

7-бөлім

Раздел 7

Section 7

Адам және жануарлар
физиологиясы,
биофизикаФизиология человека
и животных,
биофизикаHuman and animal
physiology, biophysics

ӘОЖ 616.441-008.64-053.1

¹А.М. Қалимағамбетов*, ¹А.Д. Сербаетова, ²Г.Б. Султанова,
²А.А. Закирова, ²Г.Т. Мырзабекова¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.²Адам ұрпағын өрбіту қалалық орталығы, Қазақстан, Алматы қ.

*E-mail: Aitkali.Kalimagambetov@kaznu.kz

**Туа біткен гипотиреоз аурудың неонатальды скринингі және
ретроспективті талдау нәтижелері**

Мақалада 2011 жылы Алматы қ. туылған нәрестелерде туа біткен гипотиреоз ауруын анықтауда тиреотропты гормон мөлшерінің иммунофлуориметриялық зерттеулерінің нәтижелері көрсетілген. Зерттеу объектісі ретінде нәрестелердің перифериялық қаны алынды. Скринингтен өткен 35793 нәрестелер ішінде туа біткен гипотиреоз ауруы бар 8 бала анықталды. Нәрестелер қанының құрамындағы тиреотропты гормонның орташа мөлшері едәуір теңселгені байқалды, яғни 33,8-266,6 мкЕд/мл аралығында. Қалыпты мөлшерден (<20 мкЕд/мл) орташа 7,5 есе жоғары сәйкес болып шықты. Ретроспективті талдау нәтижесінде 2004-2012 жылдар аралығында (9 жылда) скринингтен өткен 262771 нәрестелердің ішінде туа біткен гипотиреозбен ауырған 54 бала анықталды. Жыл сайын ауру балалар саны әр түрлі болған, яғни 3-тен 10-ға дейін барған. Алынған мәліметтер бойынша аурудың кездесу жиілігі 1:4700 болды.

Түйін сөздер: қалқанша без гормоны, тиреотропты гормон, туа біткен гипотиреоз, иммунофлуориметриялық тест, неонатальды скрининг.

A.M. Kalimagambetov, A.D. Serbaeva, G.B. Sultanova, A.A. Zakirova, G.T. Myrzabekova
Neonatal screening for congenital hypothyroidism and the results of a retrospective analysis

This paper includes the data on immunofluorometric studies of thyreotropic hormone concentration in newly-born children of Almaty, which were born in 2011. From 35793 newly-born screened 8 have been shown to suffer from innate (congenital) hypothyroidism. According to the results of a retrospective analysis obtained in 2004-2012 congenital hypothyroidism was diagnosed in 54 children. Disease frequency has made up the ration 1:4700.

Keywords: thyroid hormones, thyroid stimulating hormone, congenital hypothyroidism, immunofluorometric test, newborn screening.

А.М. Калимағамбетов, А.Д. Сербаетова, Г.Б. Султанова, А.А. Закирова, Г.Т. Мырзабекова
**Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза и
результаты ретроспективного анализа**

В статье приведены результаты иммунофлуориметрического исследования содержания тиреотропного гормона у новорожденных г. Алматы, родившихся в 2011 г. Из прошедших скрининг 35793 новорожденных у 8 установлен врожденный гипотиреоз. По результатам ретроспективного анализа за 2004-2012 г.г. врожденный гипотиреоз выявлен у 54 детей. Частота данного заболевания составил 1:4700.

Ключевые слова: гормоны щитовидной железы, тиреотропный гормон, врожденный гипотиреоз, иммунофлуориметрический тест, неонатальный скрининг.

Туа біткен гипотиреоз – балаларда кездесетін қалқанша без ауруларының жиі кездесетін түрі. Әдебиеттердегі мәліметтер бойынша аурудың кездесу жиілігі – 1:4000-5000. Қыз балаларда бұл аурудың кездесуі ұл балалармен салыстырғанда 2-2,5 есе артық. Ауру негізінде тиреоидты гормондардың толық немесе жарым-жартылай жетіспеушілігі байқалады. Тиреоидты гормондар (тироксин-Т4, трийодтиронин-Т3) антенатальды және постнатальды кезеңдерде организмнің қалыпты дамуына қажетті. Бұл гормондар барлық зат алмасу процестеріне әсер етеді. Тиреоидты гормондар ішек-қарындағы көмірсулардың резорбциясын белсендетеді, глюконеогенезді қамтамасыз етеді, гликогеннің түзілуін және гликогенолизді реттейді [1, 2, 3].

Тиреоидты гормондар дамыған ұрықтың және нәрестенің 3 жылдығында орталық жүйке жүйесінің дамуына міндетті түрде қажетті, өйткені олардың жетіспеушілігі нәрестенің немесе баланың психикалық дамуын тежейді және неврологиялық бұзылыстарға апарады [3, 4].

Тироксин (Т4) және трийодтиронин (Т3) гормондарының түзілуін және секрециясын реттейтін гормон – тиреотропты гормон (ТТГ). ТТГ (thyrotrophin) – қалқанша безінің қызметін белсендететін гипофиздің алдыңғы бөлігінен гипоталамустың тиреотропин жіберуші гормонының бақылауымен түзіліп бөлінетін гормон. Тиреотропты гормон – 30000 Да молекулалық салмағы бар гликопротеиндік гормон, екі суббірліктерден тұрады: α -суббөлігі және β -суббөлігі. Тиреотропты гормон түзілуінің бұзылуы гормонның гипер- және гипосекрециясына әкелуі мүмкін. Бұл жағдай тиреоидтық гормондардың түзілуінің бұзылуына және туа біткен зобқа әкеледі [2, 3, 4].

Қалқанша безі гормонының молекуласында йод болғандықтан осы элементтің тағамдағы жетіспеушілігі гормонның жетіспеушілігіне алып келеді. Нәрестелерде кездесетін ТТГ-ның жетіспеушілігі салдарынан туатын ақыл-ой кемістігін нәрестелерде ерте анықтаудың маңызы зор, себебі арнайы диетотерапияны кешікпей қолдану нәтижесінде нәрестенің дамуы қалыпты болады [4, 5].

Қазіргі кезде молекулалық-генетикалық зерттеулердің нәтижесінде туа біткен гипотиреоздың пайда болуына қатысты гендердің хромосомаларда орналасу аймақтары анықталған : а) 2 хромосома, локус – 2p25, ген – *TPO*, *TPX* және

локус – 2q12-q14, ген – *PAX8*; б) 3 хромосома, локус – 3q24.2-q24.3, ген – *TG*; в) 14 хромосома, локус – 14q31, ген – *TSHR*; г) 19 хромосома, локус – 19q13.2-p12, ген – *SLC5A5*, *NIS* [6].

Туа біткен гипотиреозға скрининг жасалудың негізгі мақсаты – нәрестелер қанынан ТТГ деңгейінің жоғары болуын анықтау. Осыған байланысты жұмыстың мақсаты – Алматы қаласындағы перзентханаларда туылған нәрестелердегі туа біткен гипотиреоз ауруына иммунофлуориметриялық скрининг жүргізу.

Зерттеу материалдары және әдістері

Зерттеу объектісі ретінде нәрестелердің перифериялық қаны алынады. Қалыпты даму мерзіміне жетіп туылған нәрестеден 3-5 тәуліктен кейін, ал қалыпты даму мерзіміне жетпей туылған нәрестеден 10 тәуліктен кейін өкшесінің тамшы қаны алынып арнайы фильтрлі бланк-тестке тамызылынады және тиреотропты гормонының мөлшерін анықтау үшін ИФА лабораториясына жеткізіледі.

Перифериялық қандағы ТТГ-ның қалыпты мөлшері – <20 мкЕд/мл [7, 8, 9]. Бірінші зерттеуде нәрестеде қалыпты көрсеткіштен ТТГ-ның мөлшері жоғары болса, онда осы балаға тағы да екі рет зерттеу жасалады. Гормонның мөлшері үшінші ретте жоғары болса, онда туа біткен гипотиреоз ауруын көрсетеді. Бұл жағдайда ауру балаға арнайы ем-шаралары, гормондық терапия қолданады. Егер де қайта зерттеуде ТТГ-ның мөлшері қалыпты болса, онда бұл балада туа біткен гипотиреоз аурудың транзиторлық сипаты байқалған.

Зерттеу әдісі ретінде иммунофлуориметриялық әдіс қолданылды [7, 8, 9]. Нәрестелер қанының құрамындағы тиреотропин мөлшері «MultiCalc тм» компьютерлік бағдарламасы бар «VICTOR² тм² D» флуориметрде анықталды.

Зерттеу нәтижелері және оларды талдау

Имунофлуориметриялық зерттеу. Нәрестелерге туа біткен гипотиреоз ауруына скрининг Алматы қаласында Адам ұрпағын өрбітудің қалалық орталығындағы медико-генетикалық кеңес беру бөліміндегі ИФА лабораториясында жүргізілді. Ол үшін Алматы қаласындағы перзентханалар мен медициналық орталықтардағы әйелдер босану бөлімдерінде (барлығы 10) туылған нәрестелердің қаны зерттеуге алынды.

1-кестеде 2011 жылдағы иммунофлуориметриялық зерттеу кезінде жалпы зерттелген 35793

баланың ішінде туа біткен гипотиреоз ауруы анықталған 8 баланың ТТГ-ның мөлшері көрсетілген.

1-кесте – 2011 жылғы ауру нәрестелердің қанындағы ТТГ-ның мөлшері

Ауру нәрестелер	ТТГ көрсеткіштері (мкЕд/мл)			
	Бірінші нәтиже	Екінші нәтиже	Үшінші нәтиже	Орташа көрсеткіші
1	196,0	187,0	191,0	191,3
2	104,0	114,0	156,0	124,6
3	97	82,2	482,5	220,5
4	316	250	225	266,6
5	29,0	25,1	199,0	84,3
6	70,6	90,7	148,5	103,2
7	49,5	53,0	143,0	81,8
8	33,7	34,0	-	33,8

Ескерту – ТТГ-ның қалыпты мөлшері – <20 мкЕд/мл

Нәрестелер қанының құрамындағы тиреотропты гормонның орташа мөлшері едәуір теңселгені байқалды – 191,3 мкЕд/мл, 124,6 мкЕд/мл, 220,5 мкЕд/мл, 266,6 мкЕд/мл, 84,3 мкЕд/мл, 103,2 мкЕд/мл, 81,8 мкЕд/мл, 33,8 мкЕд/мл болды, яғни қалыпты мөлшерден 9,6; 6,2; 11,0; 13,3; 4,2; 5,2; 4,1; 1,7 есе жоғары сәйкес болып шықты. Зерттеу барысында бір баланың қайтыс болуына байланысты үшінші зерттеу болған жоқ. Қалған балаларға арнайы гормондық терапия қолданды.

Ретроспективті талдау. ИФА лаборатория-

сында 2004-2012 жылдар аралығында ТТГ скринингі жүргізілген жалпы нәрестелер саны мен туа біткен гипотиреоз ауруы бар нәрестелер саны 2-кестеде көрсетілген. Ретроспективті талдаудың нәтижелері бойынша иммунофлуориметриялық зерттеу кезінде 9 жылда жалпы 262771 зерттелген балалардың ішінде туа біткен гипотиреоз ауруы бар 54 бала анықталды. Жыл сайын ауру балалар саны кездейсоқ өзгеріп тұрғаны байқалды, яғни 3-ден 10 балаға дейін барған. Аурудың жалпы орташа кездесу жиілігі – 1:4700 аралығында байқалды.

2-кесте – 2004-2012 жылдар аралығындағы нәрестелердегі туа біткен гипотиреоз ауруына ретроспективті талдаудың көрсеткіштері

Жылдар	ТТГ скринингі	Ауру нәрестелер
2004	23422	3
2005	24436	3
2006	24800	6
2007	32251	5
2008	35845	10
2009	34179	10
2010	34179	4
2011	35793	8
2012	17866	5
Барлығы	262771	54
Жалпы орташа жиілігі – 1:4700		

Отандық ғалымдардың зерттеулерінде елімізде туа біткен гипотиреоз ауруының жиілігі және олардың транзиторлық сипаты көрсетілген. Неонатальды скринингтің алдын ала қорытындысы бойынша туа біткен гипотиреоз аурудың кездесу жиілігі алынған мәліметтер негізінде 1:3885 құрады. Қазақстандағы тиреоидты жетіспеушілікке неонатальды скрининг жүргізу өзектілігі йод жетіспейтін аймақтарда едәуір мөлшерде туа біткен гипотиреоздың даму қатері қолайсыз экологиялық жағдайлардың көп

кездесуінің нәтижесі екендігі белгілі. Туа біткен гипотиреоз ауруы бар 8 бала ішінде 6 ауру бала (75%) тағамдағы йодтың мөлшері төмен болатын аймақтарда тұратыны анықталды [10, 11].

Сонымен, туа біткен гипотиреозды скринингтік бағдарлама бойынша туылған күннен кейін бастап анықтау нәрестенің, баланың қалыпты дамуына өте қажетті шара болып табылады. Туа біткен және тұқымқуалаушылық ауруларды алдын ала анықтау халқымыздың генетикалық қорын ауырлатпайды және сақтайды.

Әдебиеттер:

- 1 Жуковский М. А. Детская эндокринология. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1995. – С. 206-228. – 656 с.
- 2 Малая энциклопедия врача-эндокринолога / Ефимов А. С. – 1-е изд. – К.: Медкнига, ДСГ Лтд, Киев, 2007. – С. 114-119.
- 3 Деланж Ф. Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза: результаты и перспективы. Проблем. Эндокринолог.: пер. с англ. – 2000. – №1. – С. 37-45.
- 4 Fatourechi V., Klee G.G., Grebe S.K. et al. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 3195 – 3196.
- 5 Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. – 2003. – Vol. 13. – P. 3-126.
- 6 Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М: Медицина, 2003.– 448 с.
- 7 Головаченко В.А., Полянцев Д.Г., Ткаченко Н.Н. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения тиреотропного гормона в сухих пятнах крови новорожденных (Неонатальный ИФА-ТТГ-1). Комитет по новой медицинской технике МЗ РФ. Протокол № 1 от 22 января 2001 г. – 23 с.
- 8 Моисеенко Р.О., Гречанина Е. Я. Природжений гипотиреоз. Клініка. Діагностика. Лікування. (Методичні рекомендації). (Врожденный гипотиреоз. Клиника. Диагностика. Лечение., укр.) / – 1-е изд. – К.: Киев, 2005. – 21 с.
- 9 Справочник «Медицинская лабораторная диагностика»// под ред. А.И. Карпищенко. – С-Петербург: «Интермедика», 1997. – С.180
- 10 Каюпова Л.С., Утешева Ж.А. Организация и проведение неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Республике Казахстан. //Акушерство гинекология и перинатология. – 2001. – №1-2. – С.23-27
- 11 Utesheva Z.A., Svyatova Y.S., Kravtsova N.V. The pilot activities for neonatal screening in Kazakhstan // 5th meeting of the International Society for neonatal screening. – Jenova, Italy. –2002. – P.29-32.

References:

- 1 Zhukovsky M.A. Children's endocrinology. – 3-rd ed. – M: Medicine, 1995. – P. 206-228. – 656 p.
- 2 Small encyclopedia of endocrinologist / Efimov A. S. – 1st ed. – K.: Medkniga, DSG Ltd, Kiev, 2007. – S. 114-119. 7
- 3 Delange F. Neonatal screening of a congenital hypothyroidism: results and prospects. Issues. Endocrinol. : originally in English – 2000. – №1. – P. 37-45.
- 4 Fatourechi V., Klee G.G., Grebe S.K. et al. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 3195 – 3196.
- 5 Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. – 2003. – Vol. 13. – P. 3-126.
- 6 Ginter E.K. Medical genetics. M: Medicine, 2003. – 448 p.
- 7 Golovachenko V.A., Polyntsev D. G., Tkachenko N.N. The instruction on application of a set of reagents for immunoenzyme assay of a thyrotropic hormone in dry spots of blood of newborns (Neonatal IFA-TTG-1). Committee on new medical equipment of MHC of the Russian Federation. The protocol No. 1 from January 22, 2001. – 23 p.
- 8 Moiseenko R. O., Grechanina E. Ya. Born hypothyroidism. Clinic. Diagnostics. Lkuvannya. (Methodical recommendation). (Congenital hypothyroidism. Clinic. Diagnostics. Treatment. ukr.) / – 1st ed. – K. : Kiev, 2005. – 21 p.
- 9 The directory “Medical Laboratory Diagnostics”/under the editorial of A.I. Karpishchenko. – St.-Petersburg: “Intermedika”, 1997. – P. 180
- 10 Kayupova L.S., Utesheva J.A. Organization and holding of neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Republic of Kazakhstan // Obstetrics and Gynecology perinatology. – 2001. – № 1-2. – P.23-27
- 11 Utesheva Z.A., Svyatova Y.S., Kravtsova N.V. The pilot activities for neonatal screening in Kazakhstan // 5th meeting of the International Society for neonatal screening. – Jenova, Italy. – 2002. – P.29-32.