

**SPECTRUM MULTIPLE MALFORMATIONS OF
MONITORING AMONG NEONATES OF THE KRASNODAR
TERRITORY**

*Data of monitoring of spectrum multiple malformations
among children in the Krasnodar territory for 1991–2005*

*years are presented. For the specified period the frequency
of multiple malformations was 3,24 in 1000 newborns.
Inclusion of hereditary components in this congenital pa-
thology was shown. 70 autosomal dominant (AD), 51
autosomal recessive (AR) and 9 X-linked disorders were
detected during the study.*

Key words: monitoring, multiple malformations.

**Е. О. ШУМЛИВАЯ, В. И. ГОЛУБЦОВ, И. М. БЫКОВ, Н. Г. СОБОЛЕВА,
С. А. МАТУЛЕВИЧ, Л. Р. ГУСАРУК**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА НОВОРОЖДЕННЫХ
НА ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ
И РЕСПУБЛИКЕ АДЫГЕЯ**

Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского,

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний в педиатрической эндокринологии. Поздняя диагностика и несвоевременная терапия ВГ приводят к задержке роста, психического развития и, как следствие, умственной отсталости у детей. Скрининг новорожденных позволяет диагностировать гипотиреоз и начать лечение в первые недели жизни, что значительно улучшает прогноз заболевания и снижает количество инвалидов с детства [1, 5].

По данным популяционных исследований, проведенных в 2002 г., в странах, где проводится скрининг, ежегодно проходит обследование около 24 миллионов новорожденных [7]. С экономической точки зрения обществу в 4 раза дешевле обходится массовый скрининг, чем лечение детей, ставших инвалидами из-за запоздалой диагностики [3].

Скрининг новорожденных на ВГ в Российской Федерации начал внедряться с 1990 г. [2], а с 1993 г. проводится массовый скрининг новорожденных в рамках президентской программы «Дети России» [4].

За период 1997–2003 гг. в РФ было обследовано более 7 миллионов 775 тысяч новорожденных и выявлено 2174 ребенка с ВГ (частота 1:3576 новорожденных) [6].

В настоящее время в ходе разработки экономических проблем здравоохранения большое внимание уделяется оценке не только медицинских и социальных аспектов, но и экономической эффективности различных программ. Для оценки эффективности массового скрининга на ВГ периодически проводится контроль за тем, какое время тратится, начиная от сбора образцов и кончая выявлением больного, началом его лечения и эффективной реабилитации [8].

Материалы и методы

В рамках Федеральной программы массового скрининга в Краснодарском крае (КК) и Республике Адыгея (РА) на базе уже существовавшего скрининга на фенилкетонурию был внедрен скрининг новорожденных на ВГ.

Обследованный контингент представлял собой группу новорожденных (583 274 человека), родившихся с 01.01.95 г. по 31.12.05 г. в 52 родовспомогательных учреждениях КК и 8 родовспомогательных учреждениях РА.

У всех новорожденных на 4–5-й день жизни (у недоношенных на 7–14-й день) бралась кровь (из пятки), в виде капли наносилась на специальную пористую фильтровальную бумагу марки «Schleicher & Schuell 2992». Содержание ТТГ определяли в сухих пятнах крови с помощью наборов «DELFA Neonatal hTSH» финской фирмы «Wallac» методом иммунофлюоресцентного анализа с временным разрешением люминесценции.

Общепринятый порог уровня ТТГ – 20 мЕ/л в цельной крови (что эквивалентно 40 мЕ/л в сыворотке при уровне гематокрита 50%). Эта концентрация была рекомендуемой для новорожденных 3–5 дней жизни. На втором этапе скрининга оценивали концентрацию ТТГ в повторно взятом образце крови. В соответствии с рекомендациями Минздрава РФ [5] при уровне гормона менее 5 мЕ/л ретест считали неподтвержденным. При уровне ТТГ более 5 мЕ/л новорожденных относили к группе риска по заболеванию ВГ и направляли к детскому эндокринологу для решения вопроса о назначении лечения.

Для оценки эффективности лечения в специально разработанные анкеты были внесены сведения о больных с ВГ, находившихся на диспансерном наблюдении в ЛПУ края и РА. Оценивались результаты лабораторного контроля (уровень ТТГ, T_4) на фоне гормональной терапии, показатели физического, психомоторного развития, результаты ультразвукового исследования ЩЖ и рентгенографии кистей, а также учитывались заключения специалистов (детский эндокринолог, невролог, педиатр, психолог), курирующих больных детей. Индекс интеллектуального развития (IQ) оценивался рисуночным тестом «Нарисуй человека» по методике Гудина-Харриса при контрольном обследовании детей с ВГ в МГК. Согласно методике при показателях $IQ < 70$ баллов регистрировалось отставание в умственном развитии.

**Частота ВГ в Краснодарском крае до внедрения скрининга
на ВГ (1987–1993 гг.) и в период его проведения (1994–2004 гг.)**

Годы наблюдений	Частота ВГ	Годы наблюдений	Частота ВГ
1987	1: 11 561	1994	1: 4821
1988	1: 19 064	1995	1: 6208
1989	1: 7126	1996	1: 3925
1990	1: 17 524	1997	1: 3946
1991	1: 7482	1998	1: 4445
1992	1: 9347	1999	1: 3295
1993	1: 7309	2000	1: 3507
		2001	1: 5353
		2002	1: 5104
		2003	1: 3811
		2004	1: 3811
		2005	1: 3966
1987–1993	1: 9958	1994–2005	1: 4151

Результаты и их обсуждение

За период проведения скрининга (01.01.95 – 31.12.05) в Краснодарском крае и Республике Адыгея родилось 583 274 новорожденных, обследовано 577 787 (охват скринингом 99%). У 5646 новорожденных (0,98% от числа обследованных) результаты скрининга превысили пороговый уровень. Эти дети составили группу риска по ВГ и были вызваны на повторное обследование (ретест). Результаты ретеста подтвердили диагноз ВГ у 137 новорожденных (ТТГ-2>5 мЕ/л).

Таким образом, по результатам скрининга частота ВГ в Краснодарском крае за период 1995–2005 гг. составила 1 случай на 4092 новорожденных, в Республике Адыгея – 1: 6553.

Организация скрининга строилась на взаимодействии лаборатории неонатального скрининга Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации (МГК) и лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) края и РА с соблюдением систематической взаимоотчетности. При сверке сведений родильных домов с данными МГК выявлялись дети, не прошедшие скрининг, и устанавливались причины их необследования. Информация о качестве проведения скрининга (уровень охвата, регулярность доставки проб, сроки постановки диагноза) ежемесячно передавалась главным врачам ЦРБ/ЦГБ территорий, ежеквартально – в департамент здравоохранения края и в министерство здравоохранения РА.

В ходе работы была разработана и внедрена компьютерная программа «Неонатальный скрининг», позволявшая автоматизировать регистрацию поступивших бланков с кровью, данных о родившихся и обследованных детях, автоматически создавать отчеты о

качестве проведения скрининга в отдельных территориях и в целом в крае и Республике Адыгея. В результате использования данной программы уровень охвата скринингом ежегодно повышался (в среднем на 0,1%), сократились сроки передачи автоматизированной информации по e-mail.

Однако, несмотря на проведенные организационные мероприятия, за период 1999–2005 гг. не прошли обследование 2235 новорожденных (0,64% от числа родившихся). Анализ причин необследования новорожденных позволил определить основные из них: потеря образцов крови на пути передачи их из родильного дома в МГК (34,5% от числа необследованных) и ранняя выписка новорожденных из родильных домов в участковую поликлинику (45,1% от числа необследованных).

Объективная оценка причин снижения охвата скринингом позволила провести мероприятия по их устранению (приказы департамента здравоохранения и методические рекомендации по организации и улучшению качества скрининга на ВГ; ежегодные служебные письма по итогам проведения скрининга; тематические семинары).

Проведенные мероприятия позволили добиться стабильно высокого процента обследования новорожденных на ВГ – 99,5–99,7% в 2003–2005 гг.

Таким образом, скрининг на ВГ обеспечил максимальный уровень обследования новорожденных (охват 99%), что позволило провести объективную оценку частоты заболевания в обследованной популяции. Сравнительные данные о частоте ВГ доскринингового периода (1987–1993 гг.) и в период его проведения (1994–2005 гг.) представлены в таблице 1.

По данным таблицы 1, до внедрения скрининга

Таблица 2

Возраст начала лечения больных ВГ

Территория		Краснодарский край				Республика Адыгея	
Число больных		n=66		n=137		n=7	
Годы наблюдений		1983–1993 гг.		1994–2005 гг.		1994–2005 гг.	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст новорожденных (дни жизни)	7–14	2	3,0	4	3,2	0	0
	15–30	1	1,5	28	22,4	1	14,3
	31–60	2	3,0	61	48,8	6	85,7
	61–90	5	7,6	16	12,8	0	0
	91–120	7	10,6	5	4,0	0	0
	121–150	7	10,6	6	4,8	0	0
	151–180	2	3,0	0	0	0	0
	181–360	13	19,7	5	4,0	0	0
	> 360	27	41	0	0	0	0

Таблица 3

Результаты обследования детей с ВГ, выявленных при скрининге (1994–2004)

Число обследованных детей	Заключения специалистов	Число детей	Доля от числа обследов.
абс.		абс.	%
Психоневрологический статус [n = 76]	Грубая задержка психомоторного развития	2	2,63
	Задержка психомоторного развития	16	21,05
	Задержка моторного развития	9	11,84
	Задержка речевого развития	10	13,16
	Здоров	39	51,32
Костный возраст [n = 70]	Задержка костного возраста	24	34,29
	Соответствует возрасту	44	62,86
	Остеопороз	2	2,85
Ультразвуковое обследование ЩЖ [n = 72]	Аплазия/дисплазия	11	15,27
	Гипоплазия	49	68,17
	Диффузная гиперплазия	2	2,78
	Норма	10	13,78

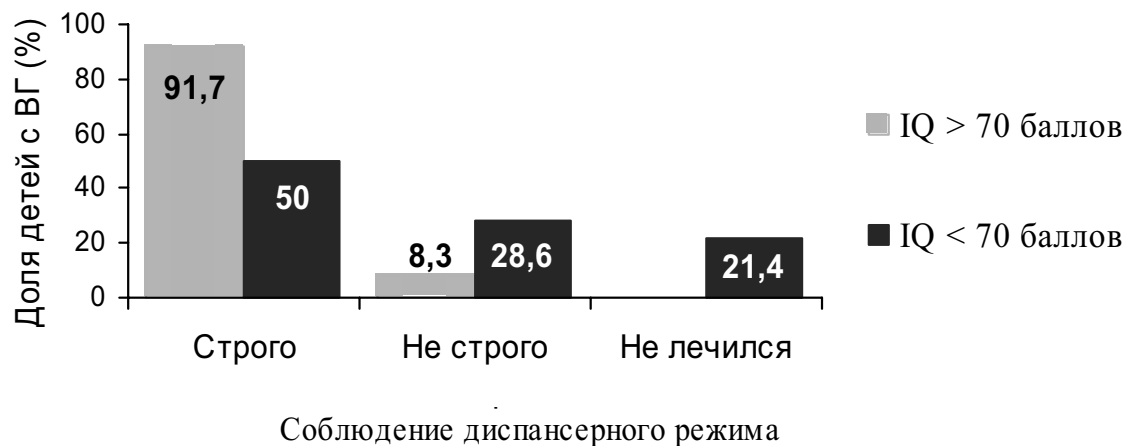
(1987–1993 гг.) частота ВГ в среднем составляла 1:9958 новорожденных. При этом в отдельные годы наблюдений отмечались значительные отличия в уровне ВГ: от 1:19 064 в 1988 г. до 1:7126 в 1989 году.

Частота ВГ в период скрининга (1994–2005 гг.) в среднем составила 1:4151 новорожденного, при этом уровень частотного распределения ВГ не имел резких колебаний: от 1: 6208 в 1995 г. до 1: 3295 в 1999 году.

Сроки постановки диагноза у больных ВГ, выявленных по клиническим признакам заболевания (доскрининговый период) и по результатам гормонального

обследования новорожденных (период скрининга), представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, до внедрения скрининга (1987–1993 гг.) сроки начала терапии в большинстве случаев (61%) превышали первые 6 месяцев жизни, при этом 27 детей (41%) начинали лечение в возрасте старше одного года жизни. В период скрининга большинство детей (74,4% в Краснодарском крае и 85,7% в Республике Адыгея) начинали лечение в возрасте до 2 месяцев жизни. В 21,6% случаев лечение было начато в возрасте от 3 до 6 месяцев жизни, в 4% – позже 180-го дня жизни.



Показатели IQ в группах детей с ВГ, отличающихся по соблюдению терапевтического режима

Таким образом, проведение скрининга на ВГ обеспечило полноту выявляемости больных (частота ВГ возросла более чем в два раза в период скрининга в сравнении с доскрининговым периодом) и сократило сроки постановки диагноза от 6–12 месяцев до 1–2 месяцев жизни. Однако, несмотря на позитивные сдвиги, средний срок старта терапии не соответствует международным рекомендациям (Европейское общество педиатров-эндокринологов – ESPE, 2000 г.), согласно которым оптимальными сроками начала лечения при ВГ являются первые 2 недели жизни ребенка.

Известно, что своевременная диагностика ВГ и эффективное гормональное лечение обеспечивают нормальный рост и развитие (физическое и интеллектуальное) больных детей.

Для оценки эффективности реабилитации детей с ВГ в территории края был сделан запрос о результатах диспансерного наблюдения (оценка психоневрологического статуса, данных R-графии кистей рук, ультразвукового обследования ЩЖ) больных, выявленных при скрининге (табл. 3). Возраст детей с ВГ на момент обследования составлял 1,5 года – 11,6 года жизни.

Как видно из таблицы 3, этиология ВГ в 83,44% случаев была связана с дисгенезией ЩЖ (68,17% – гипоплазией, 15,27% – аплазией/дисплазией), в 13,78% случаев определены нормальные размеры ЩЖ, в 2,78% – гиперплазия ЩЖ (зоб).

Результаты рентгенологического обследования у большинства детей с ВГ (62,86%) определили соответствие костного возраста паспортному, однако в 38,9% случаев были выявлены отклонения (33,3% – задержка костного возраста, 5,6% – костный возраст превышал физиологический).

Результаты психоневрологического обследования больных в 51,3% случаев определили норму, однако в 48,7% случаев были выявлены отклонения (23,7% – задержка психомоторного развития, 11–13% – задержка моторного или речевого развития).

Таким образом, по заключениям специалистов (педиатры, эндокринологи, неврологи), можно сделать вывод об эффективном лечении и значительном улучшении в состоянии здоровья более чем у половины обследованных. Однако в 48,7% случаев дети с ВГ имели нарушения психоневрологического статуса и в 38,9% – нарушения развития костной системы. Практически ни в одном из заключений специалистов, курирующих больных детей, не оценивался уровень интеллектуального развития [IQ].

Для выяснения причин нарушения развития дети с

ВГ, выявленные при скрининге, были приглашены в МГК для получения подробной информации о результатах лечения и диспансерного наблюдения. Уровень IQ прибывших в МГК детей оценивался рисуночным тестом «Нарисуй человека» по методике Гудинаф-Харриса.

Гипотеза, лежащая в основе теста, выражает эмпирически наблюдаемую зависимость между особенностями детского рисунка и общим умственным развитием ребенка. Данная методика широко используется в качестве компонента комплексного обследования ребенка, особенно при задержке речевого развития. Однако рисуночный тест может выступать как часть обследования, предпочтительно начальная, для получения первого представления об уровне развития ребенка.

Средний возраст обследованных (n=26) составил $6,91 \pm 2,64$ года жизни (2,6–11,5), при этом 12 детей (46,15% от числа обследованных) достигли школьного возраста (7,5–11,5 года). Результаты психологического тестирования показали, что средний уровень IQ у детей с ВГ находился на уровне нижней границы нормы – $76,4 \pm 35,9$, а медиана данного показателя была ниже пороговой величины – 67,5 балла. Число детей с нормальным интеллектом ($IQ \geq 70$ баллов) и сниженным ($IQ < 70$ баллов) было равно 50%. Для выяснения причин снижения интеллектуального развития детей с ВГ, выявленных при скрининге, был проанализирован режим диспансерного наблюдения больных.

По результатам диспансерного наблюдения дети с ВГ были разделены на 3 группы: 1) строго соблюдавшие терапевтический режим (систематическое лечение, лабораторный контроль уровня ТТГ, T_4), 2) не строго (отсутствие лабораторного контроля, длительные перерывы в лечении) и 3) не лечился (рисунок).

Как видно на рисунке, большинство детей (91,7%) с $IQ > 70$ баллов получали систематическое лечение, проводили регулярный контроль уровня ТТГ, T_4 и начинали лечение с первого месяца жизни. В 8,3% случаев у детей с нормальным интеллектом ($IQ > 70$ баллов) отмечены нарушения терапевтического режима – перерывы в лечении (недлительные, как правило, однократные), при этом уровень ТТГ при старте терапии не превышал 50 мЕ/л.

50% детей с $IQ < 70$ баллов систематически получали лечение и имели регулярный лабораторный контроль уровня ТТГ, однако начинали лечение в возрасте старше 2 месяцев жизни.

В 28,6% случаев дети с $IQ < 70$ баллов вовремя

начинали лечение (до 1-го месяца жизни), однако имели перерывы в лечении, иногда длительные (от 6 месяцев до 2 лет), часть детей не проходила систематический лабораторный контроль уровня ТТГ, T_4 . В 21,4% случаев дети с $IQ < 70$ баллов вовсе не лечились.

Выводы

- Установлена частота врожденного гипотиреоза у новорожденных в Краснодарском крае (1:4092) и Республике Адыгея (1: 6553).

- Оптимальная организация биохимического скрининга новорожденных, разработанная система взаимодействия ЛПУ и медико-генетической службы определяют эффективность осуществляемого мониторинга (полнота охвата – до 99%, ранние сроки диагностики и начала гормонального лечения – до 1–2 месяцев жизни, выраженная клиническая реабилитация больных ВГ).

- Проведение адекватного гормонального лечения (своевременное начало, системность, периодический биохимический контроль уровня ТТГ) позволяет у 50% больных ВГ обеспечить значительное улучшение психоинтеллектуального развития ($IQ > 70$ баллов).

- Результаты диспансерного наблюдения детей с ВГ определила необходимость более четкого выполнения всех этапов скрининга, направленных на раннюю диагностику ВГ и, соответственно, более раннее начало лечения. Кроме того, целесообразна разработка новых подходов к реабилитации детей с ВГ, направленных на повышение их интеллектуального развития и улучшение адаптации в обществе.

Поступила 12.10.2006

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б. Врожденный гипотиреоз у детей (ранняя диагностика и лечение): Методические рекомендации. М., 1999. С. 4–5, 18.
- Василевская И. А., Гузеев Г. Г., Байков А. Д., Рыкина И. А., Бугрова В. Б. Клинические аспекты скрининг-диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных Москвы // Проблемы эндокринологии. 1993. Т. 39. № 4. С. 25–27.
- Долгов В. В., Шабалова И. П., Гитель Е. П., Шилин Д. Е. Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы. Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2002. С. 18–23.
- Зелинская Д. И., Новиков П. В. Состояние медико-генетической службы Российской Федерации и основные направления ее дальнейшего развития // Мед.-генет. консультирование в

профилактике насл. болезней: Тез. докл. Рос. науч.-практ. конф. Москва, 1997. С. 13–19.

- Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Алексеева Р. М. Методические рекомендации ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей. М., 1996.

- Ходунова А. А., Байков А. Д., Безлепкина О. Б., Петеркова В. А. Скрининг врожденного гипотиреоза в Российской Федерации // Скрининг врожденного гипотиреоза в Российской Федерации. Опыт, проблемы, пути оптимизации. М., 2005. С. 3–11.

- Fisher D. A. Disorders of the thyroid in the new-born and infant, in Sperling M. A., Ed. Pediatric Endocrinology WB Saunders, 2002 (in press).

- Hannon H., Therrell B. Guidelines on the prevention and control of congenital hypothyroidism // WHO/HDP/CON.HYPO/GL/90.4. 1991. P. 3–22.

**E. O. SHUMLIVAYA, V. I. GOLUBTSOV,
I. M. BYKOV, N. G. SOBOLEVA,
S. A. MATULEVICH, L. R. GUSARUK**

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF BIOCHEMICAL SCREENING OF NEWBORNS ON CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN KRASNODAR TERRITORY AND ADYGHE REPUBLIC

Within the framework of Federal program of mass-screening for congenital hypothyroidism (CH) in Krasnodar territory and Adyghe Republic was examined 577 787 newborns was born in 1995–2005 years. Frequency of CH in Krasnodar region was 1:4092, in Adyghe Republic – 1:6553. Organization of mass-screening was based on interaction between the medical genetic department and other medical offices. This interaction allowed to determined the efficiency of mass-screening for CH (was examined 99% of deliver newborns, diagnose CH was established and treatment was began near 1 or 2 month of newborns life, was determined high-grade rehabilitation of patient with CH). Results of regular medical check-up defined the necessity of reduction of diagnosis terms before 1 month of newborns life and creation new approaches for rehabilitation of patients with CH, directed to high intelligent development.