

ИЗУЧЕНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПОПУЛЯЦИИ НА ЙОДНЫЙ ДЕФИЦИТ И ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ КРИТЕРИЕВ В СЕМИОТИКЕ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Представлена разработанная методическая схема изучения региональной структуры биологического ответа популяции на йодный дефицит. Обоснованы новые критерии в семиотике гигиенической диагностики на основе рассчитанных закономерностей биологического ответа популяции. Ключевые слова: региональная структура биологического ответа, йодный дефицит.

Ранее проведенными исследованиями было установлено, что вся территория Оренбургской области эндемична по дефициту йода в биосфере, а максимальный уровень риска йодной недостаточности для населения Оренбургской области был зафиксирован в 1997 году с лагом в 1 год от максимального уровня абсолютного йодного дефицита, в период, когда йодная профилактика полностью отсутствовала, а йодированная соль в ОАО «Илецк-Соль» не производилась [1]. Доказано, что в 2003 году в целом по области йодная недостаточность у населения была зафиксирована ниже порогового уровня 3%, рекомендованного ВОЗ как критерия ликвидации йодного дефицита у населения, что позволяет идентифицировать его как период минимального уровня риска йодной недостаточности [2].

Принципиально важно, что минимальный уровень риска был достигнут с лагом в 1 год после достижения нормативного критерия обеспечения потребностей населения в йодированной соли, при хорошем ее качестве, при доленом вкладе потребления йодированной соли, как популяционной стратегии в ликвидации йодного дефицита 99,3%.

Цель работы: рассчитать и оценить региональную структуру биологического ответа популяции в условиях альтернативных уровней риска.

Материалы и методы: В качестве материала использованы результаты исследования неонатального ТТГ у 70 635 новорожденных, проведенных флюориметрическим методом в генетической лаборатории областной детской клинической больницы.

Методическая схема и алгоритм оценки

Вместе с тем методическая схема и алгоритм таких расчетов до настоящего времени не разработаны, что определило актуальность формирования оригинальной модели оценки, реализуемой через алгоритм в следующей последовательности:

6. Анализ охвата новорожденных неонатальным скринингом на врожденный гипотиреоз.

7. Сравнительный анализ йодной недостаточности по частотным характеристикам неонатального ТТГ > 5 МЕ/л в периоды альтернативных уровней риска: в целом по области, в городской и сельской местности, по географическим зонам.

8. Расчет численности и структуры экспонируемого населения по степени тяжести йодного дефицита в периоды альтернативных уровней риска по международным критериям оценки.

9. Анализ частотных характеристик неонатального ТТГ в различных гигиенически значимых диапазонах концентраций в периоды альтернативных уровней риска с формированием графической модели.

10. Анализ высокой тироксинемии в городской и сельской местности, среди новорожденных мальчиков и девочек, и согласование полученных результатов.

11. Динамика йодной недостаточности.

12. Максимальные уровни йодной недостаточности по территориям по данным биомониторинга.

13. Эколого-гигиеническая характеристика тенденций в формировании биологического ответа на йодный дефицит.

При этом принципиальное значение имеет наличие достаточного числа наблю-

дений, что опосредуется необходимым охватом новорожденных неонатальным скринингом на врожденный гипотиреоз.

Анализ охвата неонатальным скринингом новорожденных, как в целом по области, так и в городской и сельской местности и по географическим зонам выявил достаточную репрезентативность собранных данных, обеспечивающих достоверные результаты анализа с вероятностью ошибки $<0,01$.

Проведенный сравнительный анализ йодной недостаточности по частотным характеристикам неонатального ТТГ > 5 МЕ в целом по области выявил снижение йодной недостаточности с $33,90 \pm 0,53$ в 1997 году, что соответствует средней степени тяжести йодного дефицита по критериям ВОЗ до $2,86 \pm 0,16$ в 2003 ($p < 0,001$), что ниже порогового уровня в 3%, квалифицируемого ВОЗ, как ликвидация йодного дефицита на популяционном уровне.

Выявлена неоднозначность биологического ответа популяции в городской и сельской местности в периоды альтернативных уровней риска. Если в 1997 году различия в частотных характеристиках неонатального ТТГ > 5 МЕ/л в городской местности $33,6 \pm 0,95\%$ и сельской местности $34,2 \pm 1,03\%$ были статистически незначимы, то в 2003 году при существенном различии по сравнению с 1997 годом как в городской, так и сельской местности ($p < 0,001$) выявлены существенные различия между частотной характеристикой неонатального ТТГ > 5 МЕ/л в сельской местности $3,17 \pm 0,19\%$ и городской $2,64 \pm 0,13\%$ ($p < 0,05$). Причем если в городской местности йодный дефицит был ликвидирован, то в сельской местности за-

фиксирована легкая степень йодного дефицита, то есть ликвидации не произошло. Полученные результаты согласуются с положениями нормативных документов, а также национальной концепцией охраны здоровья населения Российской Федерации в области ликвидации заболеваний, обусловленных дефицитом йода о том, что ликвидация йодного дефицита на популяционном уровне по международным критериям оценки еще не гарантирует ликвидации его у каждого отдельного индивидуума, и возможности отдельных групп и контингентов, где он сохраняется в силу разных местных причин. Отсюда следует важный вывод о необходимости выявления таких групп, контингентов и территорий для целенаправленной его коррекции и, в конечном счете, ликвидации.

Уровни биологического ответа популяции по географическим зонам области (табл. 1) также имеют существенные различия как в 1997 году, так и в 2003 году, причем в 2003 году статистическая значимость различий возросла. Принципиально важно, что в 2003 году на фоне ликвидации йодного дефицита в Восточном и Центральном Оренбуржье, в Северо-Западном Оренбуржье осталась легкая степень йодного дефицита, что требует дополнительного изучения. Полученный результат иллюстрирует важность изучения региональной структуры биологического ответа популяции с целью последующей адресной и целенаправленной реабилитации территорий повышенного риска.

Важной характеристикой региональной структуры биологического ответа популяции является распределение населения по

Таблица 1. Сравнительный анализ йодной недостаточности по частотным характеристикам неонатального ТТГ > 5 МЕ/л в периоды альтернативных уровней риска йодной недостаточности по географическим зонам Оренбургской области.

Географическая зона	1997		2003	
	Выявлено >5 МЕ/л абс. число	$P \pm m\%$	Выявлено >5 МЕ/л абс. число	$P \pm m\%$
Северо-Западная	434	$36,6 \pm 1,4$	235	$4,82 \pm 0,31$
Центральная	683	$34,3 \pm 1,06$	226	$1,96 \pm 0,13$
Восточная	388	$30,9 \pm 1,3$	173	$2,57 \pm 0,19$
t		1,3		8,4
t*		10,0		6,9
t**		2,0		2,5

Примечание: t – критерий достоверности разницы показателей Северо-Западной и Центральной зоны; t* – критерий достоверности разницы показателей Северо-Западной и Восточной зоны, t** – критерий достоверности разницы показателей Центральной и Восточной зоны.

Таблица 2. Численность экспонируемого населения Оренбургской области по степени тяжести йодного дефицита в периоды альтернативных уровней риска йодной недостаточности (человек).

Год	Международные критерии оценки йодного дефицита			Йодный дефицит отсутствует или в пределах приемлемого уровня
	Степень тяжести			
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
1997	217247	1424745	577447	-
2003	514900	-	-	1657674

Таблица 3. Структура численности экспонируемого населения Оренбургской области по степени тяжести йодного дефицита в периоды альтернативных уровней риска йодной недостаточности в%.

Год	Международные критерии оценки йодного дефицита			Йодный дефицит отсутствует или в пределах приемлемого уровня $P \pm m$
	Степень тяжести			
	Легкая $P \pm m$	Средняя $P \pm m$	Тяжелая $P \pm m$	
1997	9,8 \pm 0,02	64,2 \pm 0,03	26,0 \pm 0,03	-
2003	23,7 \pm 0,03	-	-	76,3 \pm 0,03

степени тяжести йодного дефицита в периоды альтернативных уровней риска йодной недостаточности.

При анализе численности населения и структуры по степени тяжести (табл. 2, 3) выявлено, что в 1997 году 64,2 \pm 0,03% населения (1 млн. 424745 человек) проживало в геоэндемичных зонах со средней степенью дефицита, 26,0 \pm 0,03% (577447 человек) – с тяжелой степенью дефицита, 9,8 \pm 0,02% (217247 человек) – с легкой степенью дефицита. В 2003 году ситуация радикально изменилась. Средняя и тяжелая степень йодного дефицита на популяционном уровне не выявлена. 23,7 \pm 0,03% населения (514900 человек) проживали в геоэндемичных зонах с легкой степенью дефицита. Рост удельного веса легкой степени в структуре с 9,8 \pm 0,02 в 1997 году до 23,7 \pm 0,03% произошел за счет перераспределения численности и носил положительный характер, так как 76,3 \pm 0,03% населения (1 млн. 657674 человек) не подвергались риску йодного дефицита.

Таким образом, полученные результаты подтверждают вариабельность йодной недостаточности по международным критериям оценки, что согласуется с результатами изучения особенностей биологического ответа популяции по географическим зонам, а также в городской и сельской местности.

Важнейшей характеристикой региональной структуры биологического ответа популяции в плане развития семиотики гигиенической диагностики представляется изучение

частотных характеристик ТТГ у новорожденных в различных гигиенически значимых диапазонах концентраций тиреотропного гормона. Региональная структура биологического ответа популяции по этому критерию (рис. 1) в период отсутствия йодной профилактики в 1997 году характеризуется высоким удельным весом новорожденных с уровнем ТТГ 20-49,9 МЕ/л – 12,21% и \geq 50 МЕ/л – 0,13%, относящимся к группе риска транзиторного и врожденного гипотериоза. В 2003 году региональная структура биологического ответа принципиально отлична и характеризуется доминированием в структуре новорожденных с уровнем ТТГ < 5 МЕ/л – 97,14%. Установлено (табл. 4), что наибольшей кратностью снижения частотных характеристик в региональной структуре биологического ответа отличается группа новорожденных с уровнем ТТГ > 20 МЕ/л – в 88,14 раз; несколько ниже группа новорожденных с уровнем ТТГ > 5 МЕ/л – в 11,8 раза; самая инертная группа с уровнем > 50 МЕ/л – в 4,3 раза. Выявленные опережающие темпы снижения в группе новорожденных с уровнем ТТГ > 20 МЕ/л диктуют необходимость дополнительного изучения эпидемиологии высокой тироксинемии с целью возможного обоснования новых, более информативных критериев оценки в системе социально-гигиенического и экологического мониторинга, что не является задачей настоящей работы, в которой изучение высокой тироксинемии ограничивается контингента-

ми городского и сельского населения, распределением по половому признаку и согласованием. Представлялось очевидным, что наиболее важное значение изучение этих особенностей имеет в выявленной группе новорожденных с высокой тироксинемией в диапазоне > 20 МЕ/л, отличающейся наибольшей кратностью снижения (различий) в альтернативные периоды риска йодной недостаточности.

Доказано, что в 1997 году распространенность тироксинемии > 20 МЕ/л не имела существенных различий между городской и сельской местностью, что согласуется с аналогичной особенностью в группе новорожденных с уровнем ТТГ > 5 МЕ/л.

В 2003 году выявлена достоверно более высокая распространенность $0,25 \pm 0,05$ на 1 тысячу новорожденных в сельской местности по сравнению с городской $0,07 \pm 0,02$ на 1 тысячу ($p < 0,001$), причем статистическая значимость различия по критерию Стьюдента значительно выше по сравнению с группой новорожденных с уровнем ТТГ > 5 МЕ/л, что является дополнительным гигиеническим обоснованием необходимости развернутого изучения эпидемиологии высокой тироксинемии.

Известно, что женщины болеют эндемическим зобом значительно чаще, чем мужчины, однако в форме Ф. 63 Федерального государственного статистического наблюдения не предусмотрена отдельная отчетность среди мужчин и женщин. Работ по изучению распространенности тироксинемии у мальчиков и девочек нами также не обнаружено, поэтому представлялось важным оценить эту характеристику биологического ответа популяции по имеющим-

ся данным 2001-2004 годах в репрезентативной выборке 70635 новорожденных, обследованных на уровне ТТГ в крови.

Установлено, что в 2003 году высокая тироксинемия у девочек регистрировалась в 9,7 раза чаще, чем у мальчиков, причем по мере снижения дефицита относительный риск высокой тироксинемии у девочек по сравнению с мальчиками вырос с 4,76 в 2001 году до 9,89 в 2004 году, причем как в отдельные годы, так и по среднегодовым данным различия были статистически достоверны ($p < 0,001$), что диктует целесообразность внесения соответствующих дополнений в отчетность на федеральный уровень и дополнительного изучения этого критерия в рамках специального эпидемиологического исследования.

К важным методологическим аспектам биологического ответа популяции на йодный дефицит являются вопросы регионального нормирования и критериальных оценок на основе данных биомониторинга.

Ранее проведенными исследованиями были предложены и рассчитаны региональные уровни природно обусловленного риска йодного дефицита в период 1996-1997 года, когда йодная профилактика отсутствовала [3]. Однако в настоящий момент доказано, что в структуре причин йодного дефицита в Оренбургской области присутствует не только природная, но и социально обусловленная компонента [1], рассчитан ее долевой вклад в формирование йодного дефицита [2, 4].

Проведенный более глубокий ретроспективный анализ йодной недостаточности в многолетней динамике в разрезе административных территорий области, результаты анализа тенденций в формировании

Таблица 4. Характеристика частотных характеристик неонатального ТТГ в крови новорожденных в гигиенически значимых диапазонах концентраций и кратность различия в периоды альтернативных уровней риска йодной недостаточности.

Год	Уровень ТТГ в крови новорожденных		
	> 5 МЕ/л	> 20 МЕ/л	> 50 МЕ/л
	$P \pm m \%$	$P \pm m \%$	$P \pm m \%$
1997	$33,9 \pm 0,53$	$12,34 \pm 0,49$	$0,13 \pm 0,05$
2003	$2,86 \pm 0,16$	$0,14 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$
Кратность различия 2003 г. по сравнению с 1997 г. (раз)	11,8*	88,14*	4,3*

* – разница показателей статистически достоверна ($p < 0,001$).

Таблица 5. Максимальные уровни йодной недостаточности в Оренбургской области по данным биомониторинга и ранжирование территорий.

Административные территории	Максимальные уровни йодной недостаточности			
	% > 5 МЕ/л	Год регистрации	Степень тяжести	Ранг
Бузулук	40,3	1997	Т	23
Медногорск	43,4	1998	Т	19
Новотроицк	57,0	1998	Т	7
Оренбург	30,4	1997	С	36
Орск	31,3	1999	С	35
Абдулинский	46,1	1999	Т	17
Адамовский	62,2	1999	Т	6
Акбулакский	47,5	1997	Т	14
Александровский	57,0	1998	Т	8
Асекеевский	25,6	1998	С	39
Беляевский	39,6	1998	С	24
Бугурусланский	66,0	1998	Т	4
Гайский	46,2	1998	Т	16
Грачевский	67,3	1998	Т	3
Домбаровский	40,4	1998	Т	22
Илекский	38,4	1996	С	27
Кваркенский	48,8	1998	Т	11
Красногвардейский	41,9	1997	Т	21
Кувандыкский	34,2	1999	С	33
Курманаевский	64,8	1998	Т	5
Матвеевский	49,5	1998	Т	10
Новоорский	38,9	1996	С	25
Новосергеевский	53,1	1996	Т	9
Октябрьский	36,8	1996	С	29
Оренбургский	30,4	1997	С	36
Первомайский	48,1	1996	Т	12
Переволоцкий	35,5	1997	С	32
Пономаревский	46,7	1999	Т	15
Сакмарский	38,9	1996	С	26
Саракташский	36,8	1999	С	29
Светлинский	90,9	1999	Т	1
Северный	26,3	1998	С	38
Соль-Илецкий	70,5	1997	Т	2
Сорочинский	45,9	1999	Т	18
Ташлинский	32,3	1997	С	34
Тоцкий	42,4	1997	Т	20
Тюльганский	36,6	1996	С	31
Шарлыкский	48,1	1999	Т	12
Ясненский	37,8	1998	С	28
Среднеобластной	33,9	1997	С	-

биологического ответа популяции, а также динамики йодной недостаточности по интегральным критериям ВОЗ [5] выявил существенные различия в формировании биологического ответа по отдельным территориям, как по уровням, так и в динамике, причем уровни максимального риска во времени не всегда совпадают с региональными закономерностями, что с одной стороны согласуется с выводами о многофакторности причин йодного дефицита, с другой стороны позволяет предложить в порядке обсуждения новый подход к оценке максимальных уровней риска за все время регистрации этих множественных влияний (табл. 5).

Сходные особенности выявлены и при анализе высокой тироксинемии >20 МЕ/л у новорожденных, как динамики и уровней в отдельные периоды, так и при изучении тенденций.

Вместе с тем, проведенные исследования по биологическому ответу популяции следует рассматривать как начальный этап самостоятельной масштабной работы, выходящей за рамки данного исследования, опосредованного гигиеническими аспектами технологии йодирования соли.

Выводы:

1. Выявлена неоднозначность биологического ответа популяции в городской и сельской местности. В 1997 году различия в частотных характеристиках неонатального ТТГ > 5 МЕ в городской местности $33,6 \pm 0,95\%$ и сельской местности $34,2 \pm 1,03\%$ были статистически незначимы, в 2003 году при существенном различии по сравнению с 1997 годом, как в городской, так и сельской местности ($p < 0,001$) выявлены существенные различия между частотной характеристикой неонатального ТТГ > 5 МЕ в сельской местности $3,17 \pm 0,19\%$ и городской $2,64 \pm 0,13\%$ ($p < 0,05$). Причем если в городской местности йодный дефицит был ликвидирован, то в сельской местности зафиксирована легкая степень йодного дефицита, то есть ликвидации не произошло.

2. Уровни биологического ответа популяции по географическим зонам области имеют существенные различия: в 2003 году

на фоне ликвидации йодного дефицита в Восточном и Центральном Оренбуржье, в Северо-Западном Оренбуржье осталась легкая степень йодного дефицита.

3. Выявлено, что в 1997 году $64,2 \pm 0,03\%$ населения проживало в геоэндемичных зонах со средней степенью йодного дефицита, $26,0 \pm 0,03\%$ – с тяжелой степенью дефицита, $9,8 \pm 0,02\%$ – с легкой степенью дефицита. В 2003 году $23,7 \pm 0,03\%$ населения проживали в геоэндемичных зонах с легкой степенью. $76,3 \pm 0,03\%$ населения не подвергались риску йодного дефицита.

4. Региональная структура биологического ответа популяции в гигиенически значимых диапазонах концентраций в период отсутствия йодной профилактики характеризуется высоким удельным весом новорожденных с уровнем ТТГ 20-49,9 МЕ/л – $12,21\%$ и ≥ 50 МЕ/л – $0,13\%$. В 2003 году региональная структура биологического ответа принципиально отлична и характеризуется доминированием в структуре новорожденных с уровнем ТТГ < 5 МЕ/л – $97,14\%$.

5. Установлено, что наибольшей кратностью снижения частотных характеристик в региональной структуре биологического ответа отличается группа новорожденных с уровнем ТТГ > 20 МЕ/л – в 88,14 раз; несколько ниже группа новорожденных с уровнем ТТГ > 5 МЕ/л – в 11,8 раза; самая инертная группа с уровнем > 50 МЕ/л – в 4,3 раза.

6. В 2003 году выявлена достоверно более высокая распространенность тироксинемии >20 МЕ/л $0,25 \pm 0,05$ на 1 тысячу новорожденных в сельской местности по сравнению с городской $0,07 \pm 0,02$ на 1 тысячу ($p < 0,001$), причем статистическая значимость различия по критерию Стьюдента значительно выше по сравнению с группой новорожденных с уровнем ТТГ > 5 МЕ/л.

7. Установлено, что в 2003 году тироксинемия >20 МЕ/л у девочек регистрировалась в 9,7 раза чаще, чем у мальчиков, причем по мере снижения дефицита относительный риск высокой тироксинемии у девочек по сравнению с мальчиками вырос с 4,76 в 2001 году до 9,89 в 2004 году.

8. Выявлены максимальные уровни йодного дефицита в многолетней динамике, су-

щественно отличающиеся от уровня природного риска, что иллюстрирует комплексное воздействие причин.

9. Выявленные особенности в структуре и условиях биологического ответа популяции на йодный дефицит достаточно информативны и могут быть использованы в качестве новых критериев в семиотике гигиенической диагностики.

Практические рекомендации.

1. Провести эпидемиологические исследования по обоснованию критериев донозологической популяционной диагностики йодной недостаточности с использо-

ванием количественных параметров неонатального ТТГ.

2. Ввести отдельную отчетность (мальчики, девочки) по неонатальному скринингу в Федеральный центр неонатального скрининга.

3. Провести специальное прикладное исследование по выявлению причин и условий более низкой эффективности йодной профилактики в Северо-Западном Оренбуржье и в сельской местности.

4. Изучить эпидемиологию высокой тироксинемии и обосновать новые критерии оценки в системе экологического и социально-гигиенического мониторинга.

Список использованной литературы:

1. Конюхов В.А. Методология оценки риска йодного дефицита у населения.: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Оренбург, 2004. – 43 с.
2. Конюхов В.А., Боев В.М., Зебзеев В.В., Васильев А.А. Практика нормирования йодистой добавки в соль и оценка риска йодной недостаточности на популяционном уровне // Гигиена и санитария.-2002.– №5. С.78-80.
3. Конюхов В.А. Региональные уровни природного риска йодной недостаточности по эпидемиологическому критерию неонатального скрининга в Оренбургской области // Сборник научных трудов Международного Форума по проблемам науки, техники и образования «Региональные проблемы и национальные достижения». – Москва, 2002.-С. 110-111.
4. Конюхов В.А. Современный методический подход к изучению причин и условий формирования йодного дефицита у населения. //Вестник ОГУ. – Оренбург.– 2005. – №5. С. 73-77.
5. WHO Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination.– Geneva, 2001.