

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. Туровина<sup>1</sup>, Л. А. Суплотова<sup>1</sup>, Н. Ю. Южакова<sup>1</sup>, С. Н. Суплотов<sup>1</sup>, Г. В. Шаруха<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, <sup>2</sup>Территориальное 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*

kits (USA). There was normalization of the median ioduria, which was 117  $\mu\text{g/l}$ , in the implementation of the ID prevention program in Western Siberia. By taking into account the 2003 WHO standards, the severity of goiter endemic in 2006 is regarded as moderate in the southern districts of the region and as severe in its autonomous areas. In terms of a serum ferritin level of less than 15  $\mu\text{g/l}$ , a high frequency of latent iron deficiency was found in the everywhere. Hence it follows that the association of the serum ferritin levels with the thyroid volumes is caused by a concomitance of two significant conditions: severe goiter endemic and frequent latent iron deficiency.

Key words: goiter endemic, latent iron deficiency.

В Тюменской области — регионе йодного дефицита от легкой до средней степени тяжести, программа профилактики йоддефицитных состояний (ИДС) функционирует с 1997 г. [1]. В процессе ежегодно проводимого мониторинга ИДС установлено несоответствие существующего йодного дефицита и тяжести зубной эндемии, что обуславливает поиск факторов, снижающих эффективность превентивных мероприятий [2].

В настоящее время имеется ряд исследований, свидетельствующих об отрицательном влиянии латентного дефицита железа на метаболизм щитовидной железы (ЩЖ). Поскольку железо входит в состав гематиреопероксидазы, при его дефиците могут возникать нарушения процессов дейодирования, что доказано в лабораторных исследованиях [3]. Одновременно имеется ряд эпидемиологических исследований в рамках мониторинга ИДС, доказавших, что в условиях зубной эндемии при сочетании дефицита микроэлементов йода и железа у детей отмечается снижение эффективности йодной профилактики [6].

Связанные с нарушением обмена железа состояния можно рассматривать как континуум дефицита железа с анемией, дефицит железа без анемии, нормальное содержание транспортного железа с изменением количеств запасенного железа и, наконец, избыток железа. Латентный дефицит железа является состоянием, при котором нет мобилизационного повышения транспортных форм, однако наблюдается снижение форм депонированных. В условиях недостаточности железа в организме у детей снижаются темпы умственного и физического развития, у взрослых уменьшается работоспособность [4]. До сих пор эпидемиология дефицита железа ассоциировалась с распространенностью анемии и изучалась по концентрации гемоглобина крови. В 2004 г. специалистами ВОЗ достигнуто соглашение о биохимических индикаторах дефицита железа в популяции, позволяющее унифицировать оценку этих нарушений [4]. При этом в качестве предпочтительного биохимического показателя указывается сывороточный ферритин, который хорошо коррелирует с относительными запасами железа в организме.

Возникла необходимость исследования ассоциаций латентного дефицита железа и зубной эндемии у детей препубертатного возраста (ДПВ) в Западно-Сибирском регионе.

## Материалы и методы

В период с 2005 по 2006 г. в процессе мониторинга ИДС обследовано 2238 школьников (8—12 лет), проживающих в 3 субъектах Тюменской области: в южных районах — 1051 человек, в Ханты-

Мансийском (ХМАО) — 425 и в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) — 327. Выборка территорий осуществлена кластерным методом, пропорционально генеральной совокупности. Согласно Хельсинкской декларации (1983 г.) о проведении научных исследований в обследовании включали детей, родители которых подписали информированные согласия. У школьников исследованы традиционные критерии ИДС:

- пальпирована ЩЖ с использованием классификации ВОЗ (2001 г.);

- определен уровень экскреции йода с мочой с помощью церий-арсенитового метода в лаборатории клинической биохимии ЭНЦ Росмедтехнологий Москвы (зав. лабораторией — доктор мед. наук А. В. Ильин);

- проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с определением размеров, объема и структуры ЩЖ с помощью портативного УЗ-сканера 200 "Pie Medical" с датчиком 7,5 Мгц. Объем ЩЖ оценивали с учетом площади поверхности тела (ППТ) по нормативам ВОЗ (1994, 2003 гг.);

- ферритин определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа ELISA наборами DRG-Diagnostics (США) в биохимической лаборатории многопрофильной клиники Тюменской медицинской академии;

- статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 6.0. Для изучения корреляции использовали коэффициент Спирмена. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде  $Me [5; 95]$  ( $Me$  — медиана, 5 и 95 — перцентили) или  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение. Критический уровень значимости при проверке статистических данных равен 0,05. Данные в рисунках представлены с учетом 97-й перцентили, уровень значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

В обследованной группе детей распределение по полу составило: 1199 (53,6%) девочек и 1039 (46,4%) мальчиков. При этом 82,4% школьников были русскими. Дополнительно в ХМАО обследовано 54 школьника коренной национальности ханты, 30 — дети манси, в г. Тарко-Сале ЯНАО — 115 детей ненцев. При изучении ППТ показатели прошлого населения автономных округов и школьников юга области, полученные в ходе исследования, не различаются,  $p = 0,68$  (табл. 1).

На фоне проводимой массовой йодной профилактики в регионе во всех обследованных в 2006 г. районах определены нормативные уровни  $Me$  йодурии. При этом в Тюмени  $Me$  йодурии составила 127 мкг/л, на юге области — 113 мкг/л. На терри-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных школьников, мониторинг ИДС в Западно-Сибирском регионе в 2005–2006 гг.

Район	Всего (n)	Основная национальность	Возраст, годы (M ± SD)	ППТ, м <sup>2</sup> (M ± SD)
Юг области	1486	Русские	10,56 ± 1,06	1,24 ± 0,7
ХМАО	323	Русские	10,46 ± 1,42	1,2 ± 0,7
ХМАО	102	Ханты и манси	11,41 ± 2,14	1,23 ± 0,24
ЯНАО	212	Русские	10,31 ± 0,93	1,25 ± 0,17
ЯНАО	115	Ненцы	10,03 ± 1,88	1,04 ± 0,18*

Примечание. \* — различия ППТ коренного населения ненцы и детей пришлого населения Крайнего Севера достоверны,  $p = 0,0002$ .

тории Заполярья в ЯНАО (г. Тарко-Сале, Пуровский район) у детей пришлого населения показатель Ме йодурии составил 184 мкг/л; в ХМАО — Среднее Приобье (Кондинский, Нефтеюганский районы) — в совокупности 147,2 мкг/л, в Приуралье (Белоярский район) — 140,5 мкг/л.

В 2006 г. в 8 из 10 обследованных районов юга Тюменской области выявлена распространенность зоба по данным пальпации у ДПВ менее 5%, что характерно для йоднасыщенных территорий. На Севере региона в 2006 г. по критерию частоты пальпаторно определяемого зоба сохраняется ИДС легкой и средней степени тяжести: в Среднем Приобье (ХМАО) — у 27,4% ДПВ, в Приуралье (ХМАО) — у 20%, в Приполярье (ЯНАО) — у 10%, в Заполярье ЯНАО — у 15%.

С учетом нормативов М. Zimmermann (ВОЗ, 2003 г.) территория юга области в настоящее время является регионом зобной эндемии средней степени тяжести — распространенность зоба у ДПВ по результатам волюметрии в 2006 г. составила 22% [5]. На территориях Крайнего Севера определена тяжелая зобная эндемия, поскольку распространенность зоба у ДПВ по УЗИ составила в 2006 г. 55,7% в районе Приуралья (ХМАО), 59,8% в Среднем Приобье (ХМАО), 70,4% в Заполярье (ЯНАО), 61,8% в Приполярье (ЯНАО).

Таким образом, несмотря на улучшение ситуации с йодным обеспечением, Западно-Сибирский регион продолжает оставаться территорией с зобной эндемией от средней до тяжелой степени в разных климатогеографических областях. В то же вре-

Таблица 2

Показатели сывороточного ферритина ДПВ, 2006 г.

Территория	Количество (n)	Сывороточный ферритин (M ± SD), мкг/л	Значимость различий между группами
Южные районы <sup>1</sup>			$p_{1,2} = 0,69,$ $p_{1,3} = 0,19,$ $p_{1,4} = 0,92$
Кондинский район ХМАО <sup>2</sup>	197	14,41 ± 12,28	$p_{2,3} = 0,03,$ $p_{2,4} = 0,67$
Белоярский район ХМАО <sup>3</sup>	50	10,70 ± 4,79	$p_{3,4} = 0,17,$ $p_{3,5} = 0,001$
Салехард ЯНАО <sup>4</sup>	100	13,21 ± 8,84	$p_{4,5} = 0,025$
г. Тарко-Сале ЯНАО <sup>5</sup>	50	11,23 ± 7,34	$p_{1,5} = 0,024$
	42	7,35 ± 11,30	

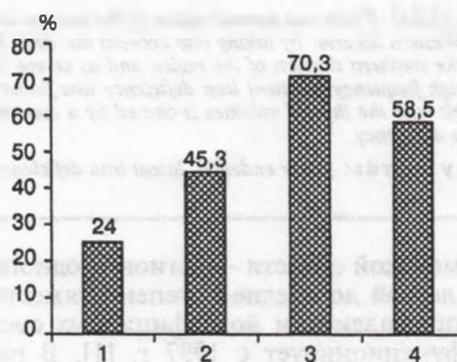


Рис. 1. Распространенность проб сывороточного ферритина (в %) ниже референтных значений в Западно-Сибирском регионе, 2006 г.

1 — Тюмень; 2 — южные районы области; 3 — ХМАО; 4 — ЯНАО.

мя известно, что микронутриентная недостаточность не может быть проявлением дефицита только одного микроэлемента, в частности йода. Наиболее часто в литературе освещается сочетание дефицита йода и железа.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2002 г.) одним из критериев распространенности латентного дефицита железа в популяции является показатель сывороточного ферритина. Считается, что запасы железа исчерпаны при уровне сывороточного ферритина ниже 15 мкг/л [2]. Дисперсионный анализ результатов сывороточного ферритина определяет более низкие показатели в пробах школьников ХМАО, ЯНАО (различие между показателями ферритина юга и ХМАО являются достоверными:  $p = 0,017$ ; юг и ЯНАО:  $p = 0,03$ ). При этом средние значения ферритина в группах обследованных школьников, проживающих на северных территориях, близки к уровню 12–15 мкг/л (табл. 2).

Экспертами ВОЗ в 2004 г. определено 20% пороговое значение частоты проб сывороточного ферритина меньше нормативов для группы данного возраста и пола, что обозначает значимый для данной популяции латентный дефицит железа [2]. В процессе исследования частота пониженных уровней ферритина на Севере с уровнем менее 15 мкг/л составила 67,2% на территории Среднего Приобья и 46,6% в Приуралье ХМАО, 68% — в пробах детей Приполярья и 71,8% в Заполярье ЯНАО (рис. 1). В группе коренной национальности ненцы частота пониженных проб сывороточного ферритина составила 86%. Более благополучная ситуация в сельской местности южных районов Тюменской области, где пониженные пробы ферритина выявлены у 24% детей.

В условиях зобной эндемии тяжелой степени отрицательная корреляционная связь выявлена между показателями сывороточного ферритина и объемами школьников Кондинского района ХМАО ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,000$ ) и в Белоярском районе ХМАО ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,025$ ). Напротив, сила корреляционной зависимости сывороточного ферритина и объема ЩЖ ослабевает на фоне более легкой степени зобной эндемии: по южным районам области  $r = -0,03$  ( $p = 0,58$ ), в Тюмени  $r = -0,01$  ( $p = 0,93$ ). При построении графика регрессии объ-

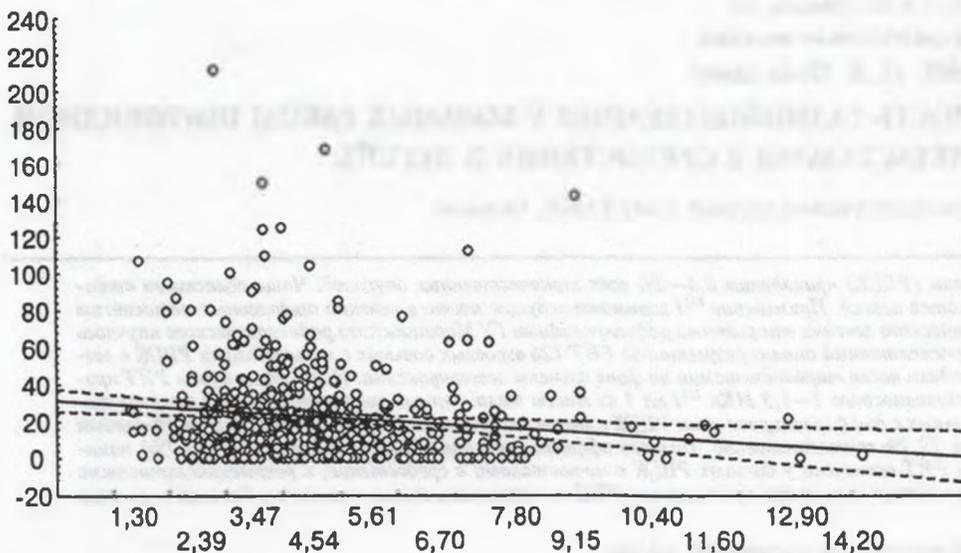


Рис. 2. График регрессии: объем ШЖ в зависимости от показателей сывороточного ферритина, Западно-Сибирский регион, 2005—2005 гг.

Сплошная линия —  $\bar{M}_e$ , пунктирные — 97% доверительные интервалы. По оси ординат — сывороточный ферритин (в мкг/л), по оси абсцисс — объем ШЖ (в мл).

емов ШЖ школьников Тюменской области в целом в зависимости от уровней сывороточного ферритина определена слабая отрицательная корреляция,  $r = -0,14$ ;  $p = 0,002$  (рис. 2). Статистическая модель ассоциации объемов ШЖ ( $x$ ) и показателей сывороточного ферритина ( $y$ ) получена в виде уравнения регрессии:

$$y = 31,61 - 1,90 \cdot x.$$

Анализируя отношения шансов (ОШ) развития зоба на фоне латентного дефицита железа, минимальные значения ОШ выявлены в южных территориях — 0,89. Более высокие показатели определяются по мере утяжеления зобной эндемии и увеличения частоты латентного дефицита железа — в условиях Среднего Приобья ХМАО — ОШ 13,3; Приуралья ХМАО — ОШ 17,14. В целом по региону риск развития зоба при латентном дефиците железа составляет ОШ 1,69. Поскольку показатели ОШ развития зоба при дефиците железа относительно невелики, в данном случае, на наш взгляд, имеет место сочетание двух значимых для популяции состояний: тяжелой зобной эндемии и высо-

Таблица 3

ОШ развития зоба у ДПВ в группах с пониженным содержанием сывороточного ферритина

Территория	ОШ	Нижняя граница ДИ (5%)	Верхняя граница ДИ (95%)	Логарифм Ln (ОШ)
Южные районы Тюменской области	0,89	0,5	1,57	-0,12
Кондинский район	13,29	3,14	56,27	2,59
Поселок Казым (ханты)	17,14	1,65	178	2,84
ХМАО	2,07	0,85	5,05	0,73
ЯНАО	0,78	0,25	2,39	-0,25
Всего...	1,69	1,24	2,32	0,52

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

кой распространенности латентного дефицита железа. В целях дальнейшего изучения дефицита железа в настоящее время происходит отработка референтных значений другого критерия — растворимых рецепторов трансферрина (табл. 3).

## Выводы

1. В Западно-Сибирском регионе на фоне действия программы профилактики йододефицитных состояний отмечается улучшение йодной обеспеченности, поскольку на большинстве обследованных территорий медиана йодурии составляет более 100 мкг/л.

2. По нормативам ВОЗ (2003 г.) распространенность зоба у ДПВ в 2006 г. в южных районах Тюменской области соответствует умеренной тяжести зобной эндемии, в северных автономных округах — тяжелой.

3. На фоне зобной эндемии в Западно-Сибирском регионе в группах ДПВ, проживающих в северных регионах, наблюдается высокая распространенность латентного дефицита железа.

4. При изучении взаимосвязей зобной эндемии и латентного дефицита железа у ДПВ определена отрицательная корреляция сывороточного ферритина и объема ШЖ.

5. Показатели ОШ развития зоба на фоне латентного дефицита железа увеличиваются по мере утяжеления зобной эндемии, что указывает на наличие взаимного отягощения двух значимых в популяционном плане состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сулотова Л. А. Эпидемиология йододефицитных заболеваний в различных климатогеографических районах Западной Сибири: Дис. ... д-ра мед. наук. — Тюмень, 1997. — С. 91—135.
2. Сулотова Л. А., Шарафилова Н. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — № 6. — С. 13—16.
3. Hess S. Y., Zimmermann M. B., Arnold M. et al. // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132, N 7. — P. 1951—1955.
4. WHO: Assessing the Iron Status of Populations // Report of a Joint WHO / Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population. — Geneva, 6—8 April 2004.
5. WHO: Assessing Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers. — 2nd Ed. — 2003.
6. Zimmermann M. B., Zeder C., Chaouki N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 147, N 6. — P. 747—753.
7. Zimmermann M. B., Hess S. Y., Molinari L. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 79, N 2. — P. 231—237.

Поступила 26.02.07