

◆ ДИСКУССИЯ

© Э. П. КАСАТКИНА, 2003

УДК 616.899-02:616-008.921.5-008.64]-092

Э. П. Касаткина

РОЛЬ АСИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ГИПОТИРОКСИНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗОБОМ В ФОРМИРОВАНИИ МЕНТАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОТОМСТВА**К вопросу о целесообразности лечения зоба на стадии клинического эутиреоза**

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Хорошо известен факт ухудшения состояния здоровья населения в регионах зобной эндемии [1, 2]. Спектр этих патологических состояний достаточно широк — это так называемые йоддефицитные заболевания (ЙДЗ). Наиболее социально значимым ЙДЗ является снижение интеллектуального потенциала населения в регионах зобной эндемии. В связи с этим представляет несомненный интерес уточнение механизмов формирования, методов профилактики и лечения ЙДЗ и прежде всего ментальных нарушений.

Современный уровень знаний об эффекте тиреоидных гормонов (ТГ) позволяет однозначно связать патогенез этих патологических состояний со снижением функциональной активности зобно-измененной щитовидной железы (ЩЖ). В то же время хорошо известно, что подавляющее большинство пациентов с зобом в течение длительного срока не имеют клинических признаков гипотиреоза. Это обстоятельство, а именно формирование ЙДЗ на фоне клинического эутиреоза, дает основание предполагать, что у многих из них на фоне ситуаций, требующих повышенного количества ТГ (пубертат, беременность, стрессы и др.), могут возникать состояния минимальной тиреоидной недостаточности, или так называемой скрытой асимптоматической гипотироксинемии. В этом случае у пациента отсутствуют клинические симптомы гипотиреоза, а при исследовании гормонов определяют "нормальный" низкий (ниже 10-й перцентили) уровень тироксина (T_4) и "нормальный" высокий (выше 98-й перцентили) уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [3]. Длительно существующий зоб также теряет способность синтезировать, особенно в условиях повышенного спроса, адекватные количества ТГ [7]. Следовательно, есть все основания полагать, что именно асимптоматическая гипотироксинемия и является причиной формирования ЙДЗ. Исходя из этого, становится очевидным, что профилактика ЙДЗ подразумевает не только комплекс мероприятий, предупреждающих развитие зоба, но и лечение зоба уже на стадии клинического эутиреоза с целью профилактики гипотироксинемических состояний.

Вопросы сроков начала и характера лечения зоба в настоящее время широко обсуждаются. В рамках дискуссии на страницах данного журнала этот вопрос является наиболее спорным. Высказываются 2 точки зрения. Сторонники одной из них считают, что зоб аутоиммунного генеза следует лечить

тиреоидными препаратами лишь на стадии манифестации явного гипотиреоза, так как в отсутствие симптомов гипотиреоза пациенты не нуждаются в заместительной гормональной терапии. Эндемический зоб, по их мнению, вообще не нуждается в лечении тиреоидными препаратами, так как причиной формирования данной формы зоба является только дефицит йода, и в этом случае систематический прием адекватных доз йодсодержащих препаратов обязательно приведет к нормализации размеров ЩЖ (Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 4, 6).

Сторонники другой точки зрения рекомендуют применение T_4 в лечении клинически эутиреоидного зоба. В первую очередь это касается пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Однако и у пациентов с эндемическим зобом при отсутствии эффекта от лечения йодсодержащими препаратами также рекомендуют лечение T_4 . Это обусловлено тем обстоятельством, что в современных условиях на фоне ухудшения экологической обстановки в стране в генезе эндемического зоба, помимо дефицита йода, безусловно, принимают участие и другие (антропогенные) струмогенные факторы. В связи с этим ликвидация дефицита йода у некоторых пациентов, особенно из регионов с выраженной антропогенной нагрузкой, не может нормализовать размеры железы и, следовательно, предупредить развитие асимптоматической гипотироксинемии. В таких случаях требуется лечение тиреоидными препаратами (Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 4; 2002. — № 3).

Цель настоящей публикации — привлечь внимание специалистов к состоянию асимптоматической гипотироксинемии, которая может иметь место у части пациентов с клинически эутиреоидным зобом, определить роль данного состояния в формировании ЙДЗ и необходимость в связи с этим лечения зоба на стадии клинического эутиреоза.

Таким образом, учитывая факт значительного влияния зобной эндемии на состояние здоровья и особенно на интеллектуальный потенциал населения, а также дискуссионный характер вопроса о целесообразности лечения T_4 клинически эутиреоидного зоба, в данной публикации будут изложены современные данные о роли асимптоматической гипотироксинемии у женщин с зобом на фоне беременности в формировании ментальных нарушений. Выбор темы в качестве примера, подтверждающего ведущую роль асимптоматической гипо-

тироксинемии в формировании ЙДЗ, продиктован тем, что асимптоматическая гипотироксинемия наиболее часто встречается именно у беременных женщин с зобом и роль этой гипотироксинемии в формировании наиболее тяжелого ЙДЗ доказана.

Роль ТГ в формировании и функционировании мозга

Многочисленные публикации последних лет, отражающие серьезные научные разработки по данному вопросу, позволяют четко определить ведущую роль ЩЖ в процессе формирования мозга и поддержания на высоком уровне его функциональной активности; уточнить роль гормонов ЩЖ матери и плода в этом процессе; уточнить механизмы влияния зобной эндемии на интеллект населения и на основании этих представлений определить пути оптимизации системы профилактических мероприятий.

В эмбриональном периоде развития ТГ обеспечивают процессы нейрогенеза, в том числе кортикального, и миграции нейроцитов, т. е. активно участвуют в формировании основных структур мозга, определяющих важнейшие церебральные функции человека. Фактически в этот период развития закладываются основы интеллектуальных возможностей человека в будущем. В эти же сроки под влиянием ТГ дифференцируется улитка, т. е. формируются слух и те церебральные структуры, которые отвечают за моторные функции человека. В силу этого выраженный дефицит ТГ в данный период внутриутробной жизни может быть причиной формирования классического варианта неврологического кретинизма, характеризующегося, помимо значительного дефекта интеллектуального развития, сенсоневральной глухотой (и немотой) и тяжелыми моторными нарушениями. Менее выраженный дефицит гормонов в этот период приводит к развитию более легких психомоторных нарушений, тугоухости и дизартрии (неврологический субкретинизм). Легкий дефицит ТГ, не вызывая серьезных ментальных нарушений, все же может помешать реализации генетического уровня интеллектуальных возможностей ребенка [3].

Хорошо известно, что ЩЖ плода начинает активно функционировать лишь со 2-й половины беременности. Из этого следует, что такой важный для человека тиреоидный эффект в 1-й половине беременности, определяющий формирование и функционирование важнейших функций мозга, целиком зависит от уровня ТГ у матери, т. е. уровня функционирования ее ЩЖ.

Первые сообщения о рождении детей с дефектами интеллектуального развития у женщин с патологией ЩЖ появились в литературе еще в начале XX столетия. На основании этих данных было сделано предположение о влиянии ТГ матери на формирование мозга плода. Однако и после этих сообщений еще в течение многих лет продолжали обсуждать вопрос о возможности трансплацентарного переноса ТГ от матери к плоду и возможности в связи с этим влияния материнской гипотироксинемии на развитие плода. И только в конце XX столетия группа авторов (G. De Escobar, M. Obregon, D. Glinioer, J. Haddow, R. Klein и др.), обобщив и

проанализировав данные литературы и собственных исследований, подвели итог этим спорам. Они представили неопровержимые данные относительно возможности трансплацентарного переноса ТГ, роли материнских гормонов в формировании мозга плода и корреляции тяжести материнской гипотироксинемии с тяжестью ментальных нарушений у потомства. По данным этих авторов, основной причиной возникновения асимптоматической гипотироксинемии у беременных женщин являются АИТ и дефицит йода (следует добавить — и высокий уровень других струмогенов) в окружающей среде [3, 5, 7—10, 12, 14].

Доказательством важной роли ТГ в формировании мозга и материнского происхождения этих гормонов в эмбриональной стадии развития плода являются следующие факты. В эксперименте на животных доказано, что в период активного нейрогенеза, когда собственная ЩЖ плода еще не функционирует, в ткани мозга эмбриона обнаруживают рецепторы к ТГ, дейодиназы и йодтиронины. В то же время ТГ не обнаруживаются в ткани эмбриотрофобласта и плаценты тех животных, у которых во время беременности была удалена ЩЖ. У тиреоидэктомированных животных и у плодов этих животных ТГ появляются лишь на том этапе развития, когда начинает функционировать фетальная ЩЖ, или в том случае, когда беременным животным вводят гормоны.

Таким образом, дефицит ТГ на этом этапе формирования плода резко ухудшает процессы дифференциации мозга, приостанавливает его развитие. Более того, мозг подвергается дегенеративным процессам, изменяется его архитектура, уменьшаются размеры [6, 13]. Эти процессы необратимы: введение адекватных доз Т₄ беременным женщинам в более поздние сроки (2-я половина гестации) не ликвидирует дефекты развития, возникшие в ранние сроки гестации по причине материнской гипотироксинемии. В то же время можно успешно предупредить развитие этих состояний своевременным назначением (не позднее I триместра, еще лучше до наступления беременности) йодсодержащих (эндемический йоддефицитный зоб) или тиреоидных (эндемический зоб смешанного генеза аутоиммунный зоб) препаратов.

Представляет интерес уточнение механизмов ухудшения интеллектуального потенциала населения в йоддефицитных регионах. Очевидно, что снижение усредненного коэффициента интеллекта населения этих регионов обусловлено не ухудшением когнитивных функций каждого человека, количеством тех людей, которые имеют ментальные нарушения. При этом снижение интеллектуального потенциала населения происходит не по причине распространенности в регионе большого классического неврологического кретинизма; подобные большие встречаются достаточно редко. Основной причиной снижения усредненного коэффициента интеллектуального развития населения в регионах умеренной тяжести зобной эндемии является рождение большого количества детей легкими психомоторными нарушениями.

Впервые термин "гипотироксинемия беременных" был использован Е. Мап и соавт. в серии

рошо известных пионерских работ (1959—1972 гг.) под общим названием "Тиреоидная функция у беременных женщин". По данным этих авторов, у 3% беременных женщин (особенно в ранние сроки гестации) имело место снижение функциональной активности ЩЖ без клинических и нередко даже без типичных биохимических признаков гипотиреоза. Единственным биохимическим признаком неблагополучия в ЩЖ такой женщины было снижение уровня циркулирующего в крови свободного T_4 ниже 10-й перцентили нормального уровня для здоровых беременных. В таких случаях иногда употребляют термин "низкий нормальный уровень тироксина". Уровни ТТГ и свободного трийодтиронина (T_3) у этих женщин могут быть нормальными. Расценить эти биохимические признаки как признаки легкой гипотироксинемии позволяют следующие факты. Во-первых, именно у женщин с низким уровнем T_4 чаще рождаются дети с легкими психомоторными нарушениями. По данным авторов, у 35% детей этих женщин в возрасте 7 лет уровень IQ был в 2—3 раза ниже этого показателя у детей контрольной группы. Во-вторых, именно у этих женщин имел место высокий индекс осложнений беременности, характерных для гипотиреоза: спонтанные аборт, преждевременные роды, перинатальная смертность, врожденные пороки развития, осложнения в родах [7].

Требуется осмысления и другой факт, а именно сочетание у пациента низкого уровня свободного T_4 с нормальным (а не повышенным) уровнем ТТГ и нормальным или даже повышенным (!) уровнем T_3 . Вероятнее всего, повышенный или нормальный уровень T_3 в данной ситуации можно объяснить компенсаторной реакцией ЩЖ в ответ на ухудшение тиреоидного статуса беременной женщины. В тех случаях, когда увеличение размеров ЩЖ не нормализует тиреоидный статус, включается еще один компенсаторный механизм — синтез более активного гормона. Компенсаторное повышение при этом уровня T_3 нормализует уровень ТТГ [3]. Подобный эффект компенсаторных реакций в тиреоидологии хорошо известен. Это обстоятельство значительно усложняет диагностику доклинических форм гипотиреоза.

Требуется объяснения и факт формирования у детей этих женщин психомоторных нарушений и врожденных пороков развития на фоне нормального уровня свободного T_3 в крови беременных женщин. И этому факту есть объяснение. Известно, что мозг и другие ткани плода пополняют клеточные запасы T_3 путем дейодирования T_4 , циркулирующего в крови матери, так как только T_4 способен экспрессировать ферментные системы в плаценте — дейодиназы. Следовательно, только нормальная концентрация циркулирующего в крови матери T_4 может обеспечить нормальное содержание тканевого T_3 у плода. В связи с этим следует напомнить, что система ферментов, осуществляющая дейодирование T_4 и тем самым регулируя поступление T_3 в ткани плода, является главным механизмом, оберегающим ребенка от избыточного или недостаточного поступления материнских гор-

монов во время беременности. И все же эти защитные механизмы не всегда способны оградить плод на ранних стадиях его развития от материнской гипотироксинемии [3].

Возможность более частого формирования гипотиреоидного состояния на фоне зоба именно у беременных женщин вполне объяснима. С первых недель беременности к ЩЖ женщины предъявляются достаточно высокие требования. Это обусловлено тем, что ЩЖ у эмбриона в период, когда происходят активные процессы эмбриогенеза и в связи с этим потребность в ТГ очень высока, еще не функционирует. Следовательно, мать будущего ребенка вынуждена снабжать его адекватным количеством собственных гормонов. Кроме того, и сама женщина в связи с высоким уровнем обменных процессов в период беременности нуждается в дополнительных количествах ТГ. В то же время возможности ЩЖ даже у здоровых женщин с нормальной ее функцией, а тем более у женщин с зобом в этот период достаточно ограничены. Это обусловлено тем, что во время беременности, во-первых, усиливается экскреция йода с мочой и ЩЖ испытывает недостаток йода; во-вторых, значительно увеличивается уровень тироксинсвязывающего глобулина и в ответ на это повышается уровень общего T_4 (связанного, гормонально-неактивного) и снижается уровень свободного (гормонально-активного) T_4 . При этом даже у здоровых женщин с хорошими компенсаторными возможностями ЩЖ и проживающих в регионах с достаточным содержанием йода может формироваться физиологическая транзиторная гестационная гипотироксинемия. Увеличение объема железы (в пределах нормальных размеров), которое возникает в ответ на снижение уровня T_4 , быстро нормализует тиреоидный статус здоровой беременной женщины. Однако у женщин с длительно существующим зобом, когда компенсаторные возможности железы снижены, увеличение объема зоба не в состоянии нормализовать тиреоидный статус, и асимптоматическая гипотироксинемия, как правило, сохраняется на протяжении всей беременности.

Во 2-й половине беременности и в ранние сроки неонатального периода также происходят очень важные для развития мозга процессы — синаптогенез и миелинизация нервных волокон. Именно эти процессы позволяют сформировать проводящую систему ЦНС, ассоциативные связи и у человека — способность к абстрактному мышлению. Миелинизация нервных волокон также происходит при обязательном и активном участии ТГ. Однако в этот период внутриутробной жизни фетальная ЩЖ уже способна синтезировать адекватные количества ТГ. Следовательно, процесс миелинизации происходит под контролем собственных гормонов плода. Снижение функциональной активности ЩЖ плода, т. е. дефицит ТГ на этом этапе развития (врожденный гипотиреоз), приведет к нарушению процесса миелинизации. Однако благодаря тому, что миелинизация продолжается и в неонатальном периоде жизни, своевременное выявление и лечение врожденного гипотиреоза (первые недели постнатальной жизни) полностью восстанавливают этот процесс.

В то же время обращает на себя внимание тот факт, что примерно 10—15% детей с врожденным гипотиреозом, получающих адекватную терапию с первых дней постнатальной жизни, все же имеют задержку психического развития. Можно предположить, что в данном случае наряду с врожденным гипотиреозом на эмбриональной стадии развития имела место материнская гипотироксинемия и в силу этого был нарушен процесс кортикального нейрогенеза. Возможно, что дефицит ТГ у беременной женщины на этапе эмбриогенеза не только нарушает процесс нейрогенеза, но и может препятствовать нормальному формированию ЩЖ плода, что в данном случае и является причиной врожденного гипотиреоза [2, 6].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что материнские ТГ и во 2-й половине беременности способны преодолевать плацентарный барьер. В этот период внутриутробной жизни около 20% общего пула гормонов плода имеют материнское происхождение. В тех случаях, когда ЩЖ плода сформирована правильно и синтезирует адекватное количество гормонов, материнская гипотироксинемия на этом этапе развития не может ухудшить интеллектуальный прогноз ребенка. Однако в случае снижения функциональной активности фетальной ЩЖ материнские ТГ дают протекторный эффект. Следовательно, высокая функциональная активность ЩЖ женщины на всем протяжении беременности является гарантией нормального интеллектуального развития ее ребенка [11].

На протяжении всей последующей постнатальной жизни ТГ продолжают оказывать существенное влияние на функцию мозга. Повышая уровень обменных процессов, усиливая энергетический обмен, прессорный катехоламиновый эффект, ТГ активизируют функциональную активность ЦНС, интеллектуальную работоспособность человека, способность к обучению. В связи с этим роль ТГ в детском возрасте особенно важна, так как, повышая способность к обучению, интеллектуальную работоспособность, они во многом определяют уровень интеллекта взрослого человека. Безусловно, снижение уровня ТГ в постнатальном периоде жизни значительно снижает интеллектуальные возможности человека, но при этом адекватная заместительная гормональная терапия, если концентрация ТГ в период внутриутробной жизни была достаточной, всегда очень эффективна, уровень интеллекта восстанавливается полностью. В регионах зобной эндемии некоторое снижение интеллектуальной работоспособности (асимптоматическая гипотироксинемия на фоне зоба) у большого числа лиц, проживающих в этих регионах, может также отрицательно влиять на интеллектуальный потенциал населения.

Итак, резюмируя вышесказанное, целесообразно выделить те положения, которые имеют принципиальное значение для решения важнейшего вопроса практического здравоохранения — определения характера профилактических мероприятий, способных предупредить дальнейшее снижение интеллекта населения.

1. В настоящее время уточнена роль ТГ беременной женщины в формировании психоневрологиче-

ского статуса ее будущего ребенка. Доказано, что материнские ТГ обнаруживаются у плода уже на эмбриональной стадии развития, т. е. на том этапе внутриутробной жизни, когда собственная ЩЖ еще не функционирует (I триместр). Доказано, что дефицит материнских ТГ на этом этапе развития приводит к снижению интеллекта и слуха у будущего ребенка и формирует моторные нарушения. Известно, что психонейромоторные нарушения, возникшие на этом этапе развития мозга, устранить невозможно, но их можно предупредить.

2. Доказаны высокая вероятность развития у беременных женщин с зобом асимптоматической гипотироксинемии и роль этой гипотироксинемии в формировании психомоторных нарушений у потомства. Следовательно, чем большее количество женщин в данном регионе будут иметь гипотироксинемию в ранние сроки беременности, тем большее количество их детей не смогут достичь генетически заложенного уровня интеллектуального развития и тем ниже будет уровень интеллектуального потенциала населения этого региона. Прослеживается четкая связь тяжести зобной эндемии в регионе и уровня интеллектуального потенциала населения.

Учитывая вышесказанное, во многих странах мира осуществляются попытки организации скрининга беременных женщин на максимально ранних сроках гестации (не позднее I триместра) с целью своевременного выявления и при необходимости лечения выявленных нарушений тиреоидного статуса женщины. По мнению большинства исследователей, эта процедура является единственно возможной мерой предупреждения дальнейшего снижения интеллекта населения [6, 15]. С сожалением приходится констатировать, что беременные женщины впервые обращаются в медицинские учреждения достаточно поздно, как правило, после 12-й недели, т. е. в те сроки беременности, когда процесс кортикального нейрогенеза в основном уже закончен. Профилактические мероприятия, проводимые после этого срока, не могут улучшить интеллектуальные возможности ребенка.

Данное обстоятельство диктует необходимость коррекции системы профилактических мероприятий в регионах зобной эндемии. Все мероприятия по профилактике гипотироксинемии на фоне беременности должны проводиться до наступления беременности, т. е. у женщин фертильного возраста, в первую очередь у женщин, планирующих беременность. Только в этом случае можно быть уверенным в том, что женщине во время беременности не грозит гипотироксинемия, а ребенок сумеет полностью реализовать свои генетические возможности интеллектуального развития.

С этой целью женщины фертильного возраста должны быть отнесены к группе повышенного риска по формированию ИДЗ и в связи с этим следует рекомендовать им активную йодную профилактику. Применение только йодированной соли не всегда в состоянии восполнить дефицит йода; необходим дополнительный прием дозированных йодсодержащих препаратов [4].

Женщины, планирующие беременность, обязательно должны быть осмотрены эндокринологом,

при необходимости им следует определить объем и функциональную активность ЩЖ, исключить АИТ. В случае обнаружения зоба у лиц, проводящих длительно адекватную йодную профилактику, целесообразен переход на лечение тиреоидными препаратами.

Во время беременности у женщин, проводящих лечение T_4 , доза препарата должна быть увеличена в среднем на 50%, и во 2-й половине беременности с целью поддержания нормальной функциональной активности ЩЖ плода необходим прием йодсодержащих препаратов.

Значительная роль в создании и реализации программы по улучшению тиреоидного статуса беременных женщин должна быть отведена совместным усилиям гинекологов и эндокринологов. При этом следует помнить, что на пути реализации этой программы существуют реальные серьезные трудности. Прежде всего женщины фертильного возраста, как правило, до наступления беременности не озабочены вопросами профилактики патологии новорожденных и к врачам не обращаются. Они не осведомлены о том, что любая патология ЩЖ, даже "безобидный" зоб, может привести к нарушению репродуктивной функции и рождению ребенка с ментальными нарушениями. Из этого следует, что очень важным звеном этой программы должно быть создание условий для значительного повышения уровня информированности населения по данному вопросу. Обеспечить высокую степень информированности населения можно через программу полового воспитания школьников, включив в эту программу раздел по влиянию тиреоидной функции на состояние репродуктивной системы женщины и когнитивную функцию ребенка, а также через средства массовой информации.

Хорошо информированная женщина фертильного возраста, планирующая беременность, будет озабочена тем, что наличие у нее зоба и(или) недостаточное потребление ею йода может привести к нарушению репродуктивной функции и рождению нездорового ребенка. Она будет знать, что на фоне беременности и кормления ребенка грудным молоком потребность в йоде значительно повышается и что в этот период жизни наряду с йодированной солью следует дополнительно принимать дозированные препараты калия йодида. Эти сведения будут активно мотивировать женщину на обследование тиреоидной функции, систематическое проведение профилактических мероприятий и при выявлении тиреоидной недостаточности — лечение тиреоидными препаратами.

Известно, что наиболее часто зоб формируется на фоне пубертатного периода и чаще у лиц женского пола. Следовательно, девочки с увеличенной ЩЖ в отсутствие системы своевременного выявления и лечения зоба у детей пополняют ряды женщин фертильного возраста с достаточно длительно существующим зобом, компенсаторные возможности которого весьма ограничены. В силу этих причин девочки с зобом должны рассматриваться как пациентки группы риска по формированию у них гипотироксинемии на фоне беременности в будущем, и вопросы лечения зоба у девочек-подростков должны быть признаны приоритетным направлением в тиреоидо-

логии. Высокий уровень информированности населения по вопросу влияния тиреоидного статуса беременной женщины на состояние интеллектуального развития ребенка будет мотивировать этих девочек (их родителей) на своевременное обращение к эндокринологу с целью своевременного выявления и лечения у них возможной тиреоидной патологии. Это позволит значительно уменьшить распространенность зоба среди женщин фертильного возраста и, следовательно, риск рождения детей с низким уровнем интеллектуального развития. Безусловно, для успешного решения этого важного вопроса необходимо улучшить качество диспансеризации подростков. С этой целью участие в команде, проводящей диспансеризацию школьников, детского эндокринолога следует признать обязательным.

Таким образом, асимптоматическая гипотироксинемия, которая может иметь место у пациентов с клинически эутиреоидным зобом, является основной причиной формирования разнообразных патологических состояний, в том числе ментальных нарушений (ИДЗ). Частота и тяжесть тиреоидной недостаточности на фоне зоба зависят от многих причин: тяжести йодного дефицита и антропогенной нагрузки в регионе, длительности существования зоба, нозологического варианта зоба (АИТ или эндемический зоб), генетических возможностей ЩЖ к компенсаторным реакциям и др. Следовательно, профилактика ИДЗ должна предусматривать организацию системы мероприятий, которая будет способна предотвратить развитие зоба (йодная профилактика, улучшение экологической обстановки), а также обеспечить лечение зоба на стадии клинического эутиреоза и в первую очередь у женщин фертильного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитина И. Л., Седов В. Ю., Бишарова Г. И. // Реф. сб. Клини. эндокринология. — 2002. — № 5. — С. 1—5.
2. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526—534.
3. De Escobar G. M., Odregon M. J., Escobar del Rey F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3975—3987.
4. Delange F., Van Onderbergen A., Shabana W. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. 180—196.
5. Delange F. // Postgrad. Med. J. — 2001. — Vol. 77, N 906. — P. 127—220.
6. Dussault J. H. // The Thyroid and Age: Merck European Thyroid Symposium. — Italy, 1998. — P. 29—35.
7. Glinioer D. // The Thyroid and Environment: Merck European Thyroid Symposium. — Budapest, 2000. — P. 121—133.
8. Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341, N 8. — P. 549—555.
9. Klein R. Z., Mitchell M. L. // Hormone Res. — 1999. — Vol. 52. — P. 55—59.
10. Klein R. Z., Sargent J. D., Larsen P. R. et al. // J. Med. Screen. — 2001. — Vol. 8, N 1. — P. 18—20.
11. Mirabella G. M., Feig D., Astalos E. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 13, N 2. — P. 191—194.
12. Obregon M. J., Calvo R. M., Escobar del Rey F., De Escobar H. M. // The Thyroid and Age: Merck European Thyroid Symposium. — Italy, 1998. — P. 49—73.
13. Sampson D., Pickard M. R., Sinha A. K. et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 167, N 3. — P. 439—445.
14. Vilsma T., De Vijlder J. J. M. // The Thyroid and Age: Merck European Thyroid Symposium. — Italy, 1998. — P. 39—47.
15. Wada K., Kazukawa I., Someya T. et al. // Endocr. J. — 2000. — Vol. 47. — Suppl. — P. 133—135.
16. Yasuda T., Ohnishi H., Wataki K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 8. — P. 2630—2632.

Поступила 11.10.02