

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 тканьюпосредованной 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. // Клини. 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. Mazzaferri 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 последилового 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

странности НГТ на фоне пренатальной дотации йода сопровождалось снижением среднего уровня ТТГ, причем только за счет новорожденных, имевших высокие значения гормона, а в случаях нормальных концентраций ТТГ его среднее содержание оставалось без динамики. Таким образом, нарушения тиреоидной функции у новорожденных (в виде НГТ) служат надежным индикатором йодной недостаточности на внутриутробном этапе развития ребенка; они с успехом устраняются превентивными мерами путем фармакологической дотации микродоз йода, удовлетворяющих на протяжении всего периода гестации повышенную физиологическую потребность в нем; на этапе организационного становления массовой противозобной профилактики йодированной пищевой солью оправдана групповая профилактика препаратами йодида калия у лиц групп риска, в первую очередь среди беременных; компенсация пренатального дефицита удешевляет стоимость скрининга на врожденный гипотиреоз за счет снижения потребности в ретестировании ТТГ.

decreased the incidence of the pathological parameter (fivefold,  $p < 0.001$ ). A lower incidence of NHT resultant from prenatal iodine treatment was associated with a lowering of the mean TTH level solely at the expense of the newborns with high levels of the hormone; if TTH levels were normal, they did not change. Therefore, thyroid dysfunction in newborns (NHT) indicates iodine deficiency in a region during intrauterine development; this abnormality can be prevented by iodine treatment in microdoses meeting the physiological requirement in iodine, which is increased during gestation. At the beginning of overall prevention of goiter by iodinated table salt, group prevention with potassium iodide is justified in risk groups, primarily in pregnant women; compensation of prenatal deficiency decreases the cost of screening for congenital hypothyrosis due to a lower requirement in TTH retesting.

Тиреоидные гормоны на этапе внутриутробного развития являются важнейшими регуляторами формирования и созревания головного мозга будущего ребенка. В I триместре беременности на стадии эмбриональной жизни полноценная анатомо-морфологическая закладка ЦНС обеспечивается гормонами материнской щитовидной железы, а последующее фетальное развитие ткани мозга и процессы миелинизации компонентов межнейрональных связей зависят от гормональной активности щитовидной железы плода [2, 13]. Определяющим фактором для успешного протекания обеих фаз пренатальной жизни и раннего постнатального периода, непременным залогом адекватного снабжения развивающегося организма тиреоидными гормонами (сначала от матери, а позднее — собственной железой) является достаточное обеспечение его физиологическими количествами йода [1, 2, 14]. В условиях йодного дефицита вторичная тиреоидная недостаточность беременной и плода служат основной предпосылкой как для формирования разнообразных отклонений со стороны ЦНС (неврологический кретинизм и субкретинизм), так и для неонатальной тиреоидной дезадаптации (транзиторный неонатальный гипотиреоз) [1, 2, 16]. Присущий большинству географических ареалов Земного шара и территорий Российской Федерации в частности дефицит природного йода определяет серьезную медико-социальную значимость и научно-практическую актуальность всестороннего изучения адаптационных резервов щитовидной железы новорожденных и поиска эффективных способов для их повышения.

Целью исследования явились изучение в йоддефицитном регионе частоты и особенностей формирования неонатальной дезадаптации тиреоидной системы, оценка роли йодной профилактики среди беременных в компенсации функции щитовидной железы у новорожденных, а также сравнительный анализ эффективности различных ее методов (массового и группового).

## Материалы и методы

Исследование выполнено в 1995—1998 гг. на территории Белгородской области, расположенной на юге Центрально-Черноземного региона РФ, где ранее нами установлено наличие йодной недостаточности легкой степени [3].

В рамках Федеральной программы "Дети России" (раздел "Дети-инвалиды") с мая 1995 г. во всех районах области внедрен неонатальный скрининг на гипотиреоз. Концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в образцах цельной крови, высушенной на бумажных бланках, определена у 29 588 новорожденных. Исследования выполняли в медико-генетической лаборатории детской областной больницы иммуноферментным методом на реактивах "Neonatal hTSH FEIA" и флюорометре "Fluoroscan II Neonat" фирмы "Labsystems OY" (Финляндия). Вычисляли частоту встречаемости и средние величины неонатальных показателей ТТГ в интервалах концентраций, разделенных пороговыми значениями 5, 20, 50 и 100 мЕд/л [4, 10]. Фактический материал анализировали отдельно в 2 этапа: за первые 2 года проведения скрининга (1995—1996 гг.) — до начала противозобных мероприятий, а также за последние 2 года (1997—1998 гг.) — на фоне внедрения в области массовой и групповой йодной профилактики.

Параметры ренальной экскреции йода изучены методом случайной выборки у 1313 детей 5—14 лет (у 598 — в 1995 г. и у 715 — в 1997 г.), проживавших в 5 (из 21) районах области и не получавших препараты йода и тиреоидных гормонов. Содержание йода в утренней порции мочи оценивали после предварительного влажного озоления образцов [17] церий-арсенитовым методом в реакции Санделла—Колтхоффа [15] на спектрофотометре фирмы "Chemist" в лаборатории клинической биохимии (зав. — доктор мед. наук Б. П. Мищенко) ЭНЦ РАМН.

Кроме того, в двух районах для характеристики эндемического процесса у детей препубертатного возраста (6—12 лет) с помощью УЗИ [6] измеряли объем щитовидной железы ( $n = 490$ ; ALOKA SSD-500, датчик 7,5 МГц) в соответствии с современными рекомендациями ВОЗ [12]. Для сравнительной оценки полученных результатов использовали нормативы верхней границы нормы тиреоидного объема в зависимости от возраста [11], возраста по полу и площади поверхности тела по полу [8].

Математическую обработку фактического материала выполняли на ЭВМ с применением пакета прикладных программ для медико-биологических исследований STATGRAPHICS (версия 2.1). Она включала в себя традиционные методики вариационной статистики и дисперсионный анализ

Критерии тяжести йоддефицитных состояний (ВОЗ, 1994 г.) и оценка йодного дефицита в Белгородской области РФ (1995—1997 гг.)

Показатель	Обследуемая популяция	Степень тяжести (ВОЗ, 1994 г.)			В Белгородской области РФ (1995—1997 гг.)	
		легкая	умеренная	тяжелая	величина показателя	оценка показателя
Зоб (щитовидная железа >0 степени), %	Школьники 6—12 лет	5,0 ± 19,9	20,0 ± 29,9	≥ 30,0	36,9 ± 2,2 (n = 490)	Тяжелая
Тиромегалия (объем щитовидной железы >97 перцентиля), %	Школьники 6—12 лет	5,0—19,9	20,0—29,9	≥ 30,0	а) 36,9 ± 2,2 (n = 490)	Тяжелая
					б) 7,4 ± 1,2 (n = 490)	Легкая
					в) 6,3 ± 1,1 (n = 490)	Легкая
ТТГ цельной крови >5 мМЕ/л, %	Новорожденные	3,0—19,9	20,0—39,9	≥ 40,0	46,8 ± 0,4 (n = 18 903)	Тяжелая
Медиана йодурии, мкг/л	Школьники	50—99	20—49	< 20	69,0 [22,9—82,5] (n = 1313)	Умеренная—легкая

Примечание. Частота зоба по данным УЗИ приведена в соответствии с возрастными нормативами по R. Gütekunst и соавт. (а) и F. Delange и соавт. (б), а также из расчета на площадь поверхности тела по F. Delange и соавт. (в).

ANOVA. В статье обсуждаются только достоверные различия при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

### Йодное обеспечение и зобная эндемия в Белгородской области

Изучение показателей ренальной экскреции йода у детей Белгородской области позволило установить, что население этого региона проживает в условиях йодной недостаточности (табл. 1). В 6 из 10 обследованных населенных пунктов отмечалась легкая, а в 4 — более выраженная степень тяжести дефицита йода (судя по величине медианы йодурии, 74,9 и 38,5 мкг/л соответственно). В целом представлениям об умеренной йодной недостаточности в данной местности соответствовали сведения о невысокой распространенности эндемического зоба у детей 6—12 лет — 6—7% (согласно нормативам тиреоидного объема, предложенным в 1997 г. F. Delange и соавт. [8] и утвержденным ВОЗ).

Вместе с тем результаты анализа по другим индикаторам йодного дефицита [12] указывали на более интенсивную напряженность эндемического процесса. Так, по данным оценки размеров щитовидной железы методом пальпации и ультразвуку-

вой волюмометрии по нормативам R. Gütekunst [11], зобная эндемия в Белгородской области до внедрения йодной профилактики имела тяжелую степень — 37% (см. табл. 1). Кроме того, на тяжелый характер эндемии указывала и чрезвычайно высокая распространенность в эти годы неонатальной гипертиреотропинемии (НГТ) — 47% по данным массового скрининга новорожденных. В настоящее время признается, что именно в этом возрасте параметры тиреоидной системы (в первую очередь ТТГ) служат наиболее чувствительным индикатором воздействия разнообразных зобогенных факторов — дефицита йода и(или) избытка экотоксикантов [3, 5, 7]. Поэтому не случайно ВОЗ рекомендует динамическую оценку ТТГ при неонатальном скрининге и в качестве важнейшего критерия эффективности йодной профилактики [9, 12].

Таким образом, приведенные данные о неблагоприятии тиреоидного статуса у новорожденных Белгородской области убедительно подтверждают наличие зобной эндемии, обусловленной в том числе и недостаточностью природного йода в биосфере. Влияние восполнения имеющегося дефицита микроэлемента у населения на распространенность гипертиреотропинемии в неонатальном периоде проанализировано нами в зависимости от применявшихся способов йодной профилактики — массовой и групповой (у беременных).

### Результаты массовой профилактики с помощью йодированной соли

В связи с вступлением в силу постановлений ряда федеральных служб и в соответствии с указаниями областной администрации массовая йодная профилактика среди населения Белгородской области началась с 1997 г. "слепым" способом путем насыщения потребительского рынка йодированной поваренной солью.

По понятным причинам нерепрезентативность данных скрининга на начальном этапе становления этой службы (неполный 1995 г.) и на переходном этапе инициации массовой йодной профилактики (1997 г.) проведен сравнительный анализ распространенности случаев определения уровня ТТГ > 5 мЕд/л у новорожденных в 1996 и 1998 гг. Установлено, что уже через 1 год после внедрения профилактических мероприятий частота НГТ в целом по области достоверно снизилась на 11% (с  $51,1 \pm 0,6\%$  в 1996 г. до  $40,2 \pm 0,5\%$ ;  $p < 0,001$ ).

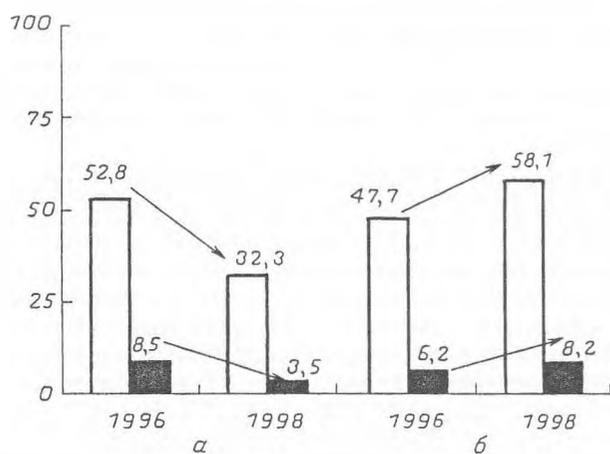


Рис. 1. Частота патологических значений ТТГ у новорожденных в зависимости от характера динамики неонатальной гипертиреотропинемии в 1998 г. по отношению к 1996 г.

а — с позитивной динамикой (16 районов; 76%); б — с негативной динамикой (5 районов; 24%). По оси ординат — частота повышенных значений (%); по оси абсцисс — годы. Светлые столбчки — ТТГ > 5 мЕд/л; темные столбчки — ТТГ > 20 мЕд/л.

Сведения о распространенности НГТ у детей Белгородской области по районам в динамике (1996—1998 гг.)

Районы	Частота определения уровней ТТГ > 5 мЕд/л у новорожденных			
	число случаев (числитель) от общего числа обследованных (знаменатель)		частота, %	
	1996 г.	1998 г.	1996 г.	1998 г.
Алексеевский	152/338	131/396	44,97 ± 2,71	33,08 ± 2,36
Белгородский	1432/2547	1247/4565	56,22 ± 0,98	27,32 ± 0,66
Борисовский	14/63	9/62	22,22 ± 5,24	14,52 ± 4,47
<b>Валуйский</b>	<b>135/346</b>	<b>193/444</b>	<b>39,02 ± 2,62</b>	<b>43,47 ± 2,35</b>
Вейделевский	86/118	109/159	72,88 ± 4,09	68,55 ± 3,68
<b>Волоконовский</b>	<b>55/152</b>	<b>113/206</b>	<b>36,18 ± 3,90</b>	<b>54,85 ± 3,47</b>
Грайворонский	43/104	53/140	41,35 ± 4,83	37,86 ± 4,10
Губкинский	525/962	457/841	54,57 ± 1,61	54,34 ± 1,72
Ивнянский	16/37	—/0	43,24 ± 8,14	—
Красногвардейский	93/189	122/291	49,21 ± 3,64	41,92 ± 2,89
Корочанский	21/46	32/103	45,65 ± 7,34	31,07 ± 4,56
Новооскольский	62/148	33/125	41,89 ± 4,06	26,40 ± 3,94
Прохоровский	37/138	23/155	26,81 ± 3,77	14,84 ± 2,86
Ракитянский	107/235	54/174	45,53 ± 3,25	31,03 ± 3,51
Ровеньский	68/178	16/189	38,20 ± 3,64	8,47 ± 2,03
<b>Старооскольский</b>	<b>761/1480</b>	<b>1164/1842</b>	<b>51,42 ± 1,30</b>	<b>63,19 ± 1,12</b>
<b>Чернянский</b>	<b>61/154</b>	<b>115/187</b>	<b>39,61 ± 3,94</b>	<b>61,50 ± 3,56</b>
<b>Шебекинский</b>	<b>233/479</b>	<b>319/598</b>	<b>48,64 ± 2,28</b>	<b>53,34 ± 2,04</b>
Яковлевский	115/145	106/208	79,31 ± 3,36	50,96 ± 3,47
В целом по области	4016/7859	4296/10685	51,10 ± 0,56	40,21 ± 0,47

Примечание. Районы с негативной динамикой НГТ выделены полужирным шрифтом.

В то же время при сопоставлении данных по районам оказалось, что такой положительный эффект характерен лишь для большей части, но не для всей территории области (табл. 2, рис. 1). Так, в 5 из 21 района, в которых ежегодно рождается примерно 1/3 детей области, отмечена отрицательная динамика в виде повышения частоты нефизиологических значений ТТГ (как "пограничных" — 5—20 мЕд/л, так и явно патологических, подозрительных на врожденный гипотиреоз — выше 20 мЕд/л). Можно предполагать, что отсутствие позитивных перемен в этих районах обусловлено неудовлетворительной реализацией мер по закупке йодированной соли — это сельскохозяйственные территории, отдаленные от крупных городов, с неразвитой инфраструктурой торговли. Поэтому представляло интерес сопоставить результаты скрининга в двух территориальных группах: в 16 районах, имевших позитивные сдвиги на фоне йодной профилактики, и в 5 районах, где таковых не отмечено. Материалы, иллюстрированные рис. 1, показывают, что на большинстве территорий даже недлительная массовая профилактика существенно отражается на показателях скрининга, приводя не только к количественному снижению частоты НГТ (почти на 27%, или в 1,6 раза — с  $52,8 \pm 0,7$  до  $32,3 \pm 0,5\%$ ;  $p < 0,001$ ), но и к принципиальному качественному сдвигу — отчетливому смягчению степени тяжести йоддефицита (по индикатору распространенности НГТ, перешедшей из разряда тяжелой ( $\geq 40\%$ ) в умеренно выраженную (20—39,9%), согласно указаниям ВОЗ [12]). Нет оснований сомневаться в том, что полная и долговременная реализация профилактической программы (за счет повсеместного улучшения ее организации и по мере ее пролонгации) будет приводить к неуклонному сокращению частоты НГТ на всех территориях региона [9, 12].

Следует отметить важный экономический аспект этой проблемы, касающийся стоимости службы неонатального скрининга на гипотиреоз. Известно, что если тяжелый дефицит йода увеличивает частоту эндемического кретинизма, то легкая йодная недостаточность определяет менее выраженные нарушения тиреоидной функции у плода и новорожденного, вызывая непродолжительный транзиторный гипотиреоз в первые недели и месяцы жизни. По этой причине стоимость скринингующей программы на гипотиреоз на любой йоддефицитной территории сравнительно высока (за счет необходимости больших финансовых вложений для ретестирования младенцев с патологическими уровнями ТТГ в первичном анализе). Так, необходимость в повторном обследовании до введения профилактических мероприятий составляла 6,6% от числа родившихся (в разные годы 5,4—7,7%), но на фоне йодной профилактики потребность в проведении ретестов снизилась на большинстве территорий (в 16 районах) с  $8,5 \pm 0,4$  до  $3,5 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,001$ ), что удешевило систему скрининга на 5%.

Таким образом, получены убедительные данные о положительном влиянии массовой йодной профилактики на частоту НГТ уже через непродолжительный срок — около 1 года. Тем не менее на этапе становления этой программы, который требует определенного времени, и до ее окончательного внедрения сохраняющийся дефицит йода продолжает отрицательно влиять на здоровье населения и прежде всего на крайне чувствительную часть популяции — бере-

менных женщин и детей, начиная с фетальной жизни и периода новорожденности. Сведения о роли полноценного обеспечения йодом в процессах созревания головного мозга на пренатальном и раннем постнатальном этапах развития ребенка [1, 2, 13, 14], о повышенной потребности беременной в этом микроэлементе [1, 2, 12], а также малосолевая диета беременной обосновывают необходимость применения во время гестации более физиологичного подхода — специализированной йодной дотации на групповой и индивидуальной основе.

#### Результаты групповой профилактики среди беременных препаратами йода

В 2 районах области, обследованных в 1997 г. по протоколу ICCIDD, прослежена динамика НГТ в течение 4 лет проведения скрининга. Оба района территориально близки, имеют однородный тип сельскохозяйственного производства, здравоохранения, торговли и сопоставимый характер йодного обеспечения, соответствующий легкой степени дефицита микроэлемента (медиана йодурии около 80 мкг/л) [4]. В одном районе (Ровеньском) со второй половины 1997 г. внедрена групповая профилактика беременных препаратами йода<sup>1</sup>, другой (Валуйский) служил контролем.

<sup>1</sup>Беременным с момента постановки на учет в женской консультации и до родов назначали различные препараты йода калия из расчета 200 мкг/сут ежедневно.



Рис. 2. Эффективность гестационной йодной профилактики (а) в предупреждении неонатальной тиреоидной дисфункции (б).

По оси ординат: слева — частота повышенных значений (в %); справа — средний уровень ТТГ (в мЕд/л); по оси абсцисс — годы. 1 — ТТГ > 5 мЕд/л; 2 — ТТГ > 20 мЕд/л; 3 — средний уровень ТТГ.

По всем исследованным параметрам неонатального статуса тиреоидной системы в группе новорожденных, получавших пренатально дополнительную дотацию йода, установлены существенно лучшие показатели (рис. 2 и 3), чем у младенцев, родившихся в том же районе в течение 2 предыдущих лет (внутренний контроль), и у детей соседнего района, где групповая профилактика беременных не проводилась все 4 года (внешний контроль). На рис. 2 видно, что частота НГТ выше 5 мЕд/л сократилась с  $35,9 \pm 2,6\%$  в первые 2 года наблюдения ( $n = 354$ ) до  $7,1 \pm 1,7\%$  в последующие 2 года групповой профилактики ( $n = 238$ ;  $p < 0,001$ ), уровень ТТГ выше 20 мЕд/л — с  $3,1 \pm 0,9$  до  $0\%$  ( $p = 0,05$ ), а средний уровень ТТГ снизился с  $5,6 \pm 0,4$  до  $2,8 \pm 0,2$  мЕд/л ( $p < 0,001$ ). В то же время эти показатели в группе внешнего контроля (исходно большие, но сопоставимые в 1995—1996 гг. с показателями основной группы) оставались неудовлетворительно высокими и в последующие годы наблюдения без пренатальной дачи йода: частота НГТ выше 5 мЕд/л увеличилась с  $38,3 \pm 2,0\%$  ( $n = 604$ ) до  $44,4 \pm 2,0\%$  ( $n = 601$ ;  $p < 0,03$ ), НГТ выше 20 мЕд/л — с  $4,8 \pm 0,9$  до  $9,9 \pm 2,0\%$  ( $p < 0,001$ ), а средний уровень ТТГ возрос с  $6,1 \pm 0,3$  до  $7,9 \pm 0,6$  мЕд/л ( $p < 0,006$ ).

Примечательно, что в обоих районах соответствующая динамика средних уровней ТТГ в крови у новорожденных наблюдалась только тогда, когда имелись повышенные концентрации гормона сверх физиологического порога 5 мЕд/л (см. рис. 3). В основной группе содержание ТТГ достоверно уменьшилось на фоне йодной профилактики лишь у тех, у кого сохранялась НГТ (с  $12,0 \pm 0,6$  мЕд/л в 1995—1996 гг. до  $7,0 \pm 0,4$  мЕд/л в 1997—1998 гг.;  $p < 0,05$ ), но оно оставалось на оптимальном (неподавленном) уровне у детей с нормальной концентрацией гормона ( $2,1 \pm 0,1$  и  $2,3 \pm 0,1$  мЕд/л). Во внешнем контроле в условиях некомпенсированного пренатального дефицита йода в увеличившейся по численности группе детей с нефизиологически высоким уровнем ТТГ отмечено возрастание и его средней величины (с  $12,6 \pm 0,5$  до  $14,7 \pm 0,9$  мЕд/л;  $p < 0,05$ ), тогда как средние нормальные значения ТТГ оставались без особой ди-



Рис. 3. Эффективность гестационной йодной профилактики (а) в предупреждении неонатальной тиреоидной дисфункции (б) в группах новорожденных с нормальным (1) и повышенным (2) содержанием ТТГ в цельной крови.

По оси ординат — средний уровень ТТГ (в мЕд/л); по оси абсцисс — годы. 1 — ТТГ < 5 мЕд/л; 2 — ТТГ > 5 мЕд/л.

намики ( $1,9 \pm 0,1$  и  $2,2 \pm 0,1$  мЕд/л), как и в основной группе новорожденных.

Таким образом, эффективность групповой профилактики беременных препаратами йода оказалась более эффективной в достижении цели улучшения тиреоидного статуса новорожденных, чем "слепая" профилактика йодированной солью. За одинаковый промежуток времени в первом случае частота НГТ сократилась в 5 раз, тогда как во втором — менее чем вдвое (см. выше). По этой причине групповая профилактика среди беременных без тиреоидной патологии, но проживающих в условиях легкой и среднетяжелой недостаточности йода в биосфере, официальными препаратами йодида калия из расчета 200 мкг/сут рекомендуется на протяжении всего периода гестации для всех йоддефицитных территорий на этапе внедрения массовой противозобной профилактики алиментарными средствами.

## Выводы

1. Адекватное обеспечение йодом на этапе внутриутробного развития является неперенным условием полноценной адаптации тиреоидной системы ребенка в периоде новорожденности. Пренатальный дефицит йода определяет высокую частоту НГТ и поэтому служит основанием для йодной профилактики у беременных.

2. Динамика распространенности НГТ, оцениваемая при анализе результатов массового скрининга новорожденных на гипотиреоз (по параметрам частоты случаев определения уровня ТТГ цельной крови выше 5 мЕд/л и выше 20 мЕд/л), служит информативным показателем эффективности йодной профилактики.

3. Массовая профилактика йодированной солью смягчает дефицит йода (умеренного и легкого) уже через непродолжительный период времени — около 1 года, что приводит к значимому сокращению частоты случаев гипертиреотропинемии у новорожденных (в 1,6 раза).

4. Групповая профилактика йоддефицитной патологии плода и новорожденного препаратами йода, назначенными беременным в физиологической дозе на протяжении всего гестационного периода, имеет отчетливые преимущества перед массовыми способами "слепой" профилактики, поскольку определяет выраженное снижение частоты НГТ (в 5 раз).

5. Йодная профилактика наряду с решением медицинских задач, нацеленных на ликвидацию зобной йоддефицитной эндемии, обладает дополнительной социально-экономической эффективностью. Последняя реализуется за счет сокращения в короткие сроки финансовых затрат государства на материальное обеспечение службы неонатального скрининга на гипотиреоз, поскольку в результате йодной профилактики существенно и быстро снижается распространенность транзиторного гипотиреоза и потребность в ретестировании новорожденных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глиноэр Д. // Тиреоид Россия: Пер. с англ. — М., 1997. — С. 19–26.
2. Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 3–7.
3. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Федотов В. П., Белослудцева Т. М. // Там же. — № 5. — С. 8–12.
4. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Петрова Л. М. и др. // Там же. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 29–34.
5. Мамбеткаримов Г. А. Функциональное состояние щитовидной железы у новорожденных в зоне аральского экологического кризиса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.

6. Brunn J., Block U., Ruf G. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 1981. — Bd 106. — S. 1338.
7. Carta Sorcini M., Diiodato A., Fazzini G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1988. — Vol. 11. — P. 309–312.
8. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180–187.
9. Delange F. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 1185–1192.
10. Guidelines on the Prevention and Control of Congenital Hypothyroidism // WHO/HDP/CON. HYPO/GL/90.4. — Geneva, 1991.
11. Gütekunst R., Martin-Teichert H. // Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Concern / Eds F. Delange et al. — New York, 1993. — P. 109–118.
12. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Through Salt Iodization. N 6. WHO/NUT. — Geneva, 1994.
13. Morreale de Escobar G., Escobar del Rey F. // Topical Endocrinol. — 1996. — N 2. — P. 3–6.
14. Obrègon M. J., Calvo R. M., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. // The Thyroid and Age / Eds A. Pinchera et al. — Stuttgart, 1998. — P. 49–73.
15. Sandell E. B., Kolthoff I. M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1934. — Vol. 56. — P. 1426.
16. Sava L., Delange F., Belfiore F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 59, N 1. — P. 90–95.
17. Wawschinek O., Eber O., Petek W. et al. // Berichte der ÖGKC. — 1985. — Bd 8. — S. 13–15.

Поступила 29.12.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001  
УДК 616.61-02:616.379-008.641-092-07

О. Е. Воронько, Д. А. Чистяков, К. В. Савостьянов, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова, М. В. Шестакова, В. В. Носиков, И. И. Дедов

### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ И ЛОКУСА D6S392 РЯДОМ С ГЕНОМ Мп-ЗАВИСИМОЙ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Государственный научный центр РФ "ГНИИгенетика" (дир. — член-корр. РАН В. Г. Дебабов), Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Изучено распределение аллелей и генотипов микросателлита D6S392 рядом с геном митохондриальной супероксиддисмутазы (SOD2) и двух полиморфных маркеров (минисателлит *ecNOS4a/4b* и мутация в 298-м кодоне — замена глутаминовой кислоты (Glu) на аспарагиновую (Asp)) гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) в группах больных диабетом типа 1 с наличием ( $n = 36$ ) и отсутствием ( $n = 56$ ) диабетической нефропатии (ДН). Не обнаружено достоверных различий в распределении аллелей локуса D6S392 и полиморфного маркера *Glu298Asp* в обеих группах. Для минисателлита *ecNOS4a/4b* такие различия показаны. У больных ДН достоверно увеличено содержание аллеля 4a (38,9% против 22,3%;  $p < 0,02$ ) и генотипа 4a/4b (61,1% против 41,1%;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой пациентов без ДН. Достоверный характер носит и уменьшение доли генотипа 4b/4b (30,6% против 57,1%;  $p < 0,02$ ) и аллеля 4b (61,1% против 77,1%;  $p < 0,02$ ) у больных ДН. Таким образом, полиморфный участок *ecNOS4b/4a* гена NOS3 связан с развитием ДН на фоне диабета типа 1 в московской популяции.

Distribution of alleles and genotypes of microsatellite D6S392 neighboring mitochondrial superoxide dismutase (SOD2) gene and of two polymorphous markers (minisatellite *ecNOS4a/4b* and mutation in codone 298: replacement of glutamic acid (Glu) with asparaginic (Asp) acid) was studied in patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) with and without diabetic nephropathy (DN) (36 and 56 patients, respectively). Distribution of locus D6S392 alleles and polymorphous marker *Glu298Asp* was virtually the same in both groups. Differences were observed for minisatellite *ecNOS4a/4b*. In DN patients the content of allele 4a and of genotype 4a/4b is increased in comparison with patients without DN (38.9 vs. 22.3%,  $p < 0.02$ , and 61.1 vs. 41.1%,  $p < 0.05$ , respectively). Decrease in the percentage of 4b/4b genotype and allele 4b in DN patients are also significant (30.6 vs. 57.1%,  $p < 0.02$ , and 61.1 vs. 77.1%,  $p < 0.02$ ). Hence, polymorphous site *ecNOS4b/4a* of NOS3 gene is associated with DN development in patients with IDDM living in Moscow.

Согласно популярной в последнее время гемодинамической концепции развития диабетической нефропатии (ДН), на ранних стадиях становления патологии важную роль играет внутриклубочковая гипертензия, возникающая в результате усиления контролируемого вазодилататорами притока крови в почечный клубочек на фоне уменьшения ее оттока через выносящую артериолу [1]. Окись азота (NO), ранее описанная как эндотелиальный фактор релаксации [17], играет важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов (вазодилатация),

работы гладких мышц сосудистой стенки и тромбоза. NO вырабатывается из L-аргинина при участии фермента NO-синтазы. Известны 3 формы данного фермента, кодируемые разными генами. Эндотелиальная NO-синтаза является продуктом гена NOS3, расположенного на хромосоме 7q36 [14]. Этот ген по праву можно рассматривать в числе кандидатов на связь с ДН.

Ген NOS3 состоит из 26 экзонов. В экзонах и интронах обнаружен ряд полиморфных участков, из которых в настоящем исследовании изучено 2: ми-