиологических показателей массового скрининга необходима более полная оценка уровня йодной обеспеченности территории области с использованием независимых эпидемиологических критериев (распространенность зоба в популяции, концентрация йода в моче) [8].

По показателю частоты выявления в популяции гипертиротропинемии (ТТГ ≥ 20 мкМЕ/мл) с учетом известной зависимости между уровнем первичного повышения концентрации ТТГ и риском развития ВГ или транзиторного гипотиреоза [2, 9, 16] можно было предположить, что исследованные регионы должны располагаться следующим образом по частоте выявления у новорожденных как транзиторной гипофункции щитовидной железы, так и ВГ: P3 $>$ P2 $>$ P1.

Действительно, по результатам 2-го этапа скрининга, в регионе P3 были установлены наиболее высокие показатели частоты транзиторного повышения уровня ТТГ и случаев выявления ВГ. Важно отметить, что наибольшее число новорожденных с диагнозом ВГ было выявлено в Серпуховском (P3) и Ленинском (P2) районах, в которых частота ВГ (5:7420 и 3:3732 соответственно) существенно превысила значения этого показателя для других ис-

следованных районов Московской области. В целом выявленные за 4-летний период наблюдений 29 случаев ВГ распределялись спорадически по территории области, как правило, по 1—2 случая на район, со средней частотой 1:6286.

Таким образом, наибольшие различия между выделенными регионами наблюдались по частоте выявления у новорожденных транзиторной гипофункции щитовидной железы, которая в регионе P3 сопровождалась также повышенной частотой ВГ.

Среди факторов, определяющих транзиторное повышение уровня ТТГ у новорожденных [16], наиболее существенным в контексте данного исследования представляется возможное влияние на репродуктивную функцию беременных женщин экологических факторов, таких как природный дефицит йода, а также антропогенные воздействия физической (радиация), химической (диоксины, тяжелые металлы), биологической (внутриутробная вирусно-бактериальная инфекция) или социальной природы [1, 3—5].

Наиболее очевидной причиной может являться природный дефицит йода, служащего субстратом для синтеза и секреции тиреоидных гормонов [4, 26]. Полученные нами экспериментальные результаты и данные других исследователей подтверждают наличие йодного дефицита в Московской области и различия в йодном обеспечении выделенных регионов.

Вместе с тем имеются данные о том, что при сочетании воздействию нескольких экологических факторов, включающих в себя, помимо дефицита йода, радиационное загрязнение биосферы [9] или дисбаланс микроэлементов в окружающей среде [12], нарушения тиреоидной функции в гораздо большей степени коррелируют с наличием и степенью выраженности дополнительных экологических воздействий, чем с тяжестью йодной недостаточности.

В связи с этим мы проанализировали данные литературы об экологической ситуации в выделенных регионах по уровню техногенного загрязнения и по наличию маркеров экзозависимой патологии, в качестве которых обычно рассматриваются повышенная частота аборт, мертворождений, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности с преобладанием в структуре причин врожденных пороков развития, особенно множественных [1, 6]; важным независимым показателем экологического неблагополучия является частота выявления у детей аллергических болезней и заболеваний бронхолегочной системы [1], отклонения в составе крови [11].

Установлено, что регионы со средним (P2) и особенно высоким (P3) показателем частоты транзиторного гипотиреоза являются зонами экологического неблагополучия в отличие от "чистых" районов региона P1.

В Серпухове (P3) отмечен высокий уровень загрязнения окружающей среды полихлорированными бифенилами, которыми до 1988 г. заполняли трансформаторы [15]. Хотя в последние годы экологическая ситуация в городе улучшается, тем не менее отмечен рост заболеваемости детей [14] на фоне сниженного репродуктивного здоровья населения [15].

Зеленоград, расположенный на территории Солнечногорского района (Р3), характеризуется повышенным уровнем заболеваемости, особенно среди детей [21]. Патогенетический спектр заболеваний определяется присутствием в питьевой воде из артезианских источников в сверхнормативных количествах лития, стронция, фтора, бария, бора и железа, первые 5 из которых относятся ко 2-му классу опасности (высокоопасные вещества).

Клин, Клинский район (Р2) отличаются высоким уровнем антропогенной нагрузки на население. Промышленные выбросы, содержащие 24 токсических, канцерогенных, струмогенных экотоксигенов, кумулируются в атмосфере, почве и водоемах, многократно превышая предельно допустимые концентрации [20]. В структуре заболеваемости новорожденных преобладают врожденные аномалии развития (ВАР), анемия, рахит и гипотрофия; среди дошкольников — нарушения опорно-двигательного аппарата, ухудшение зрения и психоневрологического статуса; среди школьников и подростков — болезни зубов, органов пищеварения, дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, щитовидной железы; отмечается высокий уровень аллергических болезней.

В Подольске (Р3) выше среднеобластного уровня заболеваемость болезнями системы кровообращения (в 4,2 раза), перинатального периода (в 2,9 раза), нервной системы и органов чувств (в 1,8 раза) [18]. Подобная ситуация имеет место в Климовске (Р3), Ленинском (Р2), Мытищенском, Коломенском районах (Р1), испытывающих интенсивную техногенную нагрузку [18].

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о наличии корреляции между частотой транзитных изменений функции гипофизарно-тиреоидной системы новорожденных и степенью экологического неблагополучия в выделенных регионах. Это позволяет рассматривать районы регионов Р2 и особенно Р3 как "загрязненные" в отличие от "чистых" районов региона Р1. По-видимому, экологическая обстановка наиболее неблагоприятна в Серпуховском (Р3) и Ленинском (Р2) районах Московской области, в которых повышенная частота транзитного гипотиреоза сопровождается существенным повышением частоты ВГ до уровня, сопоставимого с показателями зоны Аральского экологического кризиса [12] и загрязненных радионуклидами районов Орловской области [9].

Кроме того, особого внимания заслуживает анализ экологической ситуации в городах Дубна, Жуковский, Королев, Реутов, Фрязино, расположенных на территории "чистых" районов региона Р1, однако по частоте транзитного гипотиреоза соответствующих зонам "сильного" и "среднего" загрязнения. Согласно данным литературы, в этих городах в структуре причин младенческой смертности значителен вклад врожденных пороков развития, в том числе множественных [10].

Последний факт особенно актуален в связи со стремительным накоплением информации о существовании несомненной корреляции между выявлением у новорожденных ВГ или транзитного гипотиреоза и ВАР нетиреоидной природы, прежде всего патологии сердечно-сосудистой системы [22, 30]. Частота ВГ и транзитного повышения уров-

ня ТТГ выше у новорожденных с синдромом Дауна при частоте ВГ 1:141, т. е. в 28 раз чаще, чем в популяции [32, 33]. Описана связь ВГ и транзитного гипотиреоза с врожденным нефротическим синдромом [23], Hydrops fetalis [28], клейдокранияльной дисплазией, влияющей на оксификацию скелета и формирование зубов [24], костным метаболизмом кальция [36], персистирующей массивной гипогликемией [29], повреждением клеточного иммунитета с развитием персистирующей лимфопении [31]. Перечисленные факты позволили некоторым авторам [34, 35] высказать предположение о том, что тератогенные эффекты в процессе органогенеза могут воздействовать одновременно на несколько органов, включая щитовидную железу, обуславливая относительно высокий процент новорожденных с ВГ или транзитным гипотиреозом и ВАР, уровень которых выше, чем в популяции. Высокая частота ВАР, ассоциированных с транзитным гипотиреозом, возможно, свидетельствует о необходимости переоценки диагноза гипотиреоза у новорожденных с повышенным уровнем ТТГ и сопутствующими заболеваниями [30].

Представленные в настоящем сообщении результаты, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о том, что частота выявления у новорожденных случаев транзитной гипофункции щитовидной железы, определяемая показателем частоты ретестов на 1-м этапе неонатального массового скрининга на ВГ, может рассматриваться в качестве наиболее чувствительного и удобного маркера экологической патологии при мониторинге антропогенного воздействия в экологически неблагополучных регионах.

Выводы

1. За 4-летний период (1995—1998 гг.) проведения неонатального скрининга в Московской области выявлено 29 новорожденных с диагнозом ВГ, случаи которого распределялись спорадически по территории области со средней частотой 1:6286.

2. Установлено, что в структуре ретестов более 90% составляли случаи умеренной гипертиротропинемии с уровнем гормона до 50 мкМЕ/мл, что в периоде неонатальной адаптации к внешним условиям чаще всего служит проявлением транзитных изменений функции гипофизарно-тиреоидной системы.

3. По показателю частоты ретестов 53 района Московской области были сгруппированы в 3 региона (Р1—Р3), достоверно различающиеся по показателям функциональной активности щитовидной железы. Частота ретестов была достоверно выше в регионе Р3 по сравнению с регионами Р2 и Р1 ($P_3 > P_2 > P_1$) и коррелировала с частотой выявления случаев транзитного гипотиреоза, уровнем техногенного загрязнения и наличием маркеров экологической патологии.

4. Установлено, что по показателю частоты выявления при скрининге ТТГ в концентрации > 5 мкМЕ/мл ситуация по дефициту йода на территории Московской области может рассматриваться как среднетяжелая. Вместе с тем необходимы более детальные исследования для установления корреляции с другими независимыми эпидемиологическими критериями (частота зоба в популяции, уровень экскреции йода с мочой).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А. // 3 конгресс педиатров России. — М., 1998. — С. 8—10.
2. Василевская И. А., Гузев Г. Г., Байков А. Д. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1993. — № 4. — С. 25—27.
3. Вельтищев Ю. Е. // 3 конгресс педиатров России. — М., 1998. — С. 13—14.
4. Глиноэр Д. // Тиреоид Россия: Пер. с англ. — М., 1997. — С. 19—26.
5. Демин В. Д., Ключников С. О. // 3 конгресс педиатров России. — М., 1998. — С. 13—14.
6. Здоровье коренного населения Ямала / Галыгин В. Ф., Дранишников А. К., Колтун В. З. и др. — Новосибирск, 1998.
7. Зелинская И. Д., Новиков П. В. // Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней: Тез. докл. рос. науч.-практ. конф. — Москва, 12—13 ноября 1997. — М., 1997.
8. Йод-дефицитные заболевания (эпидемиология, диагностика, профилактика, лечение): Пособие для врачей / Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю., Шишкина А. А. — М., 1998.
9. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Федотов В. П., Белослудцева Т. М. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 5. — С. 8—12.
10. Комплексная программа профилактики врожденных пороков развития (ВПР) в Московской области / Жученко Л. А., Захарова Н. И., Тамазян Г. В., Гридчик А. Л. — М., 1999.
11. Лория С. С., Румянцев А. Г., Токарев Ю. Н. // 3 конгресс педиатров России. — М., 1998. — С. 39—40.
12. Мамбеткаримов Г. А. Функциональное состояние щитовидной железы у новорожденных в зоне Аральского экологического кризиса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
13. Назаров А. Н., Майорова Н. М., Свириденко Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1994. — № 4. — С. 11—13.
14. Петров В. Н., Цыбин А. А., Петрова Т. М., Федорова И. В. // 3 конгресс педиатров России. — М., 1998. — С. 127—128.
15. Ревич Б. А. // 3 конгресс педиатров России. — М., 1998.
16. Скрининг программа ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей: Метод. рекомендации. Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Алексеева Р. М., Байков А. Д. — М., 1996.
17. Суплотова Л. А., Губина В. В., Карнаухова Ю. Б. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 19—21.
18. Тамазян Г. В., Катунцева Н. А. // 3 конгресс педиатров России. — М., 1998. — С. 145—146.
19. Таранушенко Т. Е., Костюк А. К., Лейман Т. В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 2. — С. 19—21.
20. Урсова Н. И., Римарчук Г. В., Белозерцева В. С., Иванюшенко Т. П. // 3 конгресс педиатров России. — М., 1998. — С. 154.
21. Фитин А. Ф., Цветков В. Г., Денисов Л. А. и др. // Там же. — М., 1998. — С. 163.
22. Balestrazzi P., Sorcini M., Grandolo M. E. et al. // Ann. Ist. Super. Sanita. — 1994. — Vol. 30, N 3. — P. 289—293.
23. Chadha V., Alon U. S. // Pediatr. Nephrol. — 1999. — Vol. 13, N 3. — P. 209—211.
24. Chen B. H., Chen L. Y., Jaw T. H., Chao M. C. // Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chin. — 1998. — Vol. 14, N 1. — P. 53—57.
25. Delange F. Iodine Deficiency in Europe (Thyroid International E. Merck Publ. Ser. N 3). — Darmstadt, 1994.
26. Delange F. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 1185—1192.
27. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Through Salt Iodization. N 6. WHO/NUT. — Geneva, 1994.
28. Kessel I., Makhoul I. R., Sujov P. // Pediatrics. — 1999. — Vol. 103, N 1. — P. E9.
29. Kurtoglu S., Tutus A., Aydin K. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 11, N 2. — P. 277—279.
30. Oakley G. A., Muir T., Ray M. et al. // J. Pediatr. — 1998. — Vol. 132, N 4. — P. 726—730.
31. Pillay K. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 11, N 6. — P. 757—761.
32. Postellon D. C., Adallah A. // Compr. Ther. — 1986. — Vol. 12, N 1. — P. 67—71.
33. Rooney S., Walsh E. // Irish J. Med. Sci. — 1997. — Vol. 166, N 2. — P. 80—82.
34. Siebner R., Merlob P., Kaiserman I., Sack J. // Am. J. Med. Genet. — 1992. — Vol. 44, N 1. — P. 57—60.
35. Stoll C., Dott B., Alembik Y., Koehl C. // Ann. Genet. — 1999. — Vol. 42, N 1. — P. 17—20.
36. Verrotti A., Greco R., Altobelli E. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 11, N 6. — P. 699—705.

Поступила 20.03.00

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-074

Р. С. Тишенина, Т. А. Филоненко, А. В. Древаль, Т. С. Камынина

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И α -ТОКОФЕРОЛ У БОЛЬНЫХ ДИФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Изучено содержание ацилгидропероксидов липидов, малонового диальдегида (МДА) и α -токоферола в плазме и эритроцитах у 45 больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) до лечения, после проведения тиреостатической терапии и у 26 из них через 3—6 мес после субтотальной резекции щитовидной железы в состоянии эутиреоза.

Установлена активация начального звена перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах и в плазме крови при гипертиреозе, тогда как накопление токсического продукта ПОЛ—МДА — только в плазме.

Снижение содержания одного из мощных антиоксидантов — α -токоферола в эритроцитах установлено на всех этапах обследования, а в плазме — только у больных до лечения.

Вычисление индекса Хорвитта и индексов сопряженности ПОЛ и антиоксидантной защиты (потребности, обеспеченности, недостаточности в α -токофероле) в плазме и эритроцитах показало снижение тканевой обеспеченности организма больных ДТЗ витамином Е, что позволяет рекомендовать назначение антиоксидантов в комплексном лечении ДТЗ.

Plasma and erythrocyte concentrations of lipid acyl hydroperoxides, malonic dialdehyde (MDA), and α -tocopherol were measured in 45 patients with diffuse toxic goiter (DTG) before and after thyrostatic therapy and in 26 of these patients 3—6 months after subtotal resection of the thyroid in a state of euthyrosis. The initial link in lipid peroxidation (LPO) was activated in erythrocytes and plasma in hyperthyrosis, while toxic LPO product MDA accumulated only in the plasma. The level of one of potent antioxidants α -tocopherol was decreased at all stages of examination in erythrocytes, while in the plasma it was decreased only before therapy. Estimation of the Horvitt index and LPO-antioxidant defense conjugation index (α -tocopherol requirement, content, or insufficiency) in the plasma and erythrocytes showed decreased content of vitamin E in tissues of patients with DTG, which recommends antioxidant therapy to DTG patients.