

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-06:616.61-008.1]-055.5/7-092-07

А. Н. Тюльпаков¹, П. М. Рубцов², А. Н. Шандин¹.

СЕМЕЙНЫЙ ВАРИАНТ НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА С ЧАСТИЧНО СОХРАННОЙ КОНЦЕНТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ГОМОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ D150E В ГЕНЕ АКВАПОРИНА-2 (AQP2)

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва; ²Институт молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН, Москва

Нефрогенный несахарный диабет (ННД) является гетерогенным заболеванием, в этиопатогенезе которого могут иметь значение как приобретенные, так и врожденные факторы. Впервые в отечественной практике нами представлено наблюдение семейного варианта ННД, обусловленного дефектом аквапорина-2.

У мальчика 9 лет и девочки 2 лет, рожденных от близкородственного брака, с первых месяцев жизни наблюдалась полидипсия и полиурия. Проба с лишением жидкости у обоих детей показала способность частично концентрировать мочу, с увеличением осмоляльности мочи от 160 до 614 мосмоль/кг у мальчика и от 247 до 487 мосмоль/кг у девочки. Осмоляльность плазмы крови при этом у мальчика изменялась от 229 до 252 мосмоль/кг, а у девочки — от 270 до 283 мосмоль/кг. После перорального приема 10 мкг минирина осмоляльность мочи не менялась. dDAVP-тест с интраназальным введением 20 мкг минирина показал повышение концентрации факторов свертывания (фактор VIII и фактор Виллебранда) в плазме крови. Молекулярно-генетический анализ гена AQP2 у обоих детей выявил гомозиготную миссенс-мутацию в экзоне 2, приводящую к замене аспарагиновой кислоты на глутаминовую в позиции 150 (D150E). Их мать, у которой не было клиники ННД, оказалась гетерозиготной по этой мутации.

В результате мы обнаружили мутацию D150E в гене AQP2 у 2 сибсов с ННД и частично сохраненной концентрационной функцией почек.

Ключевые слова: нефрогенный несахарный диабет, аквапорин-2 (AQP2)

Nephrogenic diabetes insipidus (NDI) is a heterogeneous disease in the etiopathogenesis of which acquired and congenital factors may be of importance. The authors describe a case of the familial type of NDI caused by aquaporin-2 deficiency. A 9-year-old boy and a 2-year-old girl, born to closely related parents, were observed to have polydipsia and polyuria in the first months of life. A water deprivation test carried out in both children indicated the capacity of partially concentrate urine (urinary osmolality being increased from 160 to 614 mOsmol/kg in the boy and from 247 to 487 mOsmol/kg in the girl). At the same time, plasma osmolality changed from 229 to 252 mOsmol/kg in the boy and from 270 to 283 mOsmol/kg in the girl. Urinary osmolality remained unchanged after oral administration of minirin, 10 µg. The dDAVP test using intranasal minirin, 20 µg, showed the elevated plasma concentrations of clotting factors (factor VIII and von Willebrand factor). Molecular genetic analysis of the AQP2 gene in both children revealed homozygous missense mutation in exon 2, leading to the substitution of aspartic acid for glutamic acid in position 150 (D150E). Their mother without clinical signs of NDI was found to be this mutation heterozygous.

Therefore, D150E mutation in the AQP2 gene was detected in 2 siblings with NDI and partially preserved renal concentration function.

Key words: nephrogenic diabetes insipidus, aquaporin-2 (AQP-2).

Нефрогенный несахарный диабет (ННД) характеризуется неспособностью почек концентрировать мочу в ответ на действие вазопрессина. Он бывает врожденным или приобретенным. Причинами приобретенного ННД могут быть гипокалиемия, гиперкальциемия, лечение препаратами лития, обструкция мочевыводящих путей, а также инфекционное, сосудистое и любое другое поражение почек, приводящее к нарушению их концентрационной функции [16].

Врожденный ННД встречается значительно реже и имеет генетическую природу. Примерно в 90% случаев он обусловлен дефектами рецептора к вазопрессину (V_2) и имеет X-сцепленный тип наследования. В настоящее время описано больше 180 мутаций гена AVPR2, кодирующего вазопрессинорный рецептор. В остальных случаях заболевание наследуется аутосомно-рецессивно (9%) или аутосомно-доминантно (1%) и обусловлено мутациями гена AQP2, кодирующего регулируемый вазопрессином водный канал собирательных трубочек почек [2, 8, 16]. К настоящему времени описано 36 мутаций гена AQP2.

Кроме того, различают полную и частичную формы заболевания (с полной и частичной потерей

чувствительности к вазопрессину). Последнюю обычно бывает очень трудно отличить от нервной полидипсии, возникающей в результате нарушения центра жажды.

Мы описываем 2 сибсов с врожденным ННД с частичной резистентностью к вазопрессину, обусловленным мутацией гена AQP2.

Материалы и методы

Клиническое описание случаев. Нами обследованы брат с сестрой, рожденные от близкородственного брака (рис. 1). Мальчик — от 1-й беременности, роды в срок, протекали без осложнений. Раннее развитие без особенностей. Часто болел ОРВИ. С первых месяцев жизни отмечались жажда, полиурия, повышенная утомляемость, никтурия. В возрасте 3 лет по месту жительства ему был поставлен диагноз несахарный диабет. С этого времени мальчик принимал минирин в дозе 0,1—0,3 мг/сут без особого эффекта. Со слов матери, реакция была редкой и незначительной. Временами он по 2—4 ч обходился без воды, а мог за 1 ч выпить 1—1,5 л. При обращении к нам в возрасте 9,5 года его суточный диурез варьировал от 6 до 10 л/сут (7—12

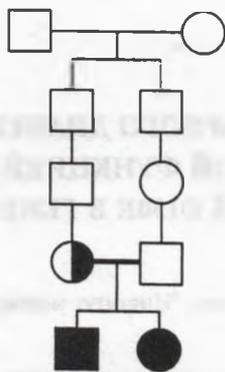


Рис. 1. Родословная семьи.

мл/кг/ч). Мальчик не отставал ни в росте, ни в психомоторном развитии (рост 135,7 см, SDS роста = +0,15, масса тела 35 кг).

Девочка обследована нами уже после установления диагноза у ее брата. У нее также с первых дней жизни отмечались жажда, нарушения аппетита. В возрасте с 3 до 9 мес наблюдались необъяснимые подъемы температуры. Часто болела ОРЗ (до 6—7 раз в год). Ребенок капризный, раздражительный. На момент обследования в возрасте 2 лет суточный диурез составлял до 2—3 л/сут. Физическое развитие соответствовало возрасту (рост 90,5 см, SDS роста = +1,23, масса тела 13,4 кг).

Методы. У обоих детей проводились неоднократное исследование водно-электролитного баланса с определением количества выпитой и выделенной жидкости, осмоляльности сыворотки крови и мочи, а также определение относительной плотности мочи и сывороточных концентраций электролитов. Водно-электролитный баланс исследовали при свободном режиме приема жидкости, а также на фоне пробы с лишением жидкости.

dDAVP-тест выполнен нами в 2 вариантах: в 1-м (2-часовом) минирин давали per os в дозе 0,1 мг, при 2-м (4-часовом) вводили интраназально в дозе 0,2 мг. За 30 мин до введения минирина и далее каждые 30 мин собирали образцы мочи и крови, измеряли АД и пульс. В каждой полученной порции мочи определяли ее количество, относительную плотность, содержание Na^+ и K^+ . Образцы плазмы собирали для оценки осмоляльности, содержания Na^+ , K^+ , креатинина, а также фактора VIII и фактора Виллебранда. Осмоляльность мочи и плазмы крови измеряли с помощью криосмометра. Для определения факторов кровь собирали в отдельные пробирки с цитратом, центрифугировали

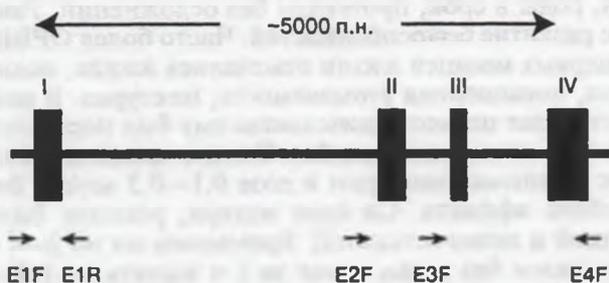


Рис. 2. Используемые праймеры.

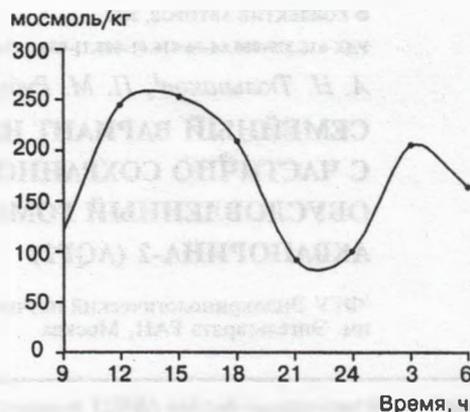


Рис. 3. Суточные изменения осмоляльности мочи у мальчика.

немедленно после получения и замораживали. Содержание факторов определяли на автоматическом коагулометре СА-1500 ("Sysmex", Япония). Концентрацию фактора IX определяли при помощи клоттинг-теста (одностадийным методом) с использованием фактора IX дефицитной плазмы. Концентрация фактора Виллебранда выявляли иммуноферментным методом с использованием набора для определения фактора Виллебранда.

Молекулярно-генетические исследования. Образцы крови для генетического исследования были взяты у обоих сибсов и у матери.

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью ПЦР амплифицировали 2 фрагмента геномной ДНК, включающие экзон 1—4 гена AQP2 и примыкающие к ним участки интронов: фрагмент E1 (536 п.н., экзон 1) и фрагмент E2—4 (1720 п.н., экзоны 2—4) (рис. 2). После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора MinElute PCR Purification Kit ("Qiagen"), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI PRISM Model 3100 ("Applied Biosystems", США). Секвенирование ДНК проводили в Межинститутском центре коллективного пользования "ГЕНОМ" ИМБ РАН (<http://www.genome-centre.narod.ru/>), организованном при поддержке РФФИ (грант №00-04-55000).

При проведении ПЦР и последующем секвенировании использовали следующие олигонуклеотиды (см. рис. 2):

AQ2_1F: 5'-GCC TTG AGA AAG AGA GCG ATA G-3',

AQ2_1R: 5'-CAG AGC CCA TCC CTC CCA TCT C-3',

AQ2_2F: 5'-CGT CTG GCA AGC CCA GGT GTT C-3',

AQ2_3F: 5'-CCT TTA GGC TGA GGT CAA G-3',

AQ2_4R: 5'-CAC GTC CAG GAA GCA GCT ACT C-3'.

Результаты

Данные лабораторных исследований. В анализе суточной мочи по Зимницкому у мальчика неизменно наблюдалась гипоизостенурия (с макси-

Таблица 1

Проба с лишением жидкости у мальчика

Время, ч	Объем мочи, мл	Удельный вес мочи	Осмоляльность мочи (0,6—1,2 осмоль/кг)	Осмоляльность плазмы (0,28—0,3 осмоль/кг)	Na ⁺ плазмы (120—150 ммоль/л)	K ⁺ плазмы (3,6—5,3 ммоль/л)
0	100	1003	0,339	0,305	140,8	3,6
3	100	1007	0,410	0,282	142,2	4,3
6	100	1009	0,448	0,283	141,8	3,6

Таблица 2

Проба с лишением жидкости у девочки

Время, ч	Объем мочи, мл	Удельный вес мочи	Осмоляльность мочи (0,6—1,2 осмоль/кг)	Осмоляльность плазмы (0,28—0,3 осмоль/кг)	Na ⁺ плазмы (120—150 ммоль/л)	K ⁺ плазмы (3,6—5,3 ммоль/л)
0	100	1002	0,247	0,270	138,2	4,3
3	50	1004	0,334	0,272	139,8	4,1
6	40	—	0,487	0,283	139,0	4,0

Примечание. Прочерк — не определялось.

мальным удельным весом мочи не более 1005—1006). Осмоляльность мочи во всех порциях была низкой и колебалась в пределах от 92 до 253 мосмоль/кг (рис. 3). У девочки удельный вес мочи во всех порциях был равен 1000.

У мальчика при проведении пробы с лишением жидкости осмоляльность мочи возросла от 160 до 614 мосмоль/кг (с одновременным увеличением удельного веса до 1012—1013), тогда как осмоляльность плазмы существенно не менялась и варьировала в пределах от 229 до 252 мосмоль/кг. Содержание Na⁺ в плазме было в пределах нормы, хотя и было ближе к верхней границе (колебалось от 135,6 до 144,2 ммоль/л). Содержание K⁺ в плазме также

было в норме (от 3,89 до 5,03 ммоль/л; данные не представлены).

При повторной пробе через 6 мес осмоляльность мочи увеличивалась с 339 до 448 мосмоль/кг (с увеличением удельного веса до 1009), а осмоляльность плазмы колебалась от 282 до 352 мосмоль/кг. Уровень Na⁺ плазмы не изменился, но появилась тенденция к гипокалиемии (табл. 1).

Данные лабораторного исследования девочки представлены в табл. 2. При лишении жидкости она также, как и брат, могла частично концентрировать мочу.

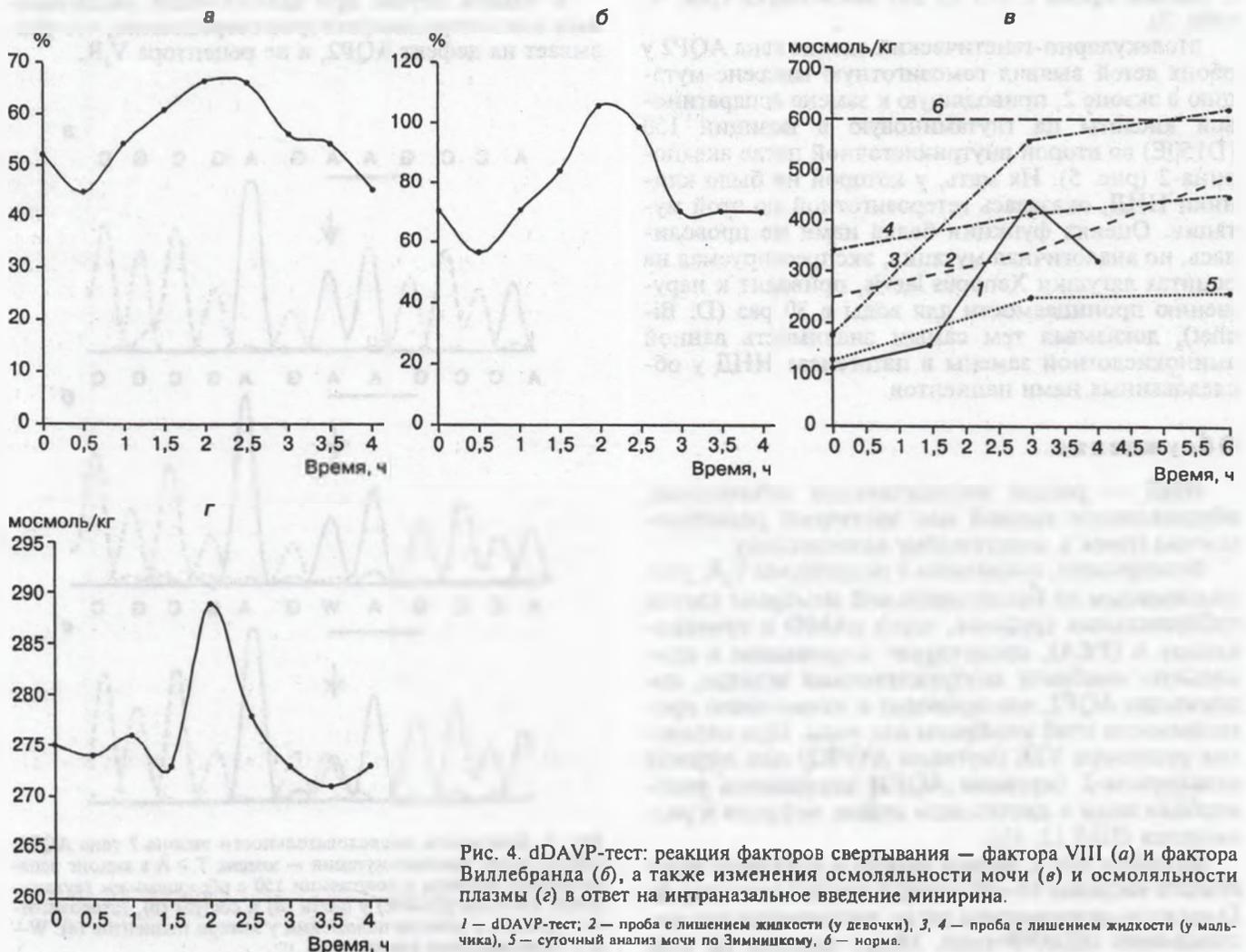


Рис. 4. dDAVP-тест: реакция факторов свертывания — фактора VIII (а) и фактора Виллебранда (б), а также изменения осмоляльности мочи (в) и осмоляльности плазмы (г) в ответ на интраназальное введение минирина.

1 — dDAVP-тест; 2 — проба с лишением жидкости (у девочки), 3, 4 — проба с лишением жидкости (у мальчика), 5 — суточный анализ мочи по Зимницкому, 6 — норма.

Данные dDAVP-теста

Время, мин	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Норма
Ведение dDAVP (20 мкг)	↓										
АД, мм рт. ст.	90/60	90/50	90/50	90/50	86/46	90/50	90/60	90/50	98/60	98/60	
PS, ударов в мин	62	60	66	72	68	76	78	80	84	84	
Объем мочи, мл	450				300			60		15	
Удельный вес мочи	1000				1000			1005		—	
Осмоляльность мочи, осм/кг	0,110				0,152			0,434		0,319	0,6—1,2
Na ⁺ в моче, ммоль/л	—				—			44,4		37,6	54—150
K ⁺ в моче, ммоль/л	—				—			37,7		51,4	20—80
Осмоляльность плазмы, осм/кг	0,275	0,275	0,274	0,276	0,273	0,289	0,278	0,273	0,271	0,273	0,28—0,3
Na ⁺ плазмы, ммоль/л	138,6	139,4	134	132	129,5	138,8	130,4	137,6	135,5	134,7	120—150
K ⁺ плазмы, ммоль/л	4,9	4,9	3,3	3,3	3,6	3,6	3,4	3,6	3,4	3,5	3,6—5,3
Креатинин плазмы, мкмоль/л	31	27	31	33	33	36	31	32	31	31	62—106
Фактор VIII, %	52	52	44,7	54	60,8	66,2	65,8	56	54	45,1	50—150
Фактор Виллебранда, %	70	70	56	70	84	105	98	70	70	70	50—150

После dDAVP-теста (минирин 0,1 мг) *per os* ни осмоляльность, ни удельный вес мочи практически не менялись (данные не представлены).

При интраназальном введении минирина наблюдалось увеличение содержания факторов свертывания (фактор VIII повысился в 1,3 раза, а фактор Виллебранда — в 1,5 раза). При этом также возростала осмоляльность мочи (до 0,434 мосмоль/кг) и плазмы крови с 275 до 289 мосмоль/кг (рис. 4, табл. 3).

Молекулярно-генетический анализ гена AQP2 у обоих детей выявил гомозиготную миссенс-мутацию в экзоне 2, приводящую к замене аспарагиновой кислоты на глутаминовую в позиции 150 (D150E) во второй внутриклеточной петле аквапорина-2 (рис. 5). Их мать, у которой не было клинических признаков ННД, оказалась гетерозиготной по этой мутации. Оценка функции белка нами не проводилась, но аналогичная мутация, экспрессируемая на ооцитах лягушки *Xenopus laevis*, приводит к нарушению проницаемости для воды в 30 раз (D. Vichet), доказывая тем самым значимость данной аминокислотной замены в патогенезе ННД у обследованных нами пациентов.

Обсуждение

ННД — редкое наследственное заболевание, обусловленное полной или частичной резистентностью почек к эндогенному вазопрессину.

Вазопрессин, связываясь с рецептором V₂R, расположенным на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек, через цАМФ и протеинкиназу А (РКА), стимулирует встраивание в апикальную мембрану внутриклеточных везикул, содержащих AQP2, что приводит к повышению проницаемости этой мембраны для воды. При патологии рецептора V₂R (мутации AVPR2) или дефекте аквапорина-2 (мутации AQP2) нарушается реабсорбция воды в дистальном отделе нефрона и развивается ННД [2, 16].

Отличить эти 2 формы можно с помощью экзогенного введения 10—40 мкг (0,3 мкг/кг) дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина *per os*, внутривенно или ингаляционно (dDAVP-тест). Метод основан на том,

что рецептор к вазопрессину V₂R экспрессируется не только в почках, но также в клетках эндотелия сосудов. Стимуляция рецептора вазопрессином не только способствует активации аквапорина-2 и соответственно концентрированию мочи, но и повышает в плазме крови уровни факторов VIII, Виллебранда и тканевого активатора плазминогена. Этого не наблюдается при мутациях рецептора V₂R.

В нашем случае при dDAVP-тесте увеличивалась концентрация факторов свертывания, что указывает на дефект AQP2, а не рецептора V₂R.

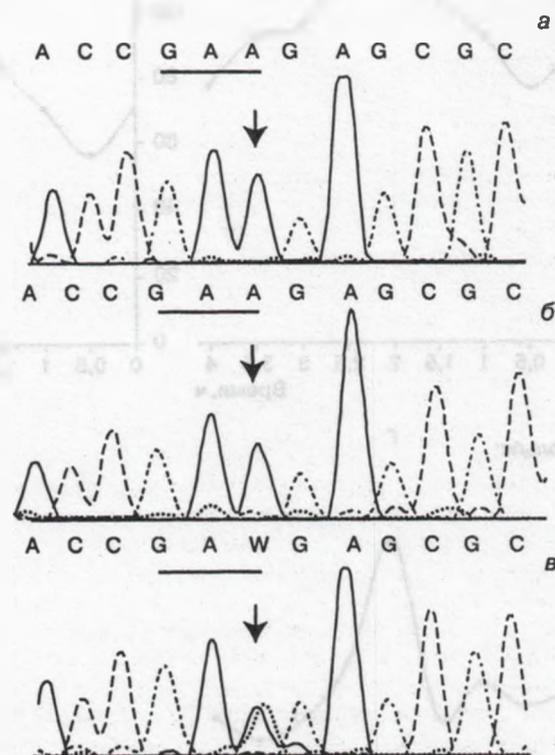


Рис. 5. Фрагменты последовательности экзона 2 гена AQP2: гомозиготная миссенс-мутация — замена Т > А в кодоне аспарагиновой кислоты в положении 150 с образованием глутаминовой кислоты (D150E) у брата (а) и сестры (б), гетерозиготная мутация в данном положении у матери пациентов (в). W — полимеразные нуклеотиды.

Таблица 4

Мутации гена AQP2

Мутация	Домен	Экзон	Тип мутации	Автор	Регион	Генотип	Тип наследования	Форма ННД
L22V	TM1	1	Миссенс	Canfield, 1997		L22V+C181W	Рецессивный	Частичная
L28P	TM1	1	"	Marr, 2002		Гомозиготная	"	Полная
A47V	TM2	1	"	Marr, 2002		"	"	"
Q57P	TM2	1	"	Lin, 2002	Китай	Q57P+G100V	"	"
G64R	B	1	"	van Lieburg, 1994	Италия	Гомозиготная	"	"
N68C	B	1	"	Mulders, 1997	Турция	"	"	"
V71M	B	1	"	Bichet, 1995; Marr, 2002	Пакистан	"	"	"
R85X	B	1	Нонсенс	Vargas Poussou, 1997	Турция	"	"	"
G100X	TM3	1	"	Hochberg, 1995	Арабы-бедуины	"	"	"
G100V	TM3	1	Миссенс	Lin, 2002	Китай	Q57P+G100V	"	"
T125M	C	2	"	Goji, 1998	Япония	T125M+G175R	"	"
T126M	C	2	"	Mulders, 1997	Шри-Ланка	Гомозиготная	"	"
A147T	TM4	2	"	Mulders, 1997	Австрия	"	"	"
D150E	D	2	"	Bichet, 2004	Канада	D150E+G196D	"	"
					Россия	Гомозиготная	"	Частичная
V168M	TM5	2	"	Vargas Poussou, 1997; Boccalandro, 2005	Европа	V168M+S216P	"	Полная
					Мексика	Гомозиготная	"	Частичная
G175R	TM5	2	"	Goji, 1998	Япония	T125M+G175R	"	Полная
C181W	E	3	"	Canfield, 1997		L22V+C181W	"	Частичная
P185A	E	3	"	Bichet, 1995; Marr, 2002	Германия	Гомозиготная	"	Полная
R187C	E	3	"	van Lieburg, 1994	Голландия	R187C+S216P	"	"
A190T	E	3	"	Bichet, 1995; Kuwahara, 1998		A190T+R262L	"	"
V194I	E	3	"	Marr, 2002		V194I+C652delC	"	"
G196D	E	3	"	Bichet, 2004	Канада	D150E+G196D	"	"
W202C	E	3	"	Oksche, 1996	Турция	Гомозиготная	"	"
S216P	TM6	4	"	van Lieburg, 1994; Vargas Poussou, 1997	Голландия	R187C+S216P	"	"
					Европа	V168M+S216P	"	"
E258K	С-конец	4	"	Mulders, 1998		Гетерозиготная	Доминантный	"
P262L	С-конец	4	"	Bichet, 1995; Kuwahara, 1998		A190T+R262L	Рецессивный	"

При приеме per os 0,1 мг минирина (в отличие от интраназального) ни осмоляльность, ни удельный вес мочи практически не менялись, что говорит о резистентности к вазопрессину, т. е. о ННД.

Увеличение осмоляльности мочи при интраназальном введении 0,2 мг минирина в ходе dDAVP-теста, вероятно, можно объяснить не ответом на препарат, а тем, что во время исследования ребенок не получал жидкости. В пользу этого говорит сходное изменение осмоляльности на пробе с лишением жидкости. Вторая возможная причина заключается в том, что резистентность к вазопрессину частична и доза минирина была в 2 раза больше.

Обнаружение мутации гена AQP2 позволило полностью подтвердить диагноз.

Ген AQP2 находится на 12q13, состоит из

4 экзонов и кодирует вазопрессинрегулируемый водный канал, расположенный на апикальной мембране клеток собирательных трубочек почек. Мутации этого гена вызывают аутосомно-рецес-

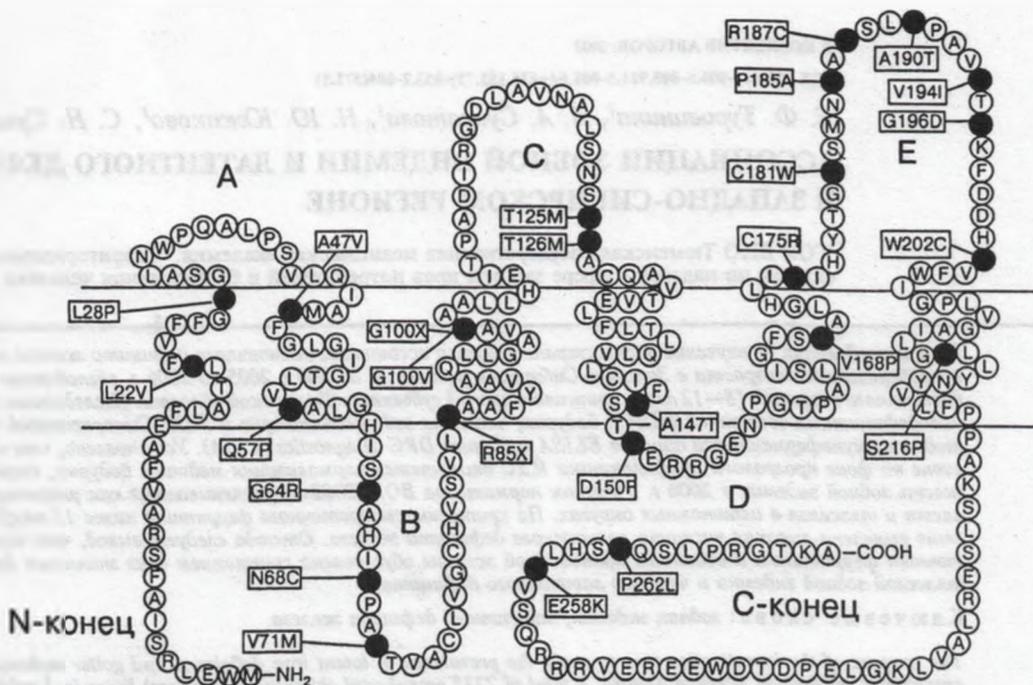


Рис. 6. Мутации гена AQP2.

сивную или аутосомно-доминантную формы ННД [1, 3—7, 9—15, 17—19]. В настоящее время описано 36 мутаций — 24 миссенс, 2 нонсенс, 2 сплайсинг, 7 микроделетий и 1 микровставка (табл. 4, рис. 6). Белок аквапорин-2 состоит из N-концевой части трансмембранной области (включающей 6 доменов — TM1, TM2, TM3, TM4, TM5, TM6), внеклеточной и внутриклеточной областей, формирующих внеклеточные (А, С и Е) и внутриклеточные петли (В и D), а также С-концевой части. Интересно, что мутации С-конца аквапорина-2 вызывают аутосомно-доминантную форму ННД [14].

В нашем случае у обоих детей гомозиготная миссенс-мутация (замена Т > А) в экзоне 2 привела к замещению аспарагиновой кислоты глутаминовой в позиции 150 (D150E) во второй внутриклеточной петле аквапорина-2. Аналогичная мутация в сочетании с другой миссенс-мутацией (G196D) была выявлена у пациента из Канады с тяжелой формой ННД (D. Bichet). Мутантный белок AQP2-G196D полностью не способен к транспорту воды, а у мутантного белка AQP2-D150E эта способность снижена примерно в 30 раз. Способность почек концентрировать мочу при сочетании этих 2 мутаций сильно нарушена. При наличии лишь 1 мутации D150E в гомозиготном состоянии концентрационная функция почек частично сохранена и, таким образом, клиника ННД более мягкая.

Заключение

Мы обнаружили мутацию D150E в гене AQP2 у 2 sibсов с ННД и частично сохраненной концентрационной функцией почек. Для диагностики этого заболевания помимо рутинных методов (анализ суточной мочи по Зимницкому, проба с лишением жидкости) нами проводился dDAVP-тест с определением реакции факторов свертывания на

пероральное и интраназальное введение минирина, а также молекулярно-генетический анализ гена AQP2. Данное наблюдение расширяет наши представления об этиопатогенезе ННД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bichet D. G. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1995. — Vol. 6. — P. 717.
2. Bichet D. G. // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 105. — P. 431—442.
3. Boccalandro C. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15. — P. 1223—1231.
4. Canfield M. C., Tamarappoo B. K., Moses A. M. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1997. — Vol. 6. — P. 1865—1871.
5. Goji K., Kuwahara M., Gu Y. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3205—3209.
6. Hochberg Z., Van Lieburg A., Even L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 686—689.
7. Kamsteeg E. J., Bichet D. G., Konings I. B. et al. // J. Cell Biol. — 2003. — Vol. 163. — P. 1099—1109.
8. Knoers N. V., Deen P. M. // Pediatr. Nephrol. — 2001. — Vol. 16. — P. 1146—1152.
9. Kuwahara M., Iwai K., Ooeda T. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2001. — Vol. 69. — P. 738—748.
10. Lin S. H., Bichet D. G., Sasaki S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2694—2700.
11. Marr N., Bichet D. G., Lonergan M. et al. // Hum. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11. — P. 779—789.
12. Marr N., Bichet D. G., Hoefs S. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13. — P. 2267—2277.
13. Mulders S. M., Knoers N. V., van Lieburg A. F. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 8. — P. 242—248.
14. Mulders S. M., Bichet D. G., Rijss J. P. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 57—66.
15. Oksche A., Moller A., Dickson J. et al. // Hum. Genet. — 1996. — Vol. 98, N 5. — P. 587—589.
16. Sands J. M., Bichet D. G. // Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol. 144. — P. 186—194.
17. Tajima T., Okuhara K., Satoh K. et al. // Endocr. J. — 2003. — Vol. 50. — P. 473—476.
18. van Lieburg A. F., Verdijk M. A., Knoers V. V. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1994. — Vol. 55. — P. 648—652.
19. Vargas-Poussou R., Forestier L., Dautzenberg M. D. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 8. — P. 1855—1862.

Поступила 02.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-006.5-008.921.5-008.64+616.152.72]-053.2-084(571.1)

Е. Ф. Туровина¹, Л. А. Суплотова¹, Н. Ю. Южакова¹, С. Н. Суплотов¹, Г. В. Шаруха²

АССОЦИИИ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ И ЛАТЕНТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА В ЗАПАДНО-СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

¹ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, ²Территориальное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тюменской области

Цель исследования — изучение распространенности и ассоциации латентного дефицита железа и зобной эндемии у детей препубертатного возраста в Западно-Сибирском регионе. В период с 2005 по 2006 г. обследовано 2238 школьников препубертатного возраста (8—12 лет), проживающих в 3 субъектах Тюменской области. Исследованы традиционные критерии йододефицитных состояний (ЙДС): йодурия, частота зоба пальпаторно и УЗИ. Сывороточный ферритин определен методом иммуноферментного анализа ELISA наборами DRG-Diagnostics (США). Установлено, что в Западно-Сибирском регионе на фоне программы профилактики ЙДС отмечается нормализация медианы йодурии, составившей 117 мкг/л. Тяжесть зобной эндемии в 2006 г. с учетом нормативов ВОЗ (2003 г.) расценивается как умеренная в южных районах области и тяжелая в автономных округах. По критерию сывороточного ферритина ниже 15 мкг/л у школьников повсеместно выявлена высокая частота латентного дефицита железа. Отсюда следует вывод, что ассоциация между сывороточным ферритином и объемами щитовидной железы обусловлена сочетанием двух значимых для популяции состояний: тяжелой зобной эндемии и частого латентного дефицита.

Ключевые слова: зобная эндемия, латентный дефицит железа.

The purpose of the investigation was to study the prevalence of latent iron deficiency and goiter endemic and their association in prepubertal children in Western Siberia. A total of 2238 prepubertal children (8-12 years) living in 3 subjects of the Tyumen Region were examined in 2005-2006. The classical criteria for iodine deficiency (ID), such as ioduria, the frequency of goiter at palpation and ultrasonography, were studied. Serum ferritin was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the DRG-Diagnostics