

И. И. Дедов, Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина, А. Belfiore

НИЗКАЯ ЭКСПРЕССИЯ МЕТ-ГЕПАТОЦИТАРНОГО РЕЦЕПТОРА ФАКТОРА РОСТА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ПЛОХОГО ПРОГНОЗА ПРИ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва;
Кафедра эндокринологии Медицинского университета Катании, Италия

Проведено исследование клинического значения Мет-гепатоцитарного рецептора фактора роста (Met/HGF-R) в ткани 163 тиреоидных аденокарцином (129 случаев составлял папиллярный рак, 21 — фолликулярный и 13 — анапластический), полученной от пациентов, перенесших операцию на щитовидной железе. Кроме того исследовали ткань 49 аденом, 50 узловых зобов и 50 образцов нормальной ткани щитовидной железы (окружающие узлы).

Экспрессию Met/HGF-R оценивали полуколичественным иммуногистохимическим методом с учетом пропорциональности (пределы 0—5) и интенсивности (пределы 0—5) окрашивания клеток и вычисления общей экспрессии Met/HGF-R (предел 0—10). Met/HGF-R отсутствовал в нормальной ткани щитовидной железы, отсутствовал или был фокально выражен в фолликулярных и анапластических опухолях и с разной степенью интенсивности определялся в папиллярных аденокарциномах.

Был сделан вывод о том, что низкая экспрессия Met/HGF-R является показателем неблагоприятного прогноза при папиллярном раке щитовидной железы.

Clinical implication of Met-hepatocytic growth factor receptor (Met/HGF-R) in thyroid adenocarcinoma tissue was studied on 163 operative thyroid samples (129 papillary cancers, 21 follicular cancers, and 13 anaplastic cancers). 49 adenomas, 50 nodular goiters and 50 normal thyroids were compared. Expression of Met/HGF-R was estimated using semiquantitative immunohistochemical method including proportion (limits 0—5) and intensity (limits 0—5) of cell staining and calculation of Met/HGF-R total expression (limit 0—10). Met/HGF-R was not found in normal thyroid tissue, was absent or focally expressed in follicular and anaplastic tumors, and was present in different amounts in papillary adenocarcinomas. It is suggested that low expression of Met/HGF-R is an indicator of unfavorable prognosis in papillary thyroid cancer.

Молекулярно-генетическая диагностика опухолей получила широкое признание только в этом десятилетии, и ее отдельные направления развиты неодинаково. Более того, многие методы только начинают переносить из области фундаментальных исследований в клиническую практику [1]. Обнаружение какого-либо маркера в опухолевом материале позволяет проводить дальнейший мониторинг всего процесса канцерогенеза, а именно, оценивать наличие остаточных опухолевых клеток после операции или химиотерапии и за несколько месяцев предсказывать появление метастазов или рецидива опухоли. Известно, что чаще рак щитовидной железы происходит из фолликулярного эпителия, в том числе и хорошо-дифференцированные опухоли с папиллярным или фолликулярным строением. В странах с адекватным потреблением йода населением частота папиллярного рака составляет приблизительно 80% всех дифференцированных опухолей щитовидной железы [2, 7]. Аналогичная картина свойственна и России, где на долю папиллярного рака, по данным разных авторов, приходится от 65 до 85%. Большинство опухолей имеют бессимптомное развитие и длительное время остаются нераспознанными. Следует отметить, что только 10—15% папиллярного рака приводит к гематогенному метастазированию. Молекулярные расстройства в дифференцированных опухолях с метастатическим фенотипом неизвестны, хотя наиболее часто в них обнаруживаются мутации гас-онкогенов [6]. До настоящего времени, однако, ни один из известных молекулярных механизмов не имел практического клинического значения. В связи с этим представляется интересным анализ экспрессии Мет-гепатоцитарного рецептора фактора роста (Met/HGF-R) в ткани новообразований

щитовидной железы, поскольку в литературе имеются данные о том, что Met/HGF-R определяется почти в 70% папиллярного и 25% фолликулярного рака. Данный факт дает возможность предположить, что Met/HGF-R играет роль в патогенезе рака щитовидной железы. Мет-протоонкоген кодирует рецептор к фактору роста гепатоцитов (скаттер-фактору) и представляет собой гетеродимер мол. массой около 190 кД, состоящий из 2 связанных дисульфидными мостиками субъединиц — α и β . α -Субъединица — это экстрацеллюлярный гликозилированный протеин, а β -субъединица имеет экстрацеллюлярный домен, трансмембранный сегмент и цитоплазматический компонент — тирозинкиназу, активность которой регулируется фосфорилированием. Фактор роста гепатоцитов, связываясь с Met, усиливает активность рецепторной тирозинкиназы путем аутофосфорилирования остатка тирозина β -субъединицы [10]. Активация Met происходит при амплификации гена или при нарушении расщепления молекулы-предшественника на 2 субъединицы, а экспрессия этого онкогена обратно пропорциональна агрессивному биологическому поведению опухоли и высокому риску метастазирования. В эксперименте на культуре клеток было показано, что повышенная экспрессия Met часто возникает без наличия структурных аномалий этого гена и является результатом активации онкогенов *ret* и *ras*. В доброкачественных опухолях и нормальной тиреоидной ткани Met не определяется, однако 1—3% стромальных клеток доброкачественных образований демонстрируют наличие фактора роста гепатоцитов. Повышенная экспрессия Met не является специфичной для карцином щитовидной железы, она выявляется также при гастроинтестинальных и гепатоцеллюлярных карци-

номах, нейрогенных опухолях [4]. Met/HGF-R наиболее выражен в эпителиальных клетках, и его экспрессия пропорционально возрастает в клетках рака толстой кишки, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы, костной ткани и желудка [8]. Мы оценивали степень экспрессии Met/HGF-R в ткани доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы при помощи иммуногистохимического метода.

Материалы и методы

Пациенты. Ретроспективное изучение Met/HGF-R было проведено в 212 образцах опухолей щитовидной железы, заключенных в парафиновые блоки: 163 из них были раком щитовидной железы фолликулярного происхождения (129 папиллярных, 21 фолликулярных и 13 анапластических), 49 — аденомами щитовидной железы и 50 представляли собой ткань узловых зобов. Пациенты перенесли операцию на щитовидной железе в ЭНЦ РАМН в 1995—1999 гг. и в Медицинском университете г. Катания (Италия) в 1984—1991 гг. Были отобраны больные, перенесшие тотальную тиреоидэктомию с удалением паратрахеальных лимфатических узлов (Италия, 96 больных, включая все случаи анапластических раков), и больные, перенесшие предельно субтотальную тиреоидэктомию, сопряженную с удалением лимфатических узлов (Россия, 67 больных). Тотальная тиреоидэктомия была выполнена 96 пациентам из Италии на основе исходного цитологического диагноза рака щитовидной железы. Практически все включенные в исследование аденокарциномы, выявленные в России, существовали на фоне зобных изменений щитовидной железы. Среди 49 пациентов с доброкачественными опухолями щитовидной железы было 9 больных с автономно функционировавшими фолликулярными аденомами и 40 эутироидных больных с фолликулярными аденомами. Все больные, оперированные по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, были вызваны для контрольного обследования, включающего в себя клинический осмотр, ультразвуковое исследование щитовидной железы (шей), гормональное исследование, определение уровня тиреоглобулина. В том случае, если при отсутствии остаточной ткани щитовидной железы концентрация тиреоглобулина у пациента с повышенным уровнем тиреотропного гормона (на фоне отмены тироксина) была больше, чем 5 г/л (иммунорадиометрический метод определения), можно было говорить о наличии метастатической ткани. В большинстве случаев отдаленные метастазы были выявлены при стандартном рентгенологическом обследовании или компьютерной томографии. Диагноз метастазов в лимфатические узлы основывался на данных ультразвукового исследования шеи и тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием.

Образцы ткани щитовидной железы. Использовали образцы ткани опухолей щитовидной железы, заключенные в парафин, и контрольные образцы: срезы окружающей узлы ткани щитовидной железы (стандарт), окрашенные гематоксилином и эозином. Все образцы ткани были дважды исследованы независимыми морфологами (в России и в Италии). оценивали размер опухоли, ее гистологи-

ческий тип, экстратиреоидное распространение, наличие сосудистой инвазии и поражения лимфатических узлов.

Исследование Met/HGF-R

Анти-met/hgf-r-антитела. Для исследования использовали антитела класса sc161 (Santa Cruz-биотехнология, Santa Cruz) — иммуноглобулины кролика против синтетического белка, у которого 12 последних аминокислот соответствуют 12 последним аминокислотам человеческого Met/HGF-R [10]. Оптимальная концентрация иммуноглобулина, примененная для иммуноокрашивания, составляла 0,5% г/мл, что достигалось последовательными разбавлениями.

Иммуногистохимическое окрашивание. Заключенные в парафин срезы ткани щитовидной железы были депарафинированы 3% раствором перекиси водорода и обработаны с помощью биотин-стрептавидин-пероксидазного метода [10]. Затем срезы были инкубированы с вышеописанными антителами при комнатной температуре 60 мин, после этого соединены со вторичными антителами (биотинированный иммуноглобулин) и комплексом стрептавидин-биотина. Контрокрашивание выполняли с гематоксилином Майера [5].

Оценка иммуногистохимического окрашивания. Пропорцию окрашенных клеток определяли на основе оценки всего предметного стекла и обозначали следующим образом: 0 (нет ни одной окрашенной клетки), 1 (до 1% окрашенных клеток), 2 (1—10% окрашенных клеток), 3 (10—33% окрашенных клеток), 4 (33—66% окрашенных клеток) и 5 (более 66% окрашенных клеток). Интенсивность положительно окрашенных клеток была обозначена следующим образом: 0 (отрицательная), 1 (очень слабая), 2 (слабая), 3 (умеренная), 4 (сильная) и 5 (очень сильная). Пропорция и степень интенсивности были затем объединены в показатель общего диапазона от 0 до 10. Окрашивание расценивали как отрицательное, если общий диапазон был равен 0, и как достоверно положительное, если диапазон был от 2 до 10. Иммуноокрашивание было оценено двумя независимыми исследователями, которые не знали исходных клинических данных пациентов. В том случае, если они делали различные заключения, истинным считали более низкую степень окрашивания. Расхождение в оценке окрашивания при слепом контроле 50 случаев составили менее 3%. Прогностическое значение экспрессии Met/HGF-R, а также ряда клинических показателей оценивали методами единовариантного и многовариантного анализа согласно пропорциональной модели регрессии опасностей Коха [5].

Результаты и их обсуждение

В фиксированных парафином срезах ткани раков щитовидной железы иммунореактивность Met/HGF-R была найдена как в цитоплазме, так и в клеточной мембране. Иммунореактивность Met/HGF-R была представлена исключительно в эпителиальных опухолевых клетках. В ткани щитовидной железы, окружающей опухоль, Met/HGF-R не выявляли, за исключением случайных и слабоокрашенных фолликулов.

Таблица 1

Полуколичественная оценка наличия Met/HGF-R в опухолях щитовидной железы (иммуногистохимический метод)

Тип опухоли	Число наблюдений	Экспрессия Met/HGF-R		
		нет (0)	низкая (2—5)	высокая (6—10)
Злокачественная:				
папиллярная	129	12 (9,3)	43 (33,3)	74 (57,4)
фолликулярная	21	12 (57,1)	9 (42,9)	0
анapластическая	13	6 (46,1)	7 (53,8)	0
Доброкачественная аденома:				
автономная	9	0	8 (88,9)	1 (11,1)
фолликулярная	33	12 (36,4)	21 (63,6)	0
атипичная*	7	4 (57,1)	3 (42,9)	0

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках — процент.
* — аденома с ядерным атилизмом.

Экспрессия Met/HGF-R

Папиллярный рак. Высокую экспрессию Met/HGF-R наблюдали исключительно в папиллярных раках, что объясняется ролью HGF-MET/HGF-R-системы в биологии этого типа рака щитовидной железы. Кроме того, при папиллярном раке отрицательная/низкая экспрессия Met/HGF-R была наиболее эффективным показателем гематогенного метастазирования. 117 из 129 исследованных раков демонстрировали Met/HGF-R-иммунореактивность: 74 (57,4%) имели интенсивное и гомогенное окрашивание, 43 (33,3%) — фокально-положительное окрашивание; у 12 (9,3%) был получен отрицательный вариант окрашивания.

Фолликулярный рак. Ни один из 21 фолликулярного исследованного рака не имел интенсивного окрашивания, у 7 (42,9%) было выявлено фокально-положительное окрашивание и у 12 (57,1%) был получен отрицательный вариант (табл. 1).

Анапластический рак. Анапластический рак был или Met/HGF-R-отрицательный 6 (46,1%), или имел фокально-положительное окрашивание (53,8%; см. табл. 1).

Аденомы. Окрашивание Met/HGF-R было интенсивным в 49 аденомах щитовидной железы, фокально представлено в 32 и не определялось в 16 случаях. В наибольшей степени оно выявлялось в автономно функционирующих аденомах по сравнению с остальными изученными вариантами ($p = 0,011$).

Послеоперационный мониторинг. Из 129 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы 9 не явились на контрольное обследование и были исключены из дальнейшего анализа: 5 из них были в группе с отрицательным/низким окрашиванием Met/HGF-R и 4 — в группе с высоким Met/HGF-R-окрашиванием. Ни один из них не имел отдаленных метастазов во время исходного обследования. Время наблюдения за остальными пациентами с дифференцированными раками щитовидной железы (120 папиллярных и 21 фолликулярный) составило 5,5 лет.

Связь между Met/HGF-R и другими параметрами. Все пациенты с папиллярным раком щитовидной железы были разделены на 2 подгруппы: 1-я с отрицательным/низким Met/HGF-R ($n = 50$), 2-я с высоким выражением экспрессии Met/HGF-R

($n = 70$). Клинические и гистопатологические характеристики этих групп суммированы в табл. 2.

Папиллярный рак в этих 2 группах не различался по диаметру опухоли, ее гистологическому типу, экстратиреоидному распространению или метастазированию в лимфатические узлы. Папиллярный рак с отрицательным/низким Met/HGF-R сочетался с наличием сосудистой инвазии (18,0% против 4,3% в противоположной группе; $p = 0,0308$) и отдаленными метастазами в отличие от опухолей, имевших высокий Met/HGF-R (10,0% против 0%; $p = 0,0251$). Рецидивы рака были более частыми в группе с отрицательным/низким Met/HGF-R, чем в группе с высоким Met/HGF-R ($p = 0,0248$; табл. 3). Наличие метастазирования в лимфатические узлы (88% против 55,7%) и отдаленного метастазирования (28,0% против 2,2%) было значительно выше в группе с отрицательным/низким Met/HGF-R, чем в группе с высоким Met/HGF-R ($p = 0,0002$; см. табл. 3). 18 (36%) из 50 пациентов, которые умерли от рака на момент заключительного обследования, характеризовались отрицательным/низким Met/HGF-R, тогда как в группе с высоким Met/HGF-R такой исход был только у 7 (10%) из 70 больных ($p = 0,0012$; см. табл. 3). У больных фолликулярным раком наблюдалось 6 случаев отдаленного метастазирования и 1 пациент умер. Статистически значимой связи между нали-

Таблица 2

Связь между экспрессией Met/HGF-R и клинико-морфологическими показателями у больных с папиллярным раком щитовидной железы

Показатель	Отрицательный/низкий Met/HGF-R ($n = 50$)	Высокий Met/HGF-R ($n = 70$)	p
Пол:			
женский	41 (82,0)	60 (85,7)	нд
мужской	9 (18,0)	10 (14,3)	
Возраст, годы:			
≤ 45	32 (64,0)	47 (67,1)	нд
> 45	18 (36,0)	23 (32,9)	
Диаметр опухоли, см			
≤ 1	8 (26,0)	16 (22,9)	
1,1—4	35 (70,0)	49 (70,0)	нд
> 4	7 (14,0)	5 (7,1)	
Мультифокальная опухоль:			
нет	34 (68)	42 (60)	нд
да	16 (32)	28 (40)	
Билатеральная опухоль:			
нет	37 (74,0)	55 (78,6)	нд
да	13 (26,0)	15 (21,4)	
Экстратиреоидное распространение:			
нет	27 (54,0)	43 (61,4)	
да	23 (46,0)	27 (38,6)	нд
Метастазы в лимфатические узлы:			
нет	20 (40,0)	39 (55,7)	
да	30 (60,0)	31 (44,3)	нд
Сосудистая инвазия:			
нет	41 (82,0)	67 (95,7)	
да	9 (18,0)	3 (4,3)	0,0308
Отдаленные метастазы:			
нет	45 (90,0)	70 (100)	
да	5 (10,0)	0 (0)	0,0251

Примечание. Здесь и в табл. 4 и 5: "нет" — отсутствие признака, "да" — наличие признака, нд — недостоверно.

Таблица 3

Данные динамического наблюдения за больными с папиллярным раком щитовидной железы с отрицательным/низким или высоким Met/HGF-R

Показатель	Число пациентов с негативным или низким Met/ HGF-R (n = 50)	Число пациен- тов с высоким Met/HGF-R (n = 70)	p
Метастазы в лимфатиче- ские узлы:			
исходно	30 (60,0)	31 (44,3)	0,1304
появились за период наблюдения	14 (28,0)	8 (11,4)	0,0948
всего	44 (88,0)	39 (55,7)	0,0002
Отдаленные метастазы:			
исходно	5 (10)	0	0,0251
появились за период наблюдения	9 (18)	2 (2,2)	0,0248
всего	14 (28)	2 (2,2)	0,0002
Исход:			
больные без рецидива (условно здоровые)	32 (64,0)	63 (90)	
больные с рецидивом	15 (30,0)	6 (8,6)	
умерли от рака	3 (6,0)	1 (1,4)	0,0025

нием Met/HGF-R и отдаленным метастазированием не выявлено.

Одновариантный анализ. Анализировали те случаи папиллярного рака, в которых Met/HGF-R отсутствовал, и те случаи фолликулярного рака, в которых он был фокально выражен. Одновариантный анализ Коха показал, что риск развития отдаленного метастазирования был выше у больных с опухолями при отрицательном/низком Met/HGF-R, чем у пациентов с высоким Met/HGF-R ($p = 0,0011$). Сосудистая инвазия опухоли ($p = 0,0000$), возраст старше 45 лет ($p = 0,0140$), экстратиреоидное распространение опухоли ($p = 0,0073$), и диаметр опухоли более 4 см ($p = 0,01352$) также свидетельствовали об увеличении риска отдаленного метастазирования. Коэффициенты опасности такого риска представлены в табл. 4. При этом в представленном ряде только в 2 из 70 случаев больные с высокой экспрессией Met/HGF-R имели отдаленные метастазы. У этих 2 пациентов из Италии были и другие факторы риска, а именно возраст и пол (мужчины 59 и 60 лет), запущенное заболевание, характеризующееся обширной инвазией опухоли в трахею. Другие параметры, включая пол, инфильтрацию капсулы, мультифокальность, билатеральность и наличие метастатических лимфатических узлов, практически не были связаны с развитием отдаленного метастазирования.

Многовариантный анализ. Получена пропорциональная модель опасности, в которой 4 параметра независимо связаны с вероятностью развития отдаленного метастазирования опухоли: отрицательный/низкий Met/HGF-R ($p = 0,0036$), экстратиреоидное распространение опухоли ($p = 0,0181$), возраст (младше и старше 45 лет; $p = 0,0099$) и сосудистая инвазия ($p = 0,0358$). Коэффициенты опасности представлены в табл. 5.

Наиболее ценным в клинической практике представляется определение экспрессии Met/HGF-R для оценки прогноза у больных с папиллярным раком щитовидной железы. Известно, что папиллярные раки метастазируют в региональные лимфатические узлы в 40–60% случаев, но только в 10–

Таблица 4

Одновариантный анализ пациентов с папиллярным раком щитовидной железы в соответствии с клинико-патологическими критериями и выраженностью экспрессии Met/HGF-R

Критерий	Отдаленное метастазирование		
	коэффициент опасности	интервал 95% дове- рительности	p
Met/HGF-R:			
высокий	1,00		
негативный/низкий	11,86	2,69—52,31	0,0011
Сосудистая инвазия:			
нет	1,00		
да	10,20	3,78—27,52	0,0000
Экстратиреоидное распространение:			
нет	1,00		
да	4,71	1,52—14,62	0,0073
Возраст, годы:			
≤ 45	1,00		
> 45	3,56	1,29—9,79	0,0140
Диаметр опухоли, см			
< 1	1,00		
1—4	1,78	0,39—8,10	0,4587
> 4	6,20	1,13—33,92	0,0352
Пол:			
женский	1,00		
мужской	2,62	0,91—7,55	0,0741

15% случаев происходит развитие гематогенного метастазирования при данном типе рака [2]. Мы показали, что отрицательное/низкое выражение экспрессии Met/HGF-R является наиболее эффективным показателем гематогенного метастазирования. Met/HGF-R не связан с другими характеристиками опухоли, включая ее гистологический вариант, размер, экстратиреоидное распространение и метастазирование в лимфатические узлы.

Результаты проведенного нами исследования Met/HGF-R были сопоставимы с определением Met/HGF-R с помощью количественных методов [9]. Однако иммуногистохимический метод, несомненно, нуждается в адекватной стандартизации при использовании его в различных лабораториях.

Таблица 5

Многовариантный анализ пациентов с папиллярным раком щитовидной железы в соответствии с клиническими и патологическими параметрами и выражением экспрессии Met/HGF-R

Критерий	Отдаленное метастазирование		
	коэффициент опасности	интервал 95% дове- рительности	p
Met/HGF-R:			
высокий	1,00		
негативный/низкий	9,71	2,10—44,90	0,0036
Сосудистая инвазия:			
нет	1,00		
да	3,19	1,08—9,46	0,0358
Экстратиреоидное распространение:			
нет	1,00		
да	4,25	1,28—14,11	0,0181
Возраст, годы:			
≤ 45	1,00		
> 45	3,99	1,39—11,45	0,0099

Поскольку выражение экспрессии Met/HGF-R может измеряться не только в срезах ткани, но и в цитологических пунктатах, она может стать полезным маркером для выбора тактики лечения и наблюдения за больными раком щитовидной железы. Полученные результаты соотносятся и с имеющейся в литературе информацией относительно Met/HGF-R. Так, имеются данные о том, что отрицательная экспрессия Met/HGF-R связана со значительно более коротким выживанием больных раком поджелудочной железы и раком молочной железы по сравнению с теми пациентами, у которых выявлена его высокая экспрессия [3, 5]. Биологическая взаимосвязь между отрицательной/низкой экспрессией Met/HGF-R и отдаленным метастазированием при папиллярном раке щитовидной железы не является неожиданной, принимая во внимание тот факт, что фактор роста гепатоцитов — HGF — стимулирует рост клетки, ее подвижность, проницаемость клеточной мембраны и ряд других морфогенетических процессов типа ангиогенеза [8]. На некоторых линиях раковых клеток, если они дифференцированы, HGF стимулирует морфогенетическую реакцию, которая является тканеопосредованной и наследственно закрепляется. Хорошо-дифференцированные раковые клетки щитовидной железы с высокой экспрессией Met/HGF-R отвечают на влияния HGF изменениями в поляризации мембран [10]. Поскольку Met/HGF-R выражен почти в 70% папиллярных карцином, это и является самым начальным этапом в процессе поэтапного канцерогенеза. Снижение же экспрессии

Met/HGF-R может указывать на развитие более агрессивной в метастатическом плане опухоли.

Выводы

1. Гиперэкспрессия Met/HGF-R — это раннее явление в тиреоидном канцерогенезе, наиболее характерное для папиллярного типа рака.

2. В папиллярном раке щитовидной железы отрицательная/низкая экспрессия Met/HGF-R служит наиболее важным показателем высокой вероятности гематогенного метастазирования опухоли. Данный маркер может широко использоваться в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Янов Ю. К., Новик А. А., Белохвостов А. С. // Клин. мед. — 1999. — № 11. — С. 4—9.
2. Belfiore A., La Rosa G. L., Padova G. et al. // Cancer. — 1987. — Vol. 60. — P. 3096—3101.
3. Bieche I., Champeme M. H., Matifas F. et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 139—143.
4. Dulgeroff A. J., Hershman J. M. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 500—515.
5. Furukawa T., Duguid W. P. // Am. J. Pathol. — 1995. — Vol. 147. — P. 889—895.
6. Manenti G., Pilotti S., Re F. C. et al. // Eur. J. Cancer. — 1994. — Vol. 30A. — P. 987—993.
7. Mazzerri E. L. // Endocr. Tumors. — 1993. — Vol. 11. — P. 278—333.
8. Ponzetto C., Giordano S. et al. // Oncogen. — 1991. — Vol. 6. — P. 553—559.
9. Yang Y., Spitzer E. // J. Cell Biol. — 1995. — Vol. 131. — P. 215—226.
10. Yoshinaga Y., Matsuno Y., Fujita A. // Jpn. J. Cancer Res. — 1993. — Vol. 84. — P. 1150—1158.

Поступила 01.02.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.441-092:616-008.921.5-008.64]-053.31-07

Э. П. Касаткина, Д. Е. Шилин, Л. М. Петрова, Х. А. Хатамова, Е. Н. Локтева, Т. И. Самарчева, В. И. Акиншин

РОЛЬ ЙОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В НЕОНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ; детская областная клиническая больница (главный врач И. Г. Винжего), Белгород

С учетом сведений литературы о влиянии пренатального обеспечения йодом на состояние тиреоидной функции плода и новорожденного изучены популяционная частота неонатальной гипертиреотропинемии (НГТ) в йоддефицитном регионе и эффективность йодной профилактики в ее предупреждении по результатам массового скрининга новорожденных на гипотиреоз. Концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в образцах цельной крови, высушенной на бумажных бланках, исследована в 1995—1998 г. у 29 588 новорожденных Белгородской области РФ ("Neonatal hTSH FEIA" — "Labsystems OY", Финляндия). Легкая йодная недостаточность на этой территории (медиана йодурии 60 мкг/л; $n = 1313$) сопровождалась чрезвычайно высокой частотой НГТ: более 5 мЕд/л у 47%, более 20 мЕд/л у 7% новорожденных. Массовая профилактика йодированной поваренной солью в течение 1 года привела к отчетливому сокращению частоты НГТ (в 1,6 раза; $p < 0,001$) и к очевидному смягчению тяжести данного индикатора (с тяжелой до умеренной). Групповая профилактика среди беременных препаратами йодида калия (200 мкг/сут) привела за аналогичный период к более эффективному снижению частоты патологического показателя (в 5 раз; $p < 0,001$). Уменьшение распро-

Population frequency of neonatal hyperthyrotropinemia (NHT) in an iodine deficient region was studied with consideration for published reports about the relationship between prenatal iodine supply and fetal and neonatal thyroid function, and the efficiency of iodine prevention of this condition was evaluated by the results of overall screening of newborns for hypothyrosis. The concentrations of thyrotropic hormone (TTH) in whole blood specimens dried on paper were measured in 29588 newborns in the Belgorod region (Russia) in 1995-1998 using the Neonatal hTSH FEIA (Labsystems OY, Finland). Slight iodine deficiency in this region (median iodine excretion with urine 69 mcg/liter, $n = 1313$) was associated with an extremely high incidence of NHT: more than 5 iU/liter in 47% and more than 20 iU/liter in 7% newborns. Overall prevention with iodinated table salt during 1 year notably decreased the incidence of NHT (by 1.6 times, $p < 0.001$) and alleviated its severity from severe to mild degree. Preventive treatment of pregnant women by potassium iodide (200 mcg/day) during the same period more effectively