

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6.2001
Том 47

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале,
выборочно публикуются журналом
"Neuroscience and Behavioral Physiology"

Журнал включен в следующие
информационные издания: *Biological
Abstracts; Biotechnology Research Abstracts;
Chemical Abstracts; Excerpta Medica; Index
Medicus; International Aerospace Abstracts;
Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's
International Periodical Directory*

С 1995 г. журнал является членом
Европейской ассоциации научных
редакторов (EASE)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8
Издательство "Медицина"
Тел. (095) 924-12-41

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*
Научные редакторы *Е. И. Адамская,*
М. Б. Анциферов, В. В. Фадеев

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40
Факс (095) 928-60-03
Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несет
рекламодатель

Редактор *Н. К. Гришина*
Переводчик *И. Б. Обухова*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Е. В. Кулачinskая*

Сдано в набор 15.08.2001.
Подписано в печать 07.10.2001.
Формат 60 × 88^{1/8}
Печать офсетная
Печ. л. 6,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 6,86.
Усл. кр.-отг. 11,76.
Уч.-изд. л. 9,59.
Заказ 306.

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101990,
Петроверигский пер., 6/8

E-mail: meditsina@iname.com
WWW страница: www.medlit.ru

Отпечатано в типографии ОАО
"Внешторгиздат"

ЛР N 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письменного
разрешения издателя.

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660. Пробл. эндокринологии. Т. 47, 2001, № 6. 1—48.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2001

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 47

ноябрь—декабрь

6 • 2001

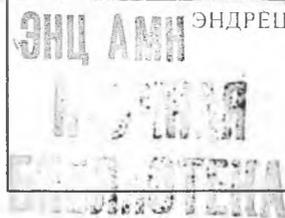
ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАНДРОР В. И.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Г.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ЛЕВИТ И. Д. (Челябинск)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОДОЛОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)



СОДЕРЖАНИЕ

Дискуссия

- Дедов И. И., Свириденко Н. Ю.* Стратегия ликвидации йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации 3
- Герасимов Г. А.* Отзыв на дискуссионную статью Э. П. Касаткиной "Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии" 12

Клиническая эндокринология

- Калиненко С. Г., Помелова В. Г.* Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Московской области 15
- Шилин Д. Е.* Диффузный токсический зоб у детей: анализ заболеваемости на йоддефицитных территориях Российской Федерации. 19
- Коваленко Т. В.* Неонатальный транзиторный гипотиреоз: прогноз для здоровья и развития детей 23
- Смирнов С. Д., Корнилова Т. В., Суркова Е. В., Двойнишникова О. М., Анциферов М. Б.* Психологические особенности больных сахарным диабетом типа 2; проблемы терапевтического обучения 27

В помощь практическому врачу

- Трошина Е. А., Абдулхабилова Ф. М.* Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sick syndrome) 34
- Неймарк М. И., Калинин А. П., Нгуен Хань Вьет* Неотложные состояния в раннем послеоперационном периоде у больных с заболеваниями щитовидной железы 36

Экспериментальная эндокринология

- Шкуматов Л. М., Прядко К. А., Крылова И. И., Корвин-Кучинская Л. С., Бажель И. М.* Динамика концентрации тиреоидных гормонов в крови после полной или частичной тиреоидэктомии у крыс 39

Обзор

- Ashcroft F. M., Reimann F.* Современные представления о молекулярных механизмах действия производных сульфонилмочевины на K_{ATP} -каналы 42
- Указатель статей, опубликованных в журнале "Проблемы эндокринологии" в 2001 г. 47

CONTENTS

Discussion

- Dedov I. I., Sviridenko N. Yu.* Strategy of liquidation of iodine deficiency diseases in the Russian Federation 3
- Gerasimov G. A.* Comments on E. P. Kasatkina's paper offered for discussion: "Diffuse Nontoxic Goiter. Problems in Classification and Taxonomy" 12

Clinical Endocrinology

- Kalinenkova S. G., Pomelova V. G.* Results of neonatal screening for congenital hypothyrosis in the Moscow region 15
- Shilin D. Ye.* Diffuse toxic goiter in children: incidence at iodine deficient territories of the Russian Federation 19
- Kovalenko T. V.* Neonatal transitory hypothyrosis: prediction for children's health and development 23
- Smirnov S. D., Kornilova T. V., Surkova Ye. V., Dvoishnikova O. M., Antsiferov M. B.* Psychological features of diabetics with type 2 disease. Problems of therapeutic training 27

Guidelines for Practitioner

- Troshina Ye. A., Abdulkhabirova F. M.* Euthyroid sick syndrome 34
- Neumark M. I., Kalinin A. P., Nguen Khan Viet.* Urgent states during the early postoperative period in patients with thyroid diseases 36

Experimental Endocrinology

- Shkumatov L. M., Pryadko K. A., Krylova I. I., Korvin-Kuchinskaya L. S., Bagel I. M.* Time course of thyroid hormone concentration in the blood of completely or partially thyroidectomized rats 39

Review of Literature

- Ashcroft F. M., Reimann F.* Modern concepts on the molecular mechanisms of sulfonilurea effect on K_{ATP} channels 42
- Index of Papers Published in This Journal in 2001 47

Уважаемые читатели!

Редколлегия журнала предполагает посвятить № 2 2002 г. обзорным статьям.

◆ ДИСКУССИЯ

© И. И. ДЕДОВ, Н. Ю. СВИРИДЕНКО, 2001

УДК 616-008.921.5-008.64-084(470)

И. И. Дедов, И. Ю. Свириденко

**СТРАТЕГИЯ ЛИКВИДАЦИИ ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В России практически не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ). Во всех обследованных к настоящему времени регионах страны, от центральных областей до Сахалина, у населения имеется дефицит йода в питании. Фактическое среднее потребление йода жителем России (по данным 1995—1999 гг.) составляет 40—80 мкг в день, что в 2—3 раза меньше рекомендованной нормы. Йодный дефицит наиболее выражен у сельских жителей и малообеспеченных групп населения. Крайне выраженная йодная недостаточность обнаружена в Республике Тыва. Угрожающая тенденция к росту распространенности и заболеваемости ЙДЗ, во многом неблагоприятные социально-экономические изменения, сказывающиеся на полноценности питания, ставят проблему профилактики ЙДЗ в ряд приоритетных проблем здравоохранения и требуют проведения неотложных мероприятий по ликвидации предпосылок к их возникновению. В настоящее время проблема ликвидации ЙДЗ в России приобрела государственное значение: Правительство Российской Федерации 5 октября 1999 г. приняло постановление, подписанное В. В. Путиным, "О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода". Министр здравоохранения Российской Федерации, главный государственный санитарный врач, органы законодательной и исполнительной власти субъектов Федерации своими приказами и постановлениями определили стратегические направления профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода. Наиболее целесообразной стратегией ликвидации йодного дефицита в России является всеобщее йодирование соли. ВОЗ и ЮНИСЕФ рекомендовали всеобщее йодирование соли в качестве универсального и высокоэкономичного метода ликвидации ЙДЗ в глобальном масштабе. Индивидуальная и групповая йодная профилактика должна проводиться препаратами, содержащими физиологическую дозу йода, соответственно возрастным потребностям организма. Сотрудниками ЭНЦ РАМН проведена оценка эффективности различных методов восполнения йодного дефицита: с использованием йодированной соли, йодированного хлеба, препаратов йода (калия йодида, липиодол). Разработана и внедрена в практику методика йодирования хлеба. Чрезвычайно важным на пути решения проблемы ЙДЗ является внедрение системы биологического мониторинга обеспеченности населения йодом, проведение эпидемиологических исследований на популяционном уровне, обеспечение лекарственными средствами, повышение качества преподавания в медицинских вузах, училищах, в системе последилового образования вопросов диагностики, профилактики и лечения ЙДЗ, проведение широкой разъяснительной работы среди населения о мерах личной и общественной профилактики дефицита йода.

There are actually no territories in Russia without risk of iodine deficiency diseases (IDD) for the population. Iodine deficit in nutrition is observed in all heretofore examined areas of the country, from central regions to Sakhalin. Actual mean daily consumption of iodine by a resident of Russia is 40-80 µg (1995-1999), which is 2-3-fold below the recommended norm. Iodine deficiency is particularly pronounced in the rural residents and population with low income. Iodine deficiency of extreme severity was detected in the Republic of Tuva.

A threatening tendency to increase in the incidence and prevalence of IDD and unfavorable socioeconomic changes which tell on the nutrition of population make the problem of IDD one of priority problems of public health and necessitate urgent measures aimed at liquidation of conditions for development of these diseases.

Today the problem of IDD liquidation in Russia acquired state significance. The Government of the Russian Federation adopted on October 5, 1999, a Decision signed by V. V. Putin "On Measures for Prevention of Iodine Deficiency Diseases". Minister of Health of the Russian Federation, Chief State Sanitary Physician, organs of legislative and administrative power in the Federation determined by their order and decisions the strategic trends in prevention of IDD.

The most efficient strategy of liquidation of iodine deficit in Russia is overall iodination of table salt. WHO and UNICEF recommend total salt iodination as a universal highly economic method for global liquidation of IDD. Individual and group iodine prevention should be carried out with drugs containing physiological dose of iodine in accordance with age requirements. The efficiency of various methods of iodine deficiency compensation by different methods (making use of iodinated salt, iodinated bread, and treatment with iodine preparations, such as potassium iodide and lipiodol) was evaluated at Endocrinology Research Center of Russian Academy of Medical Sciences. A method of bread iodination is developed and introduced. Among the priority problems of IDD control are introduction of a system of biological monitoring of iodine supply, epidemiological studies at the population level, drug supply, improvement of higher and vocational medical training and upgrading of physicians with special emphasis on diagnosis, prevention, and treatment of IDD, and education of the population with instructions on measures of iodine deficiency prevention.

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) являются проблемой здравоохранения для многих стран мира. По данным ВОЗ, около 2 млрд жителей Земли живут в условиях йодного дефицита, приводящего к развитию таких заболеваний, как эндемический зоб, гипотиреоз, умственная и физическая отсталость, кретинизм [1]. Ликвидация йодной недостаточности означает решение одной из глобальных и

социально значимых проблем человечества. На Всемирной ассамблее здравоохранения (май 1999 г.) генеральный директор ВОЗ г-жа Гро Харлем Брундтланд заявила, что ликвидация ЙДЗ станет таким же триумфом здравоохранения, как ликвидация натуральной оспы и полиомиелита.

Глобальные усилия, предпринятые в последнее десятилетие XX века, привели к значительному

прогрессу на пути к преодолению йодной недостаточности. В ряде стран, находящихся в условиях жесточайшего природного дефицита йода (Китай, Индия, Бангладеш, Индонезия, страны Латинской Америки), проведение программ йодной профилактики привело к ликвидации ИДЗ как проблемы здравоохранения национального масштаба. Большинство стран Центральной и Восточной Европы, Содружества Независимых Государств и стран Балтии находятся на пути к преодолению йодного дефицита [19, 20].

В России проблема ИДЗ в последние годы значительно обострилась. Это связано как с разрушением существовавшей системы профилактики ИДЗ, основанной на массовом использовании йодированной соли, так и с заметным уменьшением в питании населения доли продуктов, относительно более богатых йодом. Исследования последних лет, проведенные ЭНЦ РАМН совместно со специалистами из многих регионов страны, установили значительное увеличение распространенности эндемического зоба и двух—трехкратное снижение потребления йода населением страны [18].

Угрожающая тенденция к росту распространенности и заболеваемости ИДЗ, во многом неблагоприятные социально-экономические изменения, сказывающиеся на полноценности питания, ставят проблему профилактики ИДЗ в ряд приоритетных задач здравоохранения и требуют проведения неотложных мероприятий.

В настоящее время проблема ликвидации ИДЗ в России приобрела государственное значение:

Правительство Российской Федерации 5 октября 1999 г. приняло постановление, подписанное В. В. Путиным, "О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода".

Министр здравоохранения Российской Федерации, главный государственный санитарный врач, органы законодательной и исполнительной власти субъектов Федерации своими приказами и постановлениями определили стратегические направления профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода.

Дефицит йода — угроза нынешним и будущим поколениям россиян

В России практически не существует территорий, на которых население не было бы подвержено риску развития ИДЗ. Во всех обследованных к настоящему времени регионах страны, от центральных областей до Сахалина, у населения имеется дефицит йода в питании. Фактическое среднее потребление йода жителем России (по данным 1995—1999 гг.) составляет 40—80 мкг в день, что в 2—3 раза меньше рекомендованной нормы [12]. Йодный дефицит наиболее выражен у сельских жителей и малообеспеченных групп населения. Крайне выраженная йодная недостаточность обнаружена в Республике Тыва [13]. Йодный дефицит характерен для ряда областей России (Брянская, Тульская, Калужская, Орловская), пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. После аварии дефицит йода привел к повышению накопления радиоактивного йода щитовидной железой (ЩЖ) у детей и

обусловил повышенную заболеваемость раком этого органа [14].

Йодный дефицит в последние годы усугубился в силу значительных изменений в характере питания населения: в частности, в 3—4 раза снизилось потребление морской рыбы и морепродуктов, богатых йодом. У сельских жителей в питании относительно более велика доля местных продуктов, в том числе с приусадебных участков, которые в условиях природного йодного дефицита содержат мало йода. Крайне неблагоприятную роль сыграло и то, что в течение последних лет производство йодированной соли в России было практически свернуто.

В организме здорового человека содержится около 15—20 мг йода, из которых 70—80% находится в ЩЖ.

Ежедневно ЩЖ при достаточном поступлении йода секретирует 90—110 мкг тироксина и 5—10 мкг трийодтиронина.

Если поступление йода в организм ограничено, нормальная секреция тиреоидных гормонов может быть достигнута только за счет перестройки функции ЩЖ. Под влиянием ТТГ стимулируются механизмы захвата йода ЩЖ и последующие этапы синтеза тиреоидных гормонов. В результате организм начинает более экономно расходовать йод, образовавшийся в процессе разрушения тиреоидных гормонов, направляя свободные атомы йода для синтеза трийодтиронина, биологическая активность которого в 3—5 раз выше, чем тироксина. В процессе адаптации организма к дефициту йода увеличиваются количество и объем тиреоидных клеток, что приводит к формированию зоба. В увеличенной ЩЖ образуются узлы, которые со временем приобретают способность автономно вырабатывать тиреоидные гормоны. В связи с этим распространенность узлового и многоузлового токсического зоба в йоддефицитных районах значительно выше, чем в йодобеспеченных.

У плода и новорожденного недостаточность тиреоидных гормонов приводит к более тяжелым последствиям — нарушению развития ЦНС и умственной отсталости. Степень последней варьирует от легкой до явного кретинизма [17].

Исследования, проведенные F. Delange и D. Gli-poe в Бельгии [23] показали, что даже умеренное снижение поступления йода (50—75 мкг в сутки при норме не менее 200 мкг) у беременных женщин приводит к снижению концентрации свободного тироксина в крови и увеличению секреции ТТГ. Относительная гипотироксинемия у матери, до того, как начнет функционировать собственная ЩЖ плода (первые 12 нед), негативно влияет на процессы эмбриогенеза и развитие ЦНС.

Недостаточность йода влияет и на рождаемость, и на жизнеспособность потомства. В йоддефицитных районах у женщин нарушается репродуктивная функция, увеличивается количество выкидышей и мертворожденных, повышается перинатальная и детская смертность.

Исследования, проведенные в Китае [25], свидетельствуют о том, что средние показатели умственного развития в регионах с выраженным йодным дефицитом на 10—15% ниже, чем без такового.

Таблица 1

Последствия йодной недостаточности в зависимости от периода жизни, в котором организм испытывал дефицит йода

Аntenатальный период
Аборты, мертворождения врожденные аномалии повышенная перинатальная смертность эндемический кретинизм
Неонатальный период, раннее детство
неонатальный зоб явный или субклинический гипотиреоз нарушения умственного и физического развития
Детский и подростковый период
эндемический зоб (диффузный, узловой) явный или субклинический гипотиреоз нарушения умственного и физического развития
Взрослые
зоб (диффузный, узловой) и его осложнения гипотиреоз умственные нарушения нарушения репродуктивной системы
Все возрасты
повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Чтобы объединить весь спектр описанной патологии, в 1983 г. был введен термин ЙДЗ [24], включающий в себя все состояния, обусловленные влиянием йодной недостаточности на рост и развитие организма (табл. 1). Очевидно, что наиболее неблагоприятные последствия возникают на ранних этапах становления организма начиная от внутриутробного периода и завершая возрастом полового созревания.

Современное состояние проблемы йодного дефицита в Российской Федерации

Прежде существовало представление о том, что проблема йодного дефицита ограничивается только определенными эндемичными районами, в которых распространенность зоба высока. Действительно, наиболее широко дефицит йода и связанный с ним эндемический зоб распространены в предгорных и горных местностях (Северный Кавказ, Урал, Алтай, Сибирское плато, Дальний Восток), а также в Верхнем и Среднем Поволжье, на Севере и в центральных областях европейской части страны [2,7]. Однако это не означает, что потребление йода населением остальных регионов страны находится в пределах нормы. Более того, исследование, проведенные в последнее десятилетие, показали, что во многих регионах России потребление йода снижено (рис. 1). Уровень потребления йода уменьшен даже у большинства жителей о. Сахалин, где рыба и морепродукты составляют значительную часть повседневного рациона питания.

Для оценки ситуации, начиная с 1991 г., сотрудники ЭНЦ РАМН совместно с региональными специалистами возобновили эпидемиологические исследования ЙДЗ в России. Обширные территории страны обусловили выборочный характер обследования. За истекший период было обследовано 57 368 человек в возрасте от 7 до 17 лет в 32 регионах России. По данным исследований, распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части России составляет 15–25%, а по отдельным регионам — до 40% [3, 11]. Наиболее неблагоприятная обстановка сложилась в сельских районах. Например, в Тамбовской и Воронежской областях, ранее не относившихся к эндемичным, распространенность зоба у школьников достигает

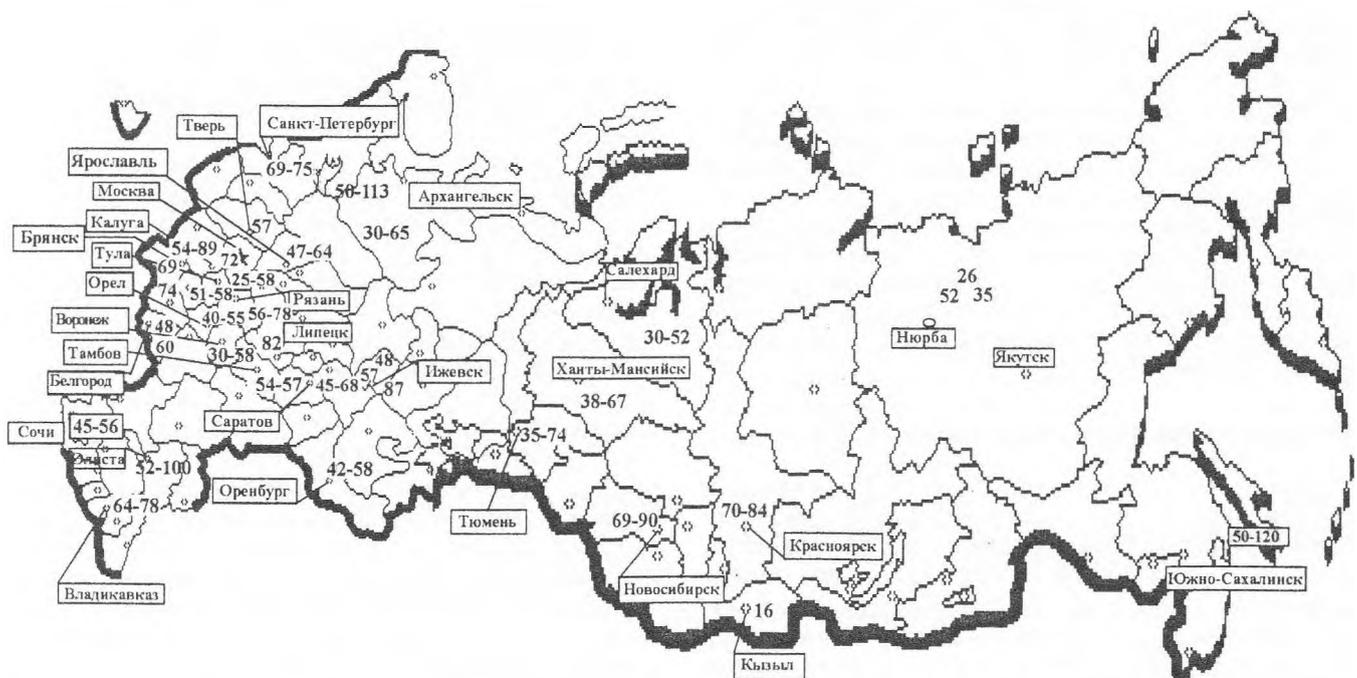


Рис. 1. Уровень йодурии (медиана, в мкг/л) в отдельных регионах Российской Федерации.

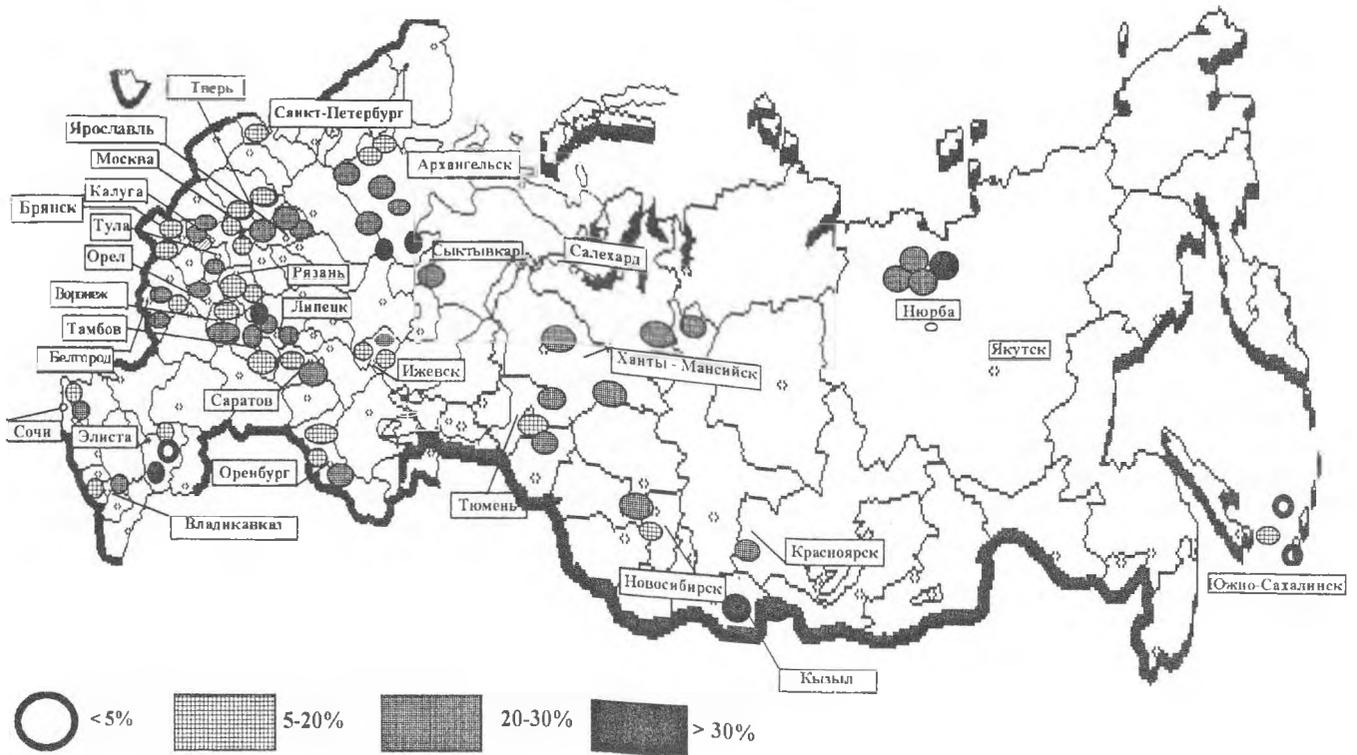


Рис. 2. Распространенность эндемического зоба в отдельных регионах Российской Федерации.

15—40% (рис. 2). В Архангельской области распространенность зоба варьирует от 11% на побережье Белого моря до 80—98% на юге области, где, помимо природного дефицита йода, ЩЖ страдает и от техногенного загрязнения.

Выраженный йодный дефицит и высокая распространенность зоба обнаружены на обширных территориях Западной и Восточной Сибири (Тюменская область, Башкирия, Татарстан, Красноярский край, Республики Тыва, Саха (Якутия), Бурятия). Частота зоба варьирует от 25 до 40%, в Республике Тыва — от 64 до 80%.

Вместе с тем состояние йодного дефицита во многих регионах России остается неизученным. Эпидемиологические исследования, проведенные в последнем десятилетии с целью изучения распространенности и выраженности ЙДЗ в России, были проведены по инициативе ЭНЦ РАМН и носили выборочный характер. Для успешной реализации программы йодной профилактики требуется осуществление четко спланированного популяционного исследования.

Мониторинг программ профилактики ЙДЗ

Мониторингом называется постоянный процесс сбора и анализа информации с целью определения возникающих проблем и принятия необходимых для выполнения поставленных задач решений.

Процесс сбора и анализа информации невозможен без использования эффективных и надежных индикаторов. Индикаторы необходимы для оценки существующей обстановки и для контроля изменения ситуации в течение времени. Индикаторы, как

правило, являются количественными, но могут быть и качественными. Индикаторы также бывают прямыми и косвенными.

Целью биологического мониторинга является оценка уровня потребления йода и его биологического эффекта на уровне популяции. Для этого используют 2 типа индикаторов: клинический (размеры ЩЖ) и биохимические (концентрация йода в моче, уровень ТТГ в крови у новорожденных).

Проведение эпидемиологических исследований для биологического мониторинга позволяет решать различные задачи в зависимости от состояния программы профилактики йодного дефицита в конкретной стране.

На первоначальном этапе, до внедрения программы профилактики йодного дефицита, проведение эпидемиологических исследований позволит подтвердить наличие йодного дефицита в стране и/или отдельных ее регионах и оценить степень его выраженности. Если программа профилактики йодного дефицита уже проводится, то эпидемиологические исследования помогут определить эффективность проводимых мероприятий и, в частности, зарегистрировать ликвидацию ЙДЗ как проблемы общественного здравоохранения.

Если программа профилактики йодного дефицита основана на всеобщем йодировании пищевой поваренной соли, то результаты исследований могут подсказать, является ли величина содержания йода в соли адекватной или требует корректировки.

В настоящее время для оценки тяжести ЙДЗ и контроля программ по их ликвидации используют рекомендации, выработанные ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международным комитетом по контролю за ЙДЗ,

Таблица 2

Эпидемиологические критерии оценки тяжести ЙДЗ [26]

Критерии	Популяция	Степень тяжести ЙДЗ		
		легкая	средняя	тяжелая
Частота зоба, % (по данным пальпации)	Школьники	5—19,9	20—29,9	> 30
Частота зоба, %; увеличения объема ЩЖ (по данным УЗИ)	Школьники	5—19,9	20—29,9	> 30
Концентрация йода в моче, медиана, мкг/л	Школьники	50—99	20—49	< 20
Частота уровня ТТГ > 5 мЕ/л при неонатальном скрининге, %	Новорожденные	3—19,9	20—39,9	> 40

от ноября 1992 г. и их пересмотренную версию от сентября 1993 г. [26] (табл. 2).

Появление новых методов оценки величины ЩЖ, новых индикаторов йодного дефицита, введение в отечественную практику стандартов ВОЗ привели к трудностям и противоречиям при интерпретации результатов исследования. С целью унификации подходов к диагностике, профилактике и лечению ЙДЗ коллективом ЭНЦ РАМН и ведущими специалистами страны был проведен анализ собственных исследований и выработано согласованное мнение — консенсус для внедрения в клиническую практику [5].

В консенсусе признано, что для оценки размеров ЩЖ наиболее целесообразно использовать классификацию ВОЗ (1994 г.), международный характер которой позволяет сравнивать данные из разных стран.

Степень 0 — зоба нет, степень 1 — зоб не виден, но пальпируется, при этом размеры каждой из его долей больше дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого, степень 2 — зоб пальпируется и виден на глаз.

Вместе с тем пальпаторное исследование ЩЖ (особенно в случаях ее умеренного увеличения) дает ненадежные результаты. Альтернативой является определение объема ЩЖ ультразвуковым методом.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). В настоящее время для диагностики зоба все чаще используется УЗИ ЩЖ, позволяющее с большей точностью определить ее размеры и рассчитать объем.

Объем каждой доли подсчитывают путем перемножения ширины (Ш), длины (Д) и толщины (Т) с коэффициентом поправки на эллипсоидность (0,479).

$$\text{Объем} = [(ШП \cdot ДП \cdot ТП)] + [(ШЛ \cdot ДЛ \cdot ТЛ)] \cdot 0,479.$$

Согласно международным нормативам, при использовании УЗИ у взрослых лиц зоб диагностируется, если объем железы у женщин превышает 18 мл, у мужчин — 25 мл. Несмотря на то что ультразвуковой метод исследования ЩЖ используется более 25 лет, еще не сложилось общепринятого представления о том, что следует считать нормой в ультразвуковом изображении у детей разного возраста.

Таблица 3

Верхний предел нормальных значений (97-й перцентиль) для объема ЩЖ (в мл) в расчете на площадь поверхности тела у детей, проживающих в условиях нормального обеспечения йодом

Площадь поверхности тела, м ²	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
	Мальчики	4,7	5,3	6,0	7,0	8,0	9,3	10,7	12,2	14,0
Девочки	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6

Примечание. Не исключено, что дальнейшие исследования будут вносить коррективы в показатели нормативов объема ЩЖ.

В течение последних лет велась дискуссия о нормативах объема ЩЖ у детей разного возраста. В силу того, что в России практически нет территорий, свободных от йодного дефицита, в настоящее время не представляется возможным разработать собственные нормы объема ЩЖ, и мы вынуждены в качестве нормативных использовать данные, полученные в районах с достаточным обеспечением йодом.

Обобщив результаты собственных и зарубежных исследований, мы пришли к выводу о том, что целесообразно использовать нормативы, рассчитанные относительно площади поверхности тела (табл. 3) [4, 16].

Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывают по формуле, ППТ = $M^{0,425} \cdot P^{0,725} \cdot 71,84 \cdot 10^{-4}$, где М — масса тела (в кг); Р — рост (в см).

Биохимический индикатор: концентрация йода в моче. Известно, что более 80% йода выводится из организма почками и, следовательно, концентрация йода в моче достаточно точно отражает величину его потребления с пищей. Поэтому содержание йода в моче является количественным, прямым индикатором йодной обеспеченности. Вместе с тем ввиду высоких индивидуальных колебаний уровня йода в моче этот метод нельзя использовать для оценки величины потребления йода у отдельного индивидуума. На популяционном уровне концентрация йода в моче, напротив, в полной мере отражает величину потребления йода населением обследуемой страны или региона.

В связи с высокой амплитудой колебаний индивидуальных концентраций йода в моче для суждения о степени выраженности йодного дефицита используют среднюю величину концентрации йода в моче — медиану.

Медиана — это средняя, относительно которой ряд возрастающих или убывающих значений делится напополам: в обе стороны от медианы располагается одинаковое число членов выборки.

Следует отметить, что оценка содержания йода в моче при проведении биологического мониторинга позволяет сделать "моментальный снимок" ситуации с обеспеченностью йодом в конкретном месте и в конкретное время. Если данные эпидемиологического исследования указывают на отсутствие йодного дефицита, то это не исключает того, что где-то существуют отдельные группы людей или населенные пункты, в которых по-прежнему сохраняется дефицит йода в питании.

Для адекватного проведения исследований необходимо правильно спланировать и организовать эпидемиологические исследования.

Эти исследования могут быть общенациональными или включать в себя комплекс самостоятельных исследований в отдельных регионах.

Для стран с большой численностью населения и обширной территорией (как Россия) обычно невозможно обойтись без комплекса самостоятельных эпидемиологических исследований, т. е. исследований, проведенных в отдельных регионах страны. Для этого страну разбивают на ряд территорий, называемых стратами. Однако число этих страт должно быть рациональным. В Российской Федерации имеется 89 отдельных административных образований (республики, края, области, округа). Эти субъекты Федерации значительно различаются по размеру территории и численности населения. Для проведения рандомизированного обследования в качестве страт могут быть использованы территории 7 федеральных округов с примерно одинаковой численностью населения и сходными природно-климатическими условиями. В каждой из выделенных страт необходимо провести 30-кластерное исследование. В свою очередь в каждом кластере обследуют 30 детей (определяют распространенность зоба, уровень йода в моче). В случае подобного исследования в целом по стране обследуются 210 кластеров, а общее количество обследованных школьников составит 6300 человек.

Для организации и проведения эпидемиологических исследований и последующего мониторинга профилактических программ необходимо создание специализированной службы профилактики и лечения ЙДЗ, т. е. федерального и региональных центров по ЙДЗ.

Совместным приказом министра здравоохранения РФ и президента РАМН 31. 05. 2000 на базе ЭНЦ РАМН создан Центр по йоддефицитным заболеваниям РФ, основной задачей которого являются совершенствование форм организации профилактики и оказания медицинской помощи больным с ЙДЗ, разработка и внедрение в практическое здравоохранение новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных с ЙДЗ, основанных на достижениях отечественной и зарубежной науки и практики.

Следующим этапом является создание на постоянной основе региональных центров (кабинетов) по профилактике ЙДЗ, задачей которых являются непосредственная организация и проведение эпидемиологических исследований, внедрение и мониторинг программ йодной профилактики.

Стратегические направления ликвидации ЙДЗ в Российской Федерации

Как было отмечено выше, большинство регионов России имеют ту или иную степень выраженности дефицита йода. Фактическое среднее потребление йода жителем России (по данным 1995—1997 гг.) составляет 40—80 мкг в день, в то время как для нормального развития детей и функционирования взрослого организма рекомендуются следующие нормы его потребления: 90 мкг для детей

младшего возраста (от 2 до 6 лет), 120 мкг для детей школьного возраста (от 7 до 12 лет) 150 мкг для взрослых (от 12 лет и старше), 200 мкг для беременных и кормящих женщин.

В связи с этим программа йодной профилактики должна носить массовый характер и обеспечить каждого жителя страны необходимым количеством йода. Наиболее целесообразной стратегией ликвидации йодного дефицита в России является всеобщее йодирование соли. Это означает, что практически вся соль для потребления человеком (т. е. продающаяся в магазинах в расфасованном виде и используемая в пищевой промышленности) должна быть йодирована. Йодированную соль необходимо также добавлять в корм сельскохозяйственных животных (если они не получают йода в составе специальных кормов).

Всеобщее йодирование соли рекомендовано ВОЗ и ЮНИСЕФ в качестве универсального и высокоэкономичного метода ликвидации ЙДЗ в глобальном масштабе [15].

Для достижения оптимального потребления йода (около 150 мкг/сут) ВОЗ и ЮНИСЕФ рекомендуют добавление в среднем от 20 до 40 мг йода на 1 кг соли. Если йодированная соль широко используется в пищевой промышленности, то следует использовать меньшую концентрацию йода. В том случае, если йодируется в основном соль для розничной торговли (т. е. используемая в домашних условиях для присаливания пищи), то используется более высокая концентрация йода. В России использование йодированной соли в пищевой промышленности невелико, поэтому в среднем на 1 кг соли добавляется 40 мг йода.

При среднем потреблении 7—10 г соли в день и потерях около 50% йода этот уровень йодирования соли обеспечивает поступление в организм человека около 150 мкг йода в сутки.

В России благодаря мерам, предпринятым Правительством РФ, а также серьезным усилиям предприятий соляной промышленности, получившим помощь от ЮНИСЕФ для реконструкции оборудования по обогащению соли йодом и контролю ее качества, производство йодированной соли за последние 2—3 года возросло почти в 10 раз и достигло примерно 80 тыс. т в год. Однако это количество покрывает не более 20% потребности страны в йодированной соли, которая составляет около 500 тыс. т в год. Благодаря замене нестойкого йодида калия на более стабильный йодат калия, увеличению массового содержания йода в соли резко возросло качество йодированной соли. Сроки ее хранения возросли с 3 до 9—12 мес.

В практике здравоохранения не существует более экономически эффективной программы профилактики распространенных неинфекционных заболеваний.

Таким образом, экономическая эффективность, преимущества и медицинская эффективность программы йодной профилактики путем всеобщего йодирования соли являются совершенно очевидными. Однако в отличие от инфекционных заболеваний (натуральной оспы или полиомиелита) ЙДЗ нельзя ликвидировать раз и навсегда. Причина их возникновения лежит в неустранимой экологиче-

ской недостаточности йода в почве и воде, ведущей к дефициту этого микронутриента в продуктах питания. Только систематическая, безостановочная и контролируемая система обогащения соли йодом может контролировать ситуацию на протяжении десятилетий и полностью гарантировать от возвращения этих грозных расстройств.

На основании мирового и отечественного опыта можно утверждать, что йодная профилактика с использованием йодированной соли совершенно безопасна. В большинстве случаев противоположные указания исходят от тех, кто не имеет собственного опыта или недостаточно добросовестно, а порой и тенденциозно проанализировал литературные данные.

Групповая и индивидуальная йодная профилактика

Применение йодированной поваренной соли является базовым способом профилактики ИДЗ и способно ликвидировать йодный дефицит. Мировая практика показала, что альтернативы йодированной соли для масштабной национальной программы йодной профилактики нет. Однако в определенные периоды жизни (подростковый период, беременность, кормление грудью) потребность в микроэлементах возрастает, и организм нуждается в регулярном дополнительном приеме физиологических доз йода. В таких случаях может быть рекомендована индивидуальная или групповая йодная профилактика.

Групповая йодная профилактика — профилактика в масштабе определенных групп повышенного риска по развитию ИДЗ: дети, подростки, беременные и кормящие женщины, лица детородного возраста. Она осуществляется путем регулярного длительного приема медикаментозных препаратов, содержащих фиксированную физиологическую дозу (100—200 мкг): для детей до 12 лет — 50—100 мкг в день, для подростков и взрослых — 100—200 мкг в день, при беременности и во время кормления грудью — 200 мкг в день.

Индивидуальная йодная профилактика — профилактика у отдельных лиц путем длительного приема препаратов, содержащих физиологическую дозу йода.

Использование пищевых добавок, содержащих нестандартизованную дозу йода, например в соединении с белками, углеводами, не может быть рекомендовано в качестве групповой и индивидуальной йодной профилактики у лиц группы риска. В этой

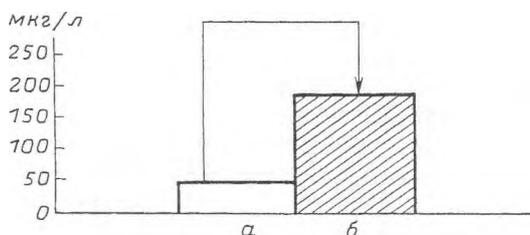


Рис. 3. Динамика медианы концентрации йода в моче (в мкг/л) на фоне употребления йодированной соли.

Здесь и рис. 4: а — до исследования; б — через 6 мес.

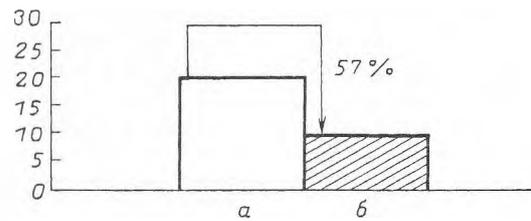


Рис. 4. Динамика частоты зоба (в %) через 6 мес на фоне употребления йодированной соли.

ситуации вопрос о дозировке йода имеет очень большое значение. В группах риска особенно высока распространенность эндемического зоба и, следовательно, прием препаратов с точной дозировкой йода имеет не только профилактическое, но и лечебное значение.

Более того, организация йодной профилактики в масштабах целой страны требует огромной ответственности и прежде всего четкого учета дозы йода, вводимого в составе различных продуктов. При наличии многочисленных пищевых добавок контролировать источники поступления йода не представляется возможным и, следовательно, невозможно вносить соответствующие коррективы в программы йодной профилактики.

У лиц с функциональной автономией ЩЖ бесконтрольное введение йода в составе пищевых добавок может привести к развитию тиреотоксикоза.

В свое время сотрудниками ЭНЦ РАМН были отработаны все методы восполнения йодного дефицита: с использованием йодированной соли, йодированного хлеба, препаратов йода (калия йодида, липиодола). Разработана и внедрена в практику методика йодирования хлеба с использованием калия йодида.

Йодированная соль. Исследование эффекта ее регулярного потребления было проведено в районах с легкой и умеренной степенью йодной недостаточности.

Для проведения эксперимента йодированная соль была завезена в достаточном количестве в школу-интернат. Дети имели возможность регулярно употреблять соль как для досаливания пищи, так и в составе приготовленных продуктов.

Медиана концентрации йода в моче у школьников до исследования находилась на границе легкой и умеренной степени йодной недостаточности — 50 мкг/л. У 89% детей показатели йода в моче были ниже 100 мкг/л. Частота случаев увеличения ЩЖ составила 20,8%. Средний объем ЩЖ у детей в возрасте 9—10 лет составил $5,7 \pm 0,3$ мл. Через 3 мес уровень йодурии увеличился до 188 мкг/л (рис. 3). Нормальные показатели уровня йода в моче (> 100) имели 94% детей. Через 6 мес концентрация йода в моче оставалась в пределах рекомендованной нормы — 120 мкг/л. Кроме того, отмечено снижение частоты увеличения ЩЖ до 8,9% (на 57%) (рис. 4). Несмотря на то что дети стали старше на 6 мес, объем ЩЖ практически не изменился ($5,4 \pm 0,3$ мл).

Йодированный хлеб. В 1993 г. были разработаны и утверждены в установленном порядке рецептура и гигиенический сертификат. Согласно этому сертификату, на 100 кг муки добавляется 60 мг йодида

калия. Для удобства потребителей йодированный хлеб выпекался в виде батончиков массой 300 г. После выпечки стандартный батончик йодированного хлеба содержал примерно 100—120 мкг йода.

Для проспективного наблюдения за эффектом приема йодированного хлеба были сформированы две группы детей [6]: основная группа регулярно получала с питанием 300 г хлеба (100—120 мкг йода), контрольная — только 100 г (50—60 мкг йода). В основной группе медиана уровня йода в моче увеличилась с 48 до 130 мкг/л, в контрольной — с 30 до 65 мкг/л.

Частота зоба через 9 мес от начала наблюдения в основной группе снизилась с 10,8 до 5% (на 53%), в контрольной — с 23,8 до 14,5% (на 40%).

Несмотря на то что дети стали старше на 9 мес, средний объем ЩЖ существенно не изменился.

Следовательно, на результат профилактики и лечения оказывают влияние и регулярность приема йодированного хлеба, и количество вводимого йода. Примечательно, что даже в существенно меньшем количестве прием йодированного хлеба (50—60 мкг йода) оказал благоприятное действие на показатели обеспеченности организма йодом. Несмотря на то что экскреция йода у детей не нормализовалась, показатель медианы уровня йода в моче возрос в 2 раза, а частота случаев увеличения ЩЖ уменьшилась на 40% [21].

Йодированное масло. В районах, где по каким-либо причинам (отдаленность, отсутствие надежных путей сообщения) поставки йодированной соли затруднены или невозможны, профилактика и лечение ИДЗ могут осуществляться с помощью медикаментозных средств, в том числе перорального или внутримышечного введения йодированного масла. Наиболее распространенным препаратом йодированного масла пролонгированного действия является липиодол, разработанный лабораторией Гуэрбет в Париже. Он представляет собой маковое масло, 38% массы которого составляет йод. Препарат депонируется в коже и медленно всасывается в кровь. 1 капсула липиодола содержит 200 мг йода.

Профилактические дозы йодированного масла (400 мг йода), рекомендованные мужчинам и женщинам детородного возраста в районах с йодной недостаточностью, существенно увеличивают кон-

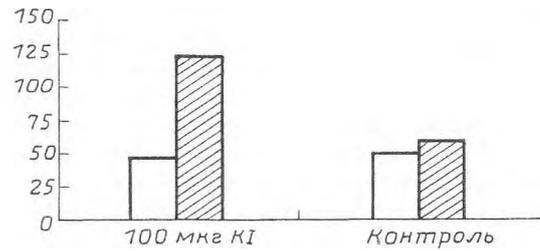


Рис. 5. Динамика медианы концентрации йода в моче (в мкг/л) у детей школьного возраста на фоне приема 100 мкг калия йодида и в контроле (без приема препарата).

Здесь и на рис. 6 светлый столбик — до лечения, заштрихованный через 6 мес лечения.

центрацию йода в моче в первые 3 дня после приема препарата, не оказывая при этом существенного влияния на функциональные параметры ЩЖ, ее размеры и уровень микросомальных антител [22]. Тем не менее обнаруженное нами незначительное и преходящее, но достоверное повышение уровня ТТГ на 7-й день после приема липиодола может явиться следствием так называемого эффекта Вольфа—Чайкова. Признаков тиреотоксикоза, индуцированного йодом, не выявлено.

Профилактика ИДЗ у детей школьного возраста посредством пролонгированного препарата йодированного масла (липиодола) в дозе 200 мг обеспечивает нормальную экскрецию йода с мочой на срок не менее 9 мес и снижает частоту зоба на 50%, не оказывая существенного влияния на активность аутоиммунных процессов и функцию ЩЖ [10] (табл. 4).

Обеспечение программы восполнения йодного дефицита с помощью йодированного масла не требует больших материальных затрат, специально обученного персонала, трудоемких программ наблюдения и контроля за его введением — препарат принимают 1 раз в год.

Таблетированные препараты йода (калия йодид). Прием 100 мкг калия йодида нормализует показатели йодного обмена у детей школьного возраста, проживающих в районах с умеренным и легким дефицитом йода, в течение всего периода его введения, не вызывая побочных эффектов [1,8]. Регулярность приема препарата сказывается на показателях йодурии (рис.5). Ежедневное восполнение дефицита йода полностью ликвидирует йодную недостаточность, прерывистый путь введения препарата повышает концентрацию йода в моче, но медиана ренальной экскреции йода остается в диапазоне легкой степени йодной недостаточности. Раз-

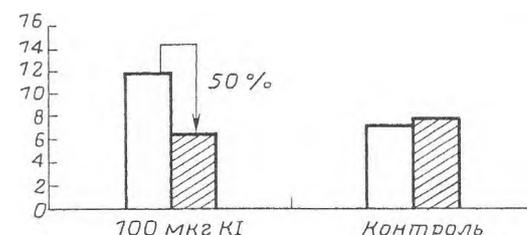


Рис. 6. Частота зоба (в %) до и через 6 мес на фоне приема 100 мкг калия (йодида) и в контроле (без приема препарата).

Таблица 4

Содержание ТТГ, свободного тироксина, тиреоглобулина и показатели ренальной экскреции йода до и в разные сроки после назначения липиодола ($M \pm m$)

День исследования	ТТГ, мЕ/мл	св. Т ₄ , пмоль/л	ТГ, нг/мл	йод (медиана), мкг/л
0-й	1,5 ± 0,5	15,1 ± 2,1	15,9 ± 6,3	102 ± 74
1-й	1,5 ± 0,6	14,4 ± 0,7	18,3 ± 9,3	2356 ± 93*
2-й	1,5 ± 0,6	14,9 ± 1,2	15,1 ± 9,4	2560 ± 180*
3-й	1,7 ± 0,6	14,3 ± 0,8	14,2 ± 9,5	2385 ± 513*
4-й	2,0 ± 0,8	14,7 ± 1,4	11,4 ± 5,7	1146 ± 513*
7-й	2,7 ± 1,3*	14,2 ± 0,7	14,1 ± 6,4	677 ± 426*
14-й	2,0 ± 0,9	14,4 ± 0,8	10,5 ± 1,6	460 ± 293*
30-й	1,7 ± 0,7	14,7 ± 1,5	12,6 ± 7,1	237 ± 150*

Примечание. * — достоверно значимое различие по сравнению с базальным уровнем ($p < 0,05$).

личные режимы введения препарата (ежедневно или 5 дней в неделю) существенно не влияют на качество проводимого лечения: и в том и в другом случае отмечается снижение распространенности увеличения ЩЖ примерно в 1,5–2 раза (рис. 6), а также уменьшение объема ЩЖ у большинства школьников, причем величина, на которую уменьшается тиреоидный объем, выше у детей с исходно большими размерами ЩЖ.

Лечение диффузного нетоксического (эндемического) зоба

Между профилактикой и лечением диффузного нетоксического зоба (ДНЗ), возникающего на фоне йодного дефицита, не существует принципиальных различий. Если в популяции ДНЗ встречается с высокой частотой (более 5%), то такой зоб называют эндемическим, т. е. присущим данной местности, независимо от того, какие причины или зобогенные факторы вызвали его развитие.

В течение многих лет основным методом лечения диффузного нетоксического (эутиреоидного) зоба являлось использование препаратов гормонов ЩЖ. Тиреоидные препараты при ДНЗ назначали с целью подавления стимулирующего влияния ТТГ на рост тиреоидной ткани. При этом не учитывался основной этиологический фактор развития ДНЗ у лиц, проживающих в йоддефицитных районах, — недостаточное поступление йода с пищевыми продуктами. Кроме того, уменьшение концентрации ТТГ приводило к еще большему снижению накопления йода ЩЖ и вследствие этого обуславливало быстрое восстановление прежних размеров ЩЖ после отмены лечения.

Тиреоидные гормоны широко используют для лечения ДНЗ у лиц разного возраста в США и Европе. Однако надо иметь в виду, что благодаря эффективной программе всеобщей йодной профилактики, проводимой уже несколько десятилетий, в этих странах не существует проблемы эндемического зоба. Частота увеличения щитовидной железы у детей и подростков составляет 2–3 %. Таким образом, ДНЗ носит спорадический, а не эндемический характер. В этих случаях пациентам действительно показано лечение L-тироксином.

Сказанное выше нельзя, к сожалению, отнести к нашей стране, где проблема дефицита йода по-прежнему остается весьма актуальной. В связи с этим как лечение, так и профилактика ДНЗ в первую очередь должны быть направлены на восполнение йодной недостаточности, т. е. на ликвидацию основной причины заболевания. Существование большого количества зобогенных факторов естественной или техногенной природы, многие из которых конкурируют с йодом на уровне ЩЖ, не только не отменяет, а, наоборот, обуславливает еще большую необходимость проведения йодной профилактики и лечения с использованием препаратов йода.

Результаты наших исследований показали, что использование препаратов йода в дозе 150 мкг/сут или L-тироксина в дозе 100 мкг/сут для лечения ДНЗ у детей, проживающих в эндемичных районах с умеренным йодным дефицитом, одинаково эф-

фективно и приводит к существенному уменьшению объема ЩЖ (на 13 и 18% соответственно) через 6 мес. В йоддефицитных районах назначение йодсодержащих препаратов следует считать предпочтительным методом лечения ДНЗ [9].

Цель мирового сообщества — полная ликвидация ИДЗ

Мировое сообщество ставит перед собой цель практически полностью ликвидировать ИДЗ во всем мире. В качестве средства достижения этой цели провозглашается всеобщее йодирование пищевой поваренной соли. К концу 1999 г. около 70% всей пищевой поваренной соли в мире выпускается в йодированной форме.

Учитывая крайне негативное влияние дефицита йода на нынешнее и будущие поколения россиян и принимая во внимание международные обязательства Российской Федерации, следующим этапом работы по ликвидации заболеваний, связанных с дефицитом йода, должны быть разработка и принятие в установленном порядке Закона Российской Федерации о ликвидации заболеваний, связанных с дефицитом йода, который бы предусматривал обязательное йодирование пищевой поваренной соли, реализуемой населению на территории Российской Федерации, в соответствии с мировыми стандартами; комплекс мер по осуществлению контроля за производством, импортом, хранением и реализацией йодированной соли населению.

Как было сказано выше, с целью совершенствования организации и повышения качества оказания медицинской помощи больным ИДЗ совместным приказом министра здравоохранения РФ и президента РАМН 31. 05. 2000 на базе ЭНЦ РАМН создан Центр по йоддефицитным заболеваниям Минздрава РФ.

Чрезвычайно важным на пути решения проблемы ИДЗ является внедрение системы биологического мониторинга обеспеченности населения йодом, проведение эпидемиологических исследований на популяционном уровне; обеспечение лекарственными средствами, повышение качества преподавания в медицинских вузах, училищах, в системе последилового образования вопросов диагностики, профилактики и лечения ИДЗ, проведение широкой разъяснительной работы среди населения о мерах личной и общественной профилактики дефицита йода.

Глубокое осознание проблемы ИДЗ, объединение усилий органов здравоохранения на федеральном и местном уровнях с исполнительными органами власти, службой санитарного надзора, соляной промышленностью, создание специализированной службы по борьбе с ИДЗ, принятие важных постановлений и приказов обеспечат достижение этой благородной цели — ликвидации ИДЗ на территории Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. // Тер. арх. — 1997. — № 10. — С. 17–19.

2. Дедов И. И., Юденич О. Н., Герасимов Г. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1992. — Т. 38, № 3. — С. 6—15.
3. Дедов И. И., Свириденко Н. Ю., Герасимов Г. А. // Там же. — 1998. — № 1. — С. 24—27.
4. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: Метод. пособие. — М., 1999.
5. Эндемический зоб. Информ. письмо № 8 Комитета здравоохранения Москвы / Касаткина Э. П., Петеркова В. А., Мартынова М. Ю. и др. — М., 2000.
6. Майорова Н. М., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 1. — С. 21—24.
7. Николаев О. В. Эндемический зоб. — М., 1955.
8. Петеркова В. А., Свириденко Н. Ю., Безлепкина О. Б. // Педиатрия. — 1996. — № 6. — С. 72—75.
9. Петеркова В. А., Свириденко Н. Ю., Безлепкина О. Б. // Там же. — 1998. — № 1. — С. 58—60.
10. Свириденко Н. Ю., Герасимов Г. А., Майорова Н. М. // Пробл. эндокринолог. — 1995. — № 6. — С. 8—11.
11. Свириденко Н. Ю. // Медицина, клин. эндокринолог. Реф. сб. — 1997. — № 5. — С. 7—13.
12. Свириденко Н. Ю. Йоддефицитные заболевания. Эпидемиология, методы диагностики, профилактики и лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
13. Свириденко Н. Ю., Мельниченко Г. А. // Рус. мед. журн. — 1999. — № 12. — С. 42—45.
14. Dedov I., Gerasimov G., Alexandrova G. et al. // The Radiological consequences of the Chernobyl accident / Eds A. Karaoglou et al. — Brussels, 1996. — P. 813—816.
15. Delange F. // Hetzel B., Pandav C. S. O. S for a Billion. — New Delhi, 1996. — P. 303—324.
16. Delange F., Benker G., Caron P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180—187.
17. DeLong R. // The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders / Eds B. S. Hetzel et al. — Amsterdam, 1987. — P. 49—62.
18. Gerasimov G. // IDD Newsletter. — 1993. — Vol. 9. — P. 43—48.
19. Gerasimov G., Judenitch O., Dedov I. // Iodine Deficiency in Europe / Eds F. Delange et al. — New York, 1993. — P. 347—354.
20. Gerasimov G., Haxton D. // Hetzel B., Pandav C. S. O. S for a Billion. — New Delhi, 1996. — P. 257—271.
21. Gerasimov G., Schischkina A., Mayorova N. // IDD Newsletter. — 1997. — Vol. 13, № 1. — P. 3—6.
22. Gerasimov G., Sviridenko N., Delange F. // Iodine in Pregnancy / Eds J. Stanbury et al. — New Delhi, 1998. — P. 171—180.
23. Glinioer D. // The Thyroid and Iodine. — Stuttgart; New York, 1996. — P. 129—143.
24. Hetzel B. S. // Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 26—29.
25. Ma T., Lu T. // Hetzel B., Pandav C. S. O. S for a Billion. — New Delhi, 1996. — P. 293—302.
26. WHO: Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Programmes: Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation, September, 1993. — Geneva, 1993.

Поступила 09.02.01

© Г. А. ГЕРАСИМОВ, 2001

УДК 616.441-006.5.001.33

Г. А. Герасимов

ОТЗЫВ НА ДИСКУССИОННУЮ СТАТЬЮ Э. П. КАСАТКИНОЙ "ДИФФУЗНЫЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ТЕРМИНОЛОГИИ"

Дискуссионная статья Э. П. Касаткиной "Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии" [1] вызывает сложные чувства. С одной стороны, следует отдать должное позитивному настрою публикации, призывающей решать весьма актуальные вопросы отечественного здравоохранения. Нельзя не согласиться и с тем, что решение проблемы профилактики (лучше сказать — ликвидации) йодного дефицита в России непозволительно затягивается; что среди медицинских работников (не только тиреологов) имеются разногласия по этой проблеме; что понятия, относящиеся к проблеме профилактики йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ), весьма запутаны и лишены однозначного понимания.

С другой стороны, данная статья написана скорее не в научном, а в публицистическом стиле. Так, в ней отсутствуют ссылки на другие научные источники, а ряд весьма спорных положений представлен в виде незыблемых аксиом, не требующих доказательств. К таковым относятся следующие утверждения:

что "проведение йодной профилактики ... снижает напряженность зобной эндемии, но не ликвидирует ее полностью";

что "зобную эндемию стали фиксировать в йоднаполненных регионах", в связи с чем "генез и структура эндемического зоба в последние годы претерпели значительные изменения" и в силу это-

го "в йоднаполненном регионе может формироваться эндемический, но не йоддефицитный зоб";

что существует некие таинственные "экопатогены", которые "крайне неблагоприятно влияют на функцию щитовидной железы и тем самым способствуют формированию зоба", а в "генезе зоба в большинстве регионов России в настоящее время, помимо дефицита йода, существенную роль играют и другие зобогенные факторы, в основном экопатогены";

что имеет место "необходимость разработки новых подходов к решению вопросов профилактики зобной эндемии с учетом экологической обстановки в регионе". При этом в "тех случаях, когда в генезе зоба ведущую роль играют экопатогены, а не дефицит йода, лечение йодсодержащими препаратами неэффективно";

что существует "неукоснительное требование: до назначения лечения у всех пациентов с эндемическим зобом, проживающих в йоддефицитных регионах, проводить исследования, позволяющие исключить аутоиммунный тиреоидит".

Надо думать, что эти утверждения опираются на какие-то наблюдения и публикации. Однако еще раз повторю, в статье не имеется ссылок, и все сказанное в ней приходится воспринимать исключительно как личную позицию автора. К сожалению, эта позиция находится в серьезном противоречии с

¹Ст. Э. П. Касаткиной см. в № 4/01, с. 3—6.

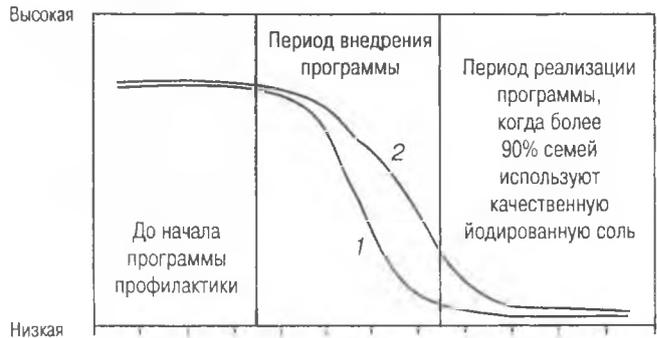
современными научными данными, опубликованными в заслуживающих доверия источниках.

Начну с того, что термин "зобная эндемия" в настоящее время безнадежно устарел. Он исходит из прежнего понимания того, что в мире существуют отдельные "эндемичные по зобу" регионы, связанные обычно с определенными географическими особенностями (горы, предгорья и долины, местности, находящиеся далеко от моря, и др.). Действительно, частота зоба, особенно видимого на глаз, в этих регионах может быть велика. Однако в последние годы представление об "эндемичности" йоддефицитного зоба полностью пересмотрено. С использованием более чувствительных индикаторов (концентрации йода в моче, объема щитовидной железы, определенного методом УЗИ) было показано, что йодный дефицит может иметь место там, где распространенность зоба по данным пальпации увеличена незначительно; в прибрежных регионах; в больших городах; в высокообразованных странах; там, где йодный дефицит и эндемический зоб были ранее ликвидированы либо путем профилактических мероприятий, либо в силу изменения характера и состава питания.

Более того, если в популяции имеется дефицит йода, то риск развития ИДЗ распространяется на все население, а не только на отдельные "группы риска", например на пациентов с уже имеющимся зобом. Зоб, образно говоря, является "надводной частью айсберга", в том смысле, что основная масса нарушений, вызванных дефицитом йода, скрыта и не имеет клинической манифестации. Метаанализ 20 публикаций по влиянию дефицита йода на показатели интеллектуального развития у школьников показал, что в регионах с недостатком йода в питании средние показатели коэффициента интеллекта (IQ) снижены в среднем на 10—15% [4]. Хотя в России подобного рода исследования не проводились, однако имеются отдельные сообщения, указывающие на снижение когнитивной способности у школьников в регионах с йодным дефицитом [2].

На состоявшейся 15 мая 2001 г. коллегии Минздрава России было заявлено, что частота умственных расстройств у детей в последние 5 лет возросла на 20%. У 1 из 3 детей с психологическими проблемами имеется умственная отсталость. Каждый второй подросток, находящийся на учете у психиатра, имеет снижение интеллекта. Особенно тревожно положение с младенцами: у 15% детей моложе 3 лет имеются психологические нарушения [10]. Не трудно заметить, что этот скачок произошел в тот период, когда значительно обострилась проблема с дефицитом йода. Есть все основания считать, что йодный дефицит вносит свою лепту в умственную деградацию нового поколения россиян.

Опыт профилактики йодного дефицита, накопленный за последние 70 лет, в том числе и в СССР, дает основание безоговорочно утверждать, что адекватная йодная профилактика способна полностью ликвидировать все проявления йодного дефицита, включая зоб. Так, программа профилактики эндемического зоба, основанная на всеобщем йодировании поваренной соли и реализуемая с середины 1950-х годов в Швейцарии, Голландии и Югославии, привела к тому, что частота зоба у школьников



Гипотетическая взаимосвязь между распространенностью зоба и частотой низкой концентрации йода в моче на фоне проведения программ йодной профилактики с помощью йодированной соли.

1 — частота низкого уровня йода в моче; 2 — распространенность зоба. По оси ординат — частота зоба низкого уровня йодурии; по оси абсцисс — время (годы).

снизилась до 1—3% (при использовании нормативных показателей объема щитовидной железы из других йоднаполненных регионов) [5, 6]. Если йодная профилактика только снижает "напряженность зобной эндемии, но не ликвидирует ее полностью", то это означает, что она плохо организована (не носит массовый характер, когда йодированную соль потребляет менее 90% населения); использует неадекватный носитель йода; йодирование соли осуществляется недостаточным количеством йодной добавки, при хранении и использовании соли имеются повышенные потери йода.

Вместе с тем даже при правильно организованной программе йодной профилактики с использованием качественной йодированной соли и адекватном охвате населения этим продуктом распространенность зоба не может моментально снизиться до спорадического уровня на фоне быстрого повышения экскреции йода в моче. Может быть, в силу этого у автора дискуссионной статьи возникло представление о том, что "зобную эндемию стали фиксировать в йоднаполненных регионах", а также о том, что в происхождении зоба существенную роль играют отличные от йодного дефицита факторы.

Вместе с тем существует значительно более простое объяснение этому феномену, который многократно встречался при проведении программ йодной профилактики в других регионах мира и специально отмечен в выпущенном в этом году 2-м издании руководства "Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring of their Elimination", подготовленного экспертной группой ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD [3]. Дело в том, что на фоне адекватного потребления йода концентрация йода в моче быстро, в течение нескольких недель нормализуется (при условии, что оптимальное потребление йода сохраняется). Для нормализации же других показателей, особенно размеров щитовидной железы, необходимо значительно большее время, по зарубежным данным — до 3—5 лет (см. рисунок). На сегодняшнем этапе нет необходимости поиска других объяснений более высокой частоты зоба, сохраняющейся в популяции, в которой сравнительно недавно увеличилось потребление йода.

При прочтении дискуссионной статьи Э. П. Касаткиной у меня сложилось впечатление, что профилактика йодного дефицита в России потеряла свою актуальность на том основании, что уже якобы появились отдельные "йоднаполненные" регионы. Можно только приветствовать тот факт, что в некоторых регионах страны (увы, весьма немногочисленных) действительно предпринимаются меры по профилактике дефицита йода путем использования йодированной соли вместо обычной. Однако проведенное с помощью ЮНИСЕФ выборочное обследование 9 регионов России показало, что лишь от 10 до 30% населения использует в питании йодированную соль [7]. Хотя производство йодированной соли в России возросло с 10 тыс. т в 1997 г. до почти 100 тыс. т в 2000 г., это количество покрывает не более 20% потребности населения (не говоря уже о пищевой промышленности) в йодированной соли [9]. Пока более чем преждевременно пересматривать "отношение ко многим вопросам зубной эндемии, стереотипам, сложившимся еще в ту пору, когда основной причиной формирования зубной эндемии был дефицит йода", как это предлагает Э. П. Касаткина. Для этого надо как минимум ликвидировать йодный дефицит в питании населения нашей страны, что можно достигнуть только в том случае, если не менее 90% населения будет потреблять йодированную соль.

В связи с этим меня очень беспокоит уход дискуссии в сторону рассуждений об "экопатогенах" и "экологическом неблагополучии" большинства регионов России как основной причине зоба. Более того, данный подход потенциально опасен тем, что отвлекает внимание специалистов от кропотливого внедрения и тщательного контроля за программами йодирования соли на другие, заведомо нереальные цели.

В обсуждаемой статье нет определения понятия "экопатогенов", равно как и ссылки на публикации, способные разъяснить природу этих веществ. Неясно также, тождественно ли понятие "экопатоген" и "струмоген" (т. е. вещество, способное вызвать зоб). Проведенный мной поиск сведений об "экопатогенах" не увенчался успехом. При выборе слова "экопатоген" (ecopathogen) в качестве ключевого на базе данных литературы "Metlis", в которой сосредоточены сведения о 121 212 статьях по проблеме щитовидной железы с 1963 по 1997 г., не было найдено ни единой публикации с данным словом в заглавии статьи или тексте реферата. Что касается природных струмогенов, то эта проблема довольно хорошо изучена [8]. Следует отметить, что природным струмогенам отведено всего лишь несколько строк в 1365-страничном капитальном руководстве по фундаментальным и клиническим аспектам щитовидной железы [11], при этом основное внимание уделено действию производных тиоцианата, содержащихся в некоторых растениях. Сведения о других органических струмогенах (в основном производных фенола) очень незначительны, а данные о влиянии микроэлементов ограничиваются в основном эффектом селена и лития.

Автор дискуссионной статьи, призывая модифицировать терапию эндемического зоба в зависи-

мости от "экологической обстановки в регионе", не предлагает никаких критериев для идентификации подобных регионов и природы самих "экопатогенов". При этом берет на себя огромную ответственность, заявляя, что в "тех случаях, когда в генезе зоба ведущую роль играют экопатогены, а не дефицит йода, лечение йодсодержащими препаратами неэффективно".

С моей точки зрения позиция, высказанная Э. П. Касаткиной, в существенной мере дезориентирует практических врачей. Получается, что схема лечения простого зоба может различаться в зависимости от того, в каком районе города проживает пациент. Боюсь, что скоро появятся "рекомендации", что на левом берегу одной реки надо назначать препараты йода, а на правом — тироксин. Или наоборот. Комментарии совершенно излишни.

Еще более обескураживает "неукоснительное требование" автора обсуждаемой дискуссионной статьи проводить исследования, "позволяющие исключить аутоиммунный тиреоидит" у всех пациентов с эндемическим зобом, проживающих в йоддефицитных регионах, до назначения им лечения (очевидно, йодом).

Во-первых, в настоящее время в принципе не существует методик, позволяющих "исключить" это заболевание. Напротив, диагностический алгоритм направлен исключительно на верификацию, а отнюдь не на исключение аутоиммунного тиреоидита, т. е. наличие тех или иных клинических, лабораторных и инструментальных признаков данного заболевания свидетельствует в пользу его наличия, но их отсутствие не исключает такового. Во-вторых, ранняя диагностика любого заболевания, в том числе и аутоиммунного тиреоидита, имеет целью назначение адекватного лечения, способного предотвратить дальнейшее прогрессирование симптомов самого заболевания или его осложнений. В этом случае расходы на раннюю диагностику обоснованы и оправданы. Подобные же требования предъявляются к скринингу любых заболеваний, включая тиреоидные. Почему проводится скрининг врожденного гипотиреоза путем определения уровня ТТГ в крови у новорожденных? Исключительно потому, что все возможные последствия врожденного гипотиреоза можно эффективно предотвратить препаратами тироксина. А чем можно обосновать поиск аутоиммунного тиреоидита у многочисленных пациентов с йоддефицитным зобом? Я не говорю уже о чудовищной потенциальной стоимости воплощения данной "рекомендации". Даже если эндемический зоб присутствует у 10% детей в популяции (что далеко не предел для нашей страны!), трудно себе представить, чтобы всем им было проведено определение уровня ТТГ в крови.

Мне бы не хотелось, чтобы данный отзыв на дискуссионную статью Э. П. Касаткиной был воспринят однозначно негативно. Вместе с тем читателям журнала надо дать возможность услышать и противоположное мнение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринолог., 2001. — № 4. — С. 3—6.

2. Щеплягина Л. А. // Загрязнение продуктов питания, дефицит йода и здоровье населения России / Под ред. А. К. Демина. — М., 2000. — С. 108—135.
3. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A Guide for Programme Managers. — 2 Ed. Geneva. 2001.
4. Bleichrodt N., Marise P. // Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт. — М., 1999. — С. 31—40.
5. Buergi H. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 104—106.
6. Delange F., de Benoist B., Pretell E., Dunn J // Thyroid. — 2001. — Vol. 11. — N5. — P. 437—447.
7. Djatdоеva F. Iodized Salt in Russia: Knowledge, Attitudes and Practices: Report. — М., 2000.
8. Gaitan E. (Ed.) Environmental Goitrogenesis. — Boca Raton, 1989.
9. Gerasimov G., Apanasenko B., Kubasov V., Shishkina A. // 8th World Salt Symposium. — Amsterdam, 2000. — Vol. 2. — P. 989—992.
10. Number of mentally ill children in Russia increased by 20 per cent. // Itar—Tass. — 2001. — May 15.
11. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text / Eds L Braverman, R. Utiger. 7th Ed. — Philadelphia, 2000.

Поступила 06.06.01

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© С. Г. КАЛИНЕНКОВА, В. Г. ПОМЕЛОВА, 2001

УДК 616.441-008.64-053.1-053.31:312.6 (470.331)

С. Г. Калининкова, В. Г. Помелова

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ¹

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского; Государственный научный центр — НИИ биологического приборостроения, Москва

В рамках Федеральной программы масс-скрининга на врожденный гипотиреоз за период 1991, 1995—1998 гг. обследовано 211 418 (87,3%) новорожденных Московской области с помощью финских наборов "Дельфия". Установлены следующие показатели частоты гипотиреоза: транзиторный гипотиреоз — 1:1699; врожденный гипотиреоз — 1:5621. Средняя частота ретестов за период наблюдений составила 2,98 %, причем в структуре ретестов более 90% составляли случаи умеренной гипертиротропинемии с уровнем гормона до 50 мкМЕ/мл. На основе эпидемиологических показателей масс-скрининга установлено наличие среднетяжелой ситуации по дефициту йода на территории Московской области.

A total of 211418 (87.3%) neonates born in the Moscow Region in 1991, 1995-1998 were examined for infantile hypothyroidism (IH) using Delfia Finnish kits within the framework of the Federal program of mass-screening for IH. Incidence of transitory hypothyroidism and IH was 1:1699 and 1:5621, respectively. Mean frequency of retests was 2.98%, 90% of them being cases of moderate hyperthyrotropinemia with the hormone level up to 50 microIU/ml. Epidemiological findings of mass screening provide evidence on moderate iodine deficiency in the Moscow region.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — тяжелое эндокринное заболевание, сопровождающееся неврологическими и метаболическими нарушениями развития ребенка вплоть до умственной и физической отсталости. Однако это заболевание поддается эффективному лечению при выявлении его на ранних стадиях в первые месяцы жизни.

В связи с трудностями ранней клинической диагностики ведущая роль в диагностике ВГ отводится неонатальному скринингу, который базируется на иммуноанализе гликопротеинового гормона гипофиза тиротропина (ТТГ). При нарушении эмбрионального развития щитовидной железы (аплазия, гипоплазия, дистопия) и при дисгормоногенезе уровень ТТГ остается стойко повышенным до начала гормональной терапии.

Неонатальный скрининг на ВГ в России начал внедряться с 1990 г. [2]; с 1993 г. проводится массовый скрининг новорожденных в рамках президентской программы "Дети России" [3]. По данным

Минздрава РФ, в 1996 г. в целом по стране массовым обследованием было охвачено 1059 тыс. (82,9 %) новорожденных, при этом частота ВГ составила 1:3652, частота транзиторного гипотиреоза (ТГ) — в среднем 1:2,6—1:4,3 [3]. Вместе с тем данные о результатах неонатального скрининга на ВГ по отдельным регионам России немногочисленны [2, 6, 7]. В Московской области первые скрининговые исследования на ВГ были проведены в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М. Ф. Владимирского в 1990 г. [1], однако только с 1995 г., после становления системы скрининга, они приобрели массовый характер.

Целью данной работы явился ретроспективный анализ результатов неонатального скрининга на ВГ за 1990—1991, 1995—1998 гг. с определением частоты этого заболевания на территории Московской области.

Материалы и методы

За 1991, 1995—1998 гг. (по декабрь 1998 г. включительно) в рамках Федеральной программы скрининга на гипотиреоз обследовано 211 418 новоро-

¹ Авторы выражают глубокую благодарность проф. И. П. Ларичевой (Московский областной НИИ акушерства и гинекологии) за советы и замечания при обсуждении результатов этой работы.

Таблица 1

Число обследованных при масс-скрининге и вызванных на ретест новорожденных в динамике за 1991, 1995—1998 гг.

Год наблюдения	Число новорожденных	Обследовано на ВГ		Число ретестов	
		абс.	%	абс.	%
1991	60 025	48 400	80,63	1 571	3,25
1995	47 002	41 780	88,89	2 121	5,08
1996	46 056	41 057	89,15	1 428	3,48
1997	43 795	40 105	91,57	636	1,59
1998	45 431	40 076	88,21	536	1,34
Всего..	242 309	211 418	87,25	6 292	2,98

жденных, что составило 87,25 % от числа родившихся живыми в Московской области. Содержание ТТГ определяли в сухих пятнах крови с помощью наборов финской фирмы "Wallac Oy" (Delfia Neonatal hTSH) методом иммунофлюоресцентного анализа с временным разрешением люминесценции. В связи с отсутствием налаженной системы регистрации результатов в 1990 и 1991 гг. результаты скрининга за эти годы использовали только при оценке структуры результатов масс-скрининга и вероятности их подтверждения в ретесте.

Интерпретацию полученных при скрининге новорожденных значений ТТГ проводили с учетом методических рекомендаций Минздрава РФ [5] и фирмы—производителя диагностических наборов. Общепринятым для скрининговых медико-генетических центров России является использование в качестве пороговой концентрации ТТГ 20 мкМЕ/мл крови. Это значение пригодно для оценки уровня ТТГ в сухих пятнах крови, взятой на 3—5-й день после рождения (при преждевременных родах — на 7—14-й день жизни).

На 1-м этапе скрининга при увеличении концентрации ТТГ выше 20 мкМЕ/мл, подтвержденном повторным обнаружением в том же образце крови концентрации ТТГ выше пороговой, результат расценивали как первично-положительный. В поликлинику и по месту проживания новорожденного направляли уведомление о необходимости повторного обследования (ретеста) для уточнения диагноза.

На 2-м этапе скрининга оценивали концентрацию ТТГ в повторно взятом образце крови. В соответствии с рекомендациями Минздрава РФ [5], при уровне гормона менее 5 мкМЕ/мл ретест считали неподтвержденным. При уровне ТТГ более 5 мкМЕ/мл ретест считали подтвержденным, а новорожденных относили к группе риска по заболеванию ВГ.

Статистическая обработка полученных результатов включала в себя определение достоверности различий средних величин по *t*-критерию Стьюдента, определение коэффициента корреляции для мультипликативной модели сравнения выборок. Рассчитанные показатели представляли в виде средних значений ± 1 стандартное отклонение ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение

За 1991, 1995—1998 гг. в Московской области ежегодно обследовали примерно 40 000 новорожденных (в среднем $42\,283 \pm 3492$). Уровень охвата масс-скринингом, составлявший 80,6% в 1991 г., имел тенденцию к росту с максимальным значением 91,6 % в 1997 г. За 5-летний период наблюдений скринингом на ВГ было охвачено 211 418 новорожденных, что составило в среднем 87,25 % от числа родившихся живыми в Московской области (табл. 1).

По результатам масс-скрининга (см. табл. 1) первично-повышенные значения ТТГ (более 20 мкМЕ/мл) были установлены у 6292 новорожденных, которые были отнесены к группе риска по развитию тиреоидной патологии и вызваны на по-

вторное обследование (ретест) для уточнения диагноза. Частота ретестов за весь период наблюдений составила примерно 2,98 %. Наибольшее количество повторных вызовов (5,08 %) отмечалось в 1995 г., наименьшее (1,34 %) — в 1998 г.

По результатам масс-скрининга у подавляющего большинства (примерно у 97 %) обследованных новорожденных содержание ТТГ было ниже 20 мкМЕ/мл, при этом средняя концентрация гормона составляла $4,34 \pm 5,64$ мкМЕ/мл.

Структура первично-повышенных результатов, полученных при масс-скрининге новорожденных, с учетом данных за 1990 г. представлена в табл. 2.

Средняя концентрация ТТГ у новорожденных, вызванных на ретест, составляла $31,79 \pm 21,47$ мкМЕ/мл и достоверно отличалась от среднего уровня гормона в целом по обследованной популяции. Наибольшее количество (94,26 %) первично-повышенных значений концентрации ТТГ находилось в диапазоне от 20 до 50 мкМЕ/мл со средним значением $28,57 \pm 6,82$ мкМЕ/мл. Существенно реже, всего в 4,68 % случаев, уровень ТТГ находился в диапазоне от 50 до 100 мкМЕ/мл (среднее значение $61,64 \pm 11,59$ мкМЕ/мл) и лишь у 1,06 % новорожденных концентрация гормона превышала 100 мкМЕ/мл (среднее значение $193,69 \pm 95,63$ мкМЕ/мл).

Из числа вызванных на ретест удалось повторно обследовать от 65,3 % новорожденных в 1991 г. до 91,2 % в 1997 г. (в среднем 82,2 %). С учетом этого фактора в табл. 3 приведены данные о частоте подтверждения в ретесте результатов первичного скрининга, полученные при определении уровня ТТГ в ретесте у 4659 новорожденных за 1995—1998 гг.

Таблица 2

Структура результатов неонатального скрининга за 6-летний период наблюдений (1990—1991, 1995—1998 гг.)

Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	Число обследованных		Средняя концентрация ТТГ, мкМЕ/мл
	абс.	%	
Всего с уровнем более 20*	6501	100	$31,79 \pm 21,47$
20—50	6128	94,26	$28,57 \pm 6,82$
50—100	304	4,68	$61,64 \pm 11,59$
Более 100	69	1,06	$193,69 \pm 95,63$

* С учетом числа повышенных результатов масс-скрининга за 1990 г.

Анализ представленных в табл. 3 данных показывает, что наблюдалась четкая корреляция между уровнем первичного повышения концентрации ТТГ по данным масс-скрининга, вероятностью ее подтверждения и уровнем гормона при повторном исследовании.

У новорожденных с первично-повышенной концентрацией ТТГ от 20 до 100 мкМЕ/мл положительные ретесты с уровнем гормона выше 5 мкМЕ/мл наблюдались в 1,94–5,26 % случаев, при этом концентрация ТТГ в ретесте, как правило, не превышала 20 мкМЕ/мл; у остальных новорожденных этой группы уровень гормона снижался до нормальных значений без специального лечения и при повторном обследовании не превышал 5 мкМЕ/мл.

При первично-повышенной концентрации ТТГ ≥ 100 мкМЕ/мл подтверждалось более 50% результатов масс-скрининга, при этом концентрация гормона в ретесте в 84,6 % случаев была равна или превышала 100 мкМЕ/мл.

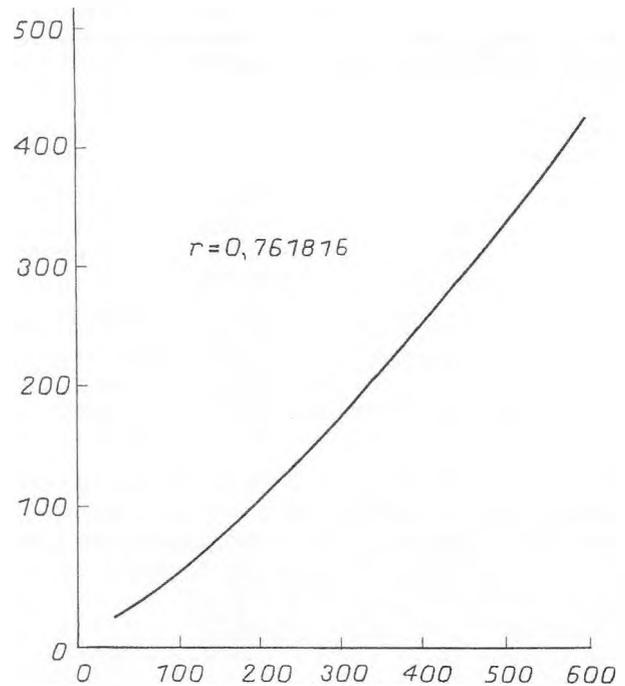
Таким образом, данные масс-скрининга были подтверждены положительными результатами ретестов у 125 новорожденных, что составило 2,68 % от общего числа ретестов. Следует отметить высокую степень корреляции ($r = 0,761816$; $p < 0,001$) между уровнем ТТГ при масс-скрининге и уровнем гормона в подтвержденных ретестах (см. рисунок).

В соответствии с принятыми подходами к оценке результатов неонатального скрининга [5] у большинства (97,4 %) новорожденных с первично-повышенными значениями ТТГ, нормализовавшимися ко времени повторного обследования, гипертиротропинемия имела транзиторный характер; 125 (2,68 %) детей с подтвержденным в ретесте повышенным уровнем гормона составили группу высокого риска по заболеванию ВГ.

Стратегия лечения детей этой группы определялась концентрацией ТТГ в ретесте.

При уровне ТТГ от 5 до 10 мкМЕ/мл (75 детей) лечение не назначали в связи с нормализацией концентрации гормона при последующем обследовании. При концентрации ТТГ более 10 мкМЕ/мл (50 детей) проводили терапию L-тироксином под постоянным контролем уровня тиреоидных гормонов.

После 10-дневного курса лечения концентрация гормона нормализовалась у 21 из 25 детей с уровнем ТТГ от 10 до 60 мкМЕ/мл. У 4 детей этой груп-



Корреляция значений концентраций ТТГ, повышенных по данным масс-скрининга и подтвержденных в ретесте ($n = 113$).

По оси ординат — концентрации ТТГ (в мкМЕ/мл, в ретесте); по оси абсцисс — концентрации ТТГ (в мкМЕ/мл по данным масс-скрининга).

пы и всех детей (25 человек) с концентрацией ТТГ более 60 мкМЕ/мл повышенный уровень гормона сохранялся в течение 1–2 лет (срок наблюдения) на фоне продолжающейся терапии.

С учетом этих результатов были установлены следующие показатели частоты гипотиреоза на территории Московской области: ТГ выявлялся в среднем у 1 из 1699, ВГ — у 1 из 5621 обследованного новорожденного.

Эти показатели, в том числе в динамике по годам за период с 1995 по 1998 г., представлены в табл. 4. Их анализ позволяет установить тенденцию к нарастанию частоты выявления у новорожденных ВГ на фоне более чем трехкратного снижения частоты ТГ.

Данные масс-скрининга новорожденных на ВГ были использованы нами также для эпидемиологической характеристики неонатальных наруше-

Таблица 3

Вероятность подтверждения в ретесте данных масс-скрининга (1995–1998 гг.)

Данные масс-скрининга		Число подтвержденных ретестов						
уровень ТТГ, мкМЕ/мл	число ретестов	абс.	%	из них с уровнем ТТГ, мкМЕ/мл				
				5–10	10–20	20–50	50–100	≥ 100
20–50	4384	87	1,98	68 (78,16)	15 (17,24)	2 (2,30)	1 (1,15)	1 (1,15)
50–100	228	12	5,26	6 (50)	2 (16,67)	2 (16,67)	1 (8,33)	1 (8,33)
Более 100	47	26	55,32	1 (3,85)	1 (3,85)	2 (7,69)	0	22 (84,61)
Всего...	4659	125	2,68	75 (60,00)	18 (14,40)	6 (4,80)	2 (1,60)	24 (19,20)

Примечание. В скобках — процент.

Таблица 4

Частота гипотиреоза в Московской области по данным масс-скрининга 162 018 новорожденных в динамике за 4-летний период наблюдений (1995—1998 гг.)

Год наблюдения	ВГ	ТГ	Всего с гипертиротропием*
1995	1:8356 (5)	1:995 (42)	1:19,7 (2121)
1996	1:6843 (6)	1:1173 (35)	1:28,8 (1428)
1997	1:5013 (8)	1:5729 (7)	1:63,1 (636)
1998	1:4008 (10)	1:3340 (12)	1:74,8 (536)
Итого...	1:5621 (29)	1: 1699 (96)	1:34,5 (4721)

Примечание. В скобках — число новорожденных с указанной формой гипотиреоза. Звездочка — частота ретестов.

ний тиреоидной системы [10]. Были проанализированы данные, полученные в январе—апреле 1997 г. при обследовании 15 626 новорожденных. Средняя концентрация ТТГ в обследованной популяции составила $4,33 \pm 5,64$ мкМЕ/мл, т. е. не отличалась от значений этого показателя за весь период наблюдений. Частота выявления новорожденных с концентрацией гормона более 5 мкМЕ/мл составила 29,7 %, что, согласно рекомендациям ВОЗ [10], соответствует среднетяжелой ситуации по дефициту йода.

За период осуществления в Московской области Федеральной программы неонатального скрининга (1995—1998 гг.) были установлены следующие показатели частоты гипотиреоза: ТГ выявлялся в среднем у 1 из 1699, ВГ — у 1 из 5621 обследованных новорожденного. За этот период было выявлено 29 новорожденных с клинически подтвержденным диагнозом ВГ.

Анализ структуры результатов скрининга показал, что наибольшее число повышенных значений концентрации ТТГ (более 90 %) находится в диапазоне от 20 до 50 мкМЕ/мл. Это свидетельствует о преобладании случаев умеренной гипертиротропиемии, которая в периоде неонатальной адаптации ребенка чаще всего служит проявлением транзиторных изменений функции гипофизарно-тиреоидной системы.

Анализ динамики показателей частоты гипотиреоза за 4-летний период наблюдений выявил тенденцию к возрастанию частоты ВГ на фоне существенного снижения частоты ТГ и общего числа детей с гипертиротропиемией (частоты ретестов) в 1997—1998 гг. по сравнению с 1995 г.

Наиболее очевидной причиной, влияющей на частоту ретестов при проведении неонатального скрининга, может быть изменение качества (специфичности) диагностических наборов. Кроме того, в структуре причин, влияющих на частоту выявления гипотиреоза у новорожденных, по-видимому, нельзя исключить изменение экологической обстановки в регионе в последние годы, в частности в связи с прекращением йодной профилактики, так как, согласно существующим представлениям, гипофизарно-тиреоидная система в неонатальном периоде очень чувствительна к неблагоприятным воздействиям внешней среды [4, 8—10], причем в условиях сочетанного с йодным дефици-

том воздействия антропогенные факторы могут играть решающую роль в транзиторном повышении уровня ТТГ у новорожденных [4].

Последнее предположение особенно интересно в связи с тем, что на основе предварительного сопоставления результатов неонатального скрининга в различных районах Московской области удалось выделить несколько районов (Подольский, Озерский, Серпуховской и др.), в которых частота выявления первично-повышенных концентраций ТТГ в 2—3 раза превышала среднеобластные показатели и коррелировала с показателями детской заболеваемости, смертности, инвалидности и интенсивностью техногенной деятельности.

Представленные результаты подтверждают мнение о высокой эффективности Федеральной программы неонатального скрининга для ранней диагностики ВГ у новорожденных. Кроме того, совершенно очевидным является вывод о необходимости углубленной оценки возможности использования результатов масс-скрининга для эпидемиологической характеристики йоддефицитных территорий, а также в качестве инструмента мониторинга антропогенного воздействия в экологически неблагополучных регионах.

Выводы

1. В рамках Федеральной программы масс-скрининга на ВГ обследовано 211 418 новорожденных Московской области, что составило 87,3 % от числа родившихся живыми за период 1991, 1995—1998 гг. Установлены следующие показатели частоты гипотиреоза: ТГ — 1:1699; ВГ — 1:5621.

2. В структуре повышенных значений концентрации ТТГ более 90 % составляли случаи умеренной гипертиротропиемии с уровнем гормона до 50 мкМЕ/мл, что свидетельствует о преобладании транзиторных изменений функции гипофизарно-тиреоидной системы у новорожденных. Средняя частота ретестов за период наблюдений составила 2,98 % с максимальным значением 5,08% в 1995 г.

3. На основе эпидемиологических показателей масс-скрининга установлено наличие среднетяжелой ситуации по дефициту йода на территории Московской области. Однако необходимо более детальное обследование для установления корреляции с другими независимыми эпидемиологическими критериями (частота зоба в популяции, уровень экскреции йода с мочой).

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолова С. Г., Образцова Т. М., Сидорова О. П. // Педиатрия и неонатология. Скрининг врожденных патологий: Тез. докл. Всесоюзного науч.-практ. конф. — Харьков, 21—23 ноября 1990 г. — Харьков, 1990.
2. Василевская И. А., Гузев Г. Г., Байков А. Д. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 4. — С. 25—27.
3. Зелинская И. Д., Новиков П. В. // Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней: Тез. докл. рос. науч.-практ. конф. — Москва, 12—13 ноября 1997 г. — 1997.
4. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Федотов В. П., Белослудцева Т. М. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 5. — С. 8—12.
5. Скрининг-программа ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей: Метод. рекомендации / Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Алексеева Р. М., Байков А. Д. — М., 1996.

6. Суплотова Л. А., Губина В. В., Карнаухова Ю. Б. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 19—21.
 7. Таранушенко Т. Е., Костюк А. К., Лейман Т. В. и др. Там же. — 1997. — № 2. — С. 19—21.
 8. Delange F. Iodine Deficiency in Europe (Thyroid International E. Merck Publ. Ser. № 3. — Darmstadt, 1994.

9. Delange F. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 1185—1192.
 10. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Through Salt Iodization. № 6. WHO/NUT. — Geneva, 1994.

Поступила 01.11.99

© Д. Е. ШИЛИН, 2001

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-053.2-07

Д. Е. Шилин

ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ У ДЕТЕЙ: АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НА ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последилового образования Минздрава РФ, Москва

Впервые изучена многолетняя динамика заболеваемости диффузным токсическим зобом (ДТЗ) у детей в возрасте 0—14 лет, проживавших в 1986—1999 гг. на территориях с легким дефицитом йода и нормальным радиационным фоном в Центральном федеральном округе России (Белгородская, Воронежская и Орловская области; 45 районов; $n = 665\,987$). Средний показатель заболеваемости ДТЗ за 14 лет составил в этой когорте 0,59 случая в год на 100 000 детей, что соответствует уровню распространенности данной патологии, характерной для местности с легким и умеренным дефицитом йода в окружающей среде. В последние 5 лет наблюдения (1995—1999 гг.) по сравнению с аналогичным по длительности этапом в начале исследования (1986—1990 гг.) зарегистрировано существенное нарастание распространенности патологии: удвоение среднегодового числа новых случаев заболевания и уровня заболеваемости (с $2,6 \pm 0,7$ до $5,6 \pm 0,6$; $p = 0,01$ и с $0,39$ до $0,84$; $p < 0,03$ соответственно). Относительный риск заболеть ДТЗ в детском возрасте вырос в последние годы до 2,15 (1,12—4,16; $p < 0,029$) и относится главным образом к девочкам пубертатного возраста. Выявленные негативные сдвиги в эпидемиологии ДТЗ у детей Центральной России не были связаны с принципиальными изменениями в уровне потребления йода и протекали на фоне сохраняющейся недостаточности йода легкой степени в отсутствие массовой йодной профилактики.

Time course of changes in the incidence of diffuse toxic goiter (DTG) in children aged 0-14 years was studied in 1986-1999 at territories with slight iodine deficiency and normal radiation levels in the Central Federal Region of Russia (Belgorod, Voronezh, and Orel regions, a total of 45 territories, $n = 665,987$). The mean incidence of DTG over 14 years in this cohort was 0.59 per 100,000 children annually, which corresponds to the prevalence of this condition at a territory with slight and moderate iodine deficit. A notable increase in the incidence of DTG was observed during recent 5 years (1995-1999) in comparison with the beginning of observation (1986-1990): annual number of new cases and the morbidity level doubled (from 2.6 ± 0.7 to 5.6 ± 0.5 , $p = 0.01$, and from 0.39 to 0.84, $p < 0.03$, respectively). The relative risk of DTG in childhood increased to 2.15 (1.13-4.15, $p < 0.029$) in recent years; this is true mainly for pubertal girls. These negative shifts in DTG epidemiology among children in Central Russia were not caused by principal changes in the level of iodine consumption and were observed in the presence of persisting slight iodine deficiency under conditions of neglected overall iodine prevention.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ; болезнь Грейвса—Базедова) достаточно часто встречается у взрослых — им ежегодно заболевает 15—20 человек из каждых 100 000 представителей белой расы [7]. В детском возрасте ДТЗ — относительно редкое, но достаточно тяжелое заболевание.

Современная литература содержит чрезвычайно скудную информацию об эпидемиологии ДТЗ у детей и подростков. Тем не менее, как и у взрослого населения, прослежена зависимость заболеваемости детей ДТЗ от характера йодного обеспечения: чаще болезнь возникает в детском возрасте у населения йодобеспеченных регионов Евразии (Исландия, Гонконг), а особенно редко — в йоддефицитных европейских государствах (Венгрия, Дания, Швеция) [3—7]. Относительно детского населения Российской Федерации, для большинства территорий которой характерна йодная недостаточность, надежные современные сведения по этому вопросу отсутствуют.

С позиций возможного влияния йодной профилактики, активно внедряемой в России в последнее время, на распространенность ряда аутоиммунных заболеваний щитовидной железы представляется

актуальной эпидемиологической оценкой заболеваемости ДТЗ у детей в регионах с исходным йоддефицитом, а ее динамический мониторинг позволит не только расширить представления о естественной эволюции заболевания в процессе ликвидации йодной недостаточности, но и улучшить вопросы планирования здравоохранения и ранней диагностики тиреотоксикоза.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинко-эпидемиологических характеристик и многолетней динамики заболеваемости ДТЗ у детей и подростков, проживающих в регионах с известным дефицитом йода в биосфере [1, 2], до начала массового внедрения универсальной йодной профилактики.

Материалы и методы

Изучена многолетняя динамика заболеваемости ДТЗ у детей в возрасте 0—14 лет, проживавших в 1986—1999 гг. на йоддефицитных территориях с благополучной радиоэкологической обстановкой в Центральном федеральном округе России (Белгородская, Воронежская и Орловская области; 45

районов; $n = 665\ 987$). Легкий уровень дефицита йода в обследованных районах был установлен на основании лабораторной оценки ренальной экскреции йода с использованием стандартного церий-арсенитового метода, результаты которой были ранее опубликованы [1, 2].

Фактические данные обо всех случаях ДТЗ у детей получены из областных архивов детской эндокринологической службы и представлены специалистами из Белгорода (Л. М. Петровой и В. И. Акинъшиным), Воронежа (Л. И. Ширяевой и В. С. Денисенко) и Орла (Е. В. Рословой и Н. М. Ивахненко), которым автор выражает искреннюю признательность за сотрудничество.

Математическую обработку выполняли с применением пакета прикладных статистических программ (для медико-биологических исследований — STATGRAPHICS, версия 2.1; для эпидемиологического анализа данных — Epi Info 6, версия 6.04b). Она включала в себя одно- и многосторонний дисперсионный анализ ANOVA, корреляционный анализ, расчет отношений шансов и относительных рисков Ментела—Хенцзела с их 95%-доверительными интервалами (Корнфилда — Метта или Тейлора). Оценка достоверности выявленных различий средних абсолютных величин для пар выполнена по t -критерию Стьюдента, для рядов с неравным числом вариантов — по критерию Манна—Уитни; значимость различий качественных показателей оценивали по критерию χ^2 с учетом поправки Йетса при оценке риска. Количественные данные в тексте и таблицах представлены средними арифметическими величинами и их стандартными ошибками ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия между выборками при величине $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

За 14 лет наблюдения возникновение ДТЗ прослежено у 55 детей (у 51 девочки и 4 мальчиков) в возрасте 5—14 лет. Экстенсивный показатель заболеваемости (частота новых случаев) за этот период составил 0,59 случая на 100 000 детского населения

в год. В целом эта величина, не превышающая 1, соответствует заболеваемости, характерной для стран с легкой или умеренно тяжелой йодной недостаточностью [4—6], и многократно ниже (в 6 раз и более), чем в условиях нормальной обеспеченности йодом [3, 7] (табл. 1).

Дальнейший анализ фактического материала проводили по 4 эпидемиологическим параметрам: территориальному признаку, с учетом временной динамики, пола и возраста детей, заболевших ДТЗ.

1. Несмотря на сопоставимую степень йодного дефицита (медиана йодурии лежала, как правило, в пределах 50—70 мкг/л), территориальную и климатогеографическую близость обследованных районов, а также определенную генетическую однородность популяции (преимущественно славянского происхождения), заболеваемость детей по областям проживания несколько различалась (рис. 1). В Орловской области она оказалась в 2 раза выше (1,04 на 100 000), чем в Белгородской и Воронежской областях (0,62 и 0,48 на 100 000 соответственно; в среднем 0,52). При этом относительный риск (ОР) заболеть ДТЗ у орловчан отличался от такового у белгородцев и воронежцев статистически достоверно, составляя 1,85 (1,01—3,44) раза ($p < 0,05$).

2. За последние полтора десятилетия XX века, несмотря на персистирующую недостаточность йода в биосфере, динамика заболеваемости ДТЗ у детей центральных областей России имела в целом негативную тенденцию (рис. 2). По сравнению с первым 5-летним периодом наблюдения с 0,39 частота новых случаев плавно возросла в следующие 4 года до 0,53, а в последней пятилетке — до 0,84 на 100 000 (табл. 2), т. е. удвоилась (ОР 2,15 (1,12 ± 4,16); $p < 0,029$).

Причины такого неблагоприятного на условно "чистых" (от радиоизотопов) территориях центральных областей России объяснить достаточно сложно. С одной стороны, йодный баланс в питании населения в этих областях существенно не изменился: за весь период наблюдения повсеместная массовая йодная профилактика еще не была нала-

Таблица 1

Частота новых случаев ДТЗ у детей Евразии в зависимости от возраста, пола и обеспечения йодом (на 100 000 в год)

Страна, годы, популяция	Мальчики				Девочки				Все дети			
	0—4 года	5—9 лет	10—14 лет	0—14 лет	0—4 года	5—9 лет	10—14 лет	0—14 лет	0—4 года	5—9 лет	10—14 лет	0—14 лет
Венгрия (до 1986 г.), [5]												≤ 1
Дания (1982—1988 гг.), 309 680 [4]	0,1	0,1	0,48	0,23	0,1	0,96	3,01	1,36	0,1	0,53	1,75	0,79
Швеция (1970—1994 гг.) 250 000 [6]												0,496
Исландия (1980—1982 гг.) 240 000 [3]									2 (0—9)		8 (10—19 лет)	
Гонконг (1990—1994 гг.) 240 076 [7]	0,000	1,372	0,916	0,798	0,548	4,713	15,507	7,150	0,268	2,930	7,889	3,832
Россия* (1986—1999 гг.) 665 987	0,000	0,000	0,257	0,086	0,000	0,129	3,153	1,094	0,000	0,064	1,705	0,590
									1,662 (0—9 лет)	0,032 (0-9 лет)		

Примечание. Звездочка — собственные данные.

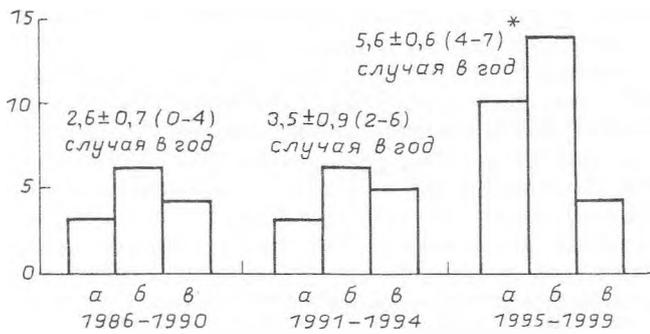


Рис. 1. Хронологическая динамика роста абсолютного числа случаев заболевания ДТЗ (по оси ординат) среди детей обследованных областей Российской Федерации за 14 лет наблюдения (по оси абсцисс — годы). а — Белгородская область; б — Воронежская область; в — Орловская область.

* — $p = 0,01$ по отношению к данным 1986—1990 гг.

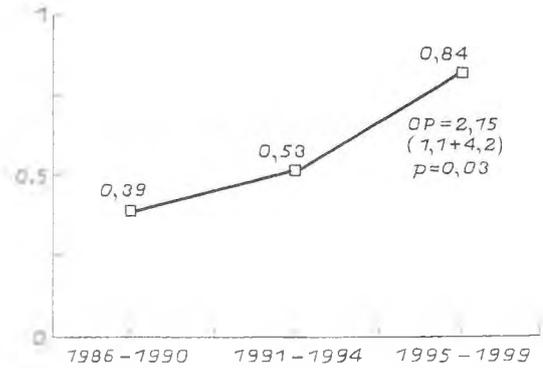


Рис. 2. Частота новых случаев ДТЗ (по оси ординат: в случаях в год на 100 000 детей 0—14 лет) в совокупной когорте детского населения на разных этапах наблюдения (по оси абсцисс — годы).

жена, а групповая практически отсутствовала. С другой стороны, не представляется возможным связать названные сдвиги с эффектом скрининга. И действительно, пик активности скрининговых диспансерных обследований детей в регионах "Российского Чернобыля" и параллельно на контрольных (чистых) территориях приходился на 1-ю половину 90-х годов, тогда как наиболее высокий уровень заболеваемости ДТЗ зарегистрирован в более поздние сроки и достигнут к концу века. Повышенным вниманием к тиреоидной патологии у детей этого региона можно было бы объяснить более раннюю диагностику ДТЗ (если бы она имела место), но никак не улучшенную его выявляемость, поскольку заболевание манифестирует ярким патологическим симптомокомплексом, который рано или поздно приводит ребенка к врачу (как правило, в течение первого года болезни). И, наконец, вряд ли существенное влияние на эпидемиологию ДТЗ у детей оказала оптимизация диагностики тиреоидной патологии в местной практике педиатров-эндокринологов. Так, в первые 5 лет (1986—1990 гг.), когда диагноз ставили преимущественно на основании данных клинической картины, еже-

годно выявляли по $2,6 \pm 0,7$ [0—4] случая. В следующие 4 года активного внедрения в практику здравоохранения гормонального анализа и УЗИ щитовидной железы (1991—1994 гг.) этот показатель не изменился ($3,5 \pm 0,9$ (2—6)), несмотря на явное улучшение качества диагностики. Однако в последние 5 лет (1995-1999 гг.) выявляемость ДТЗ достоверно выросла до $5,6 \pm 0,6$ (4—7) случая в год ($p = 0,01$ к 1-му периоду), хотя использовали прежний диагностический алгоритм.

Не исключено, что небольшое, но статистически значимое повышение заболеваемости ДТЗ среди детей с неотягощенным радиационным анамнезом может отражать общую тенденцию к всеобщему повышению распространенности аутоиммунных заболеваний.

Следует отметить, что совокупный рост заболеваемости у детей наблюдаемой когорты был обусловлен только за счет белгородской и воронежской популяций (см. табл. 2), т. е. произошел в группах с исходно наиболее низкими показателями распространенности ДТЗ (в среднем с 0,31 увеличился до 0,83), а изначально более высокий показатель у орловских детей оставался стабильным на максимальном уровне (0,89).

3. Заслуживает также особого внимания тот факт, что рост заболеваемости как в совокупной когорте, так и в отдельных областях коснулся только девочек. Если среди мальчиков наблюдались только единичные случаи ДТЗ, определившие минимальную распространенность на всех этапах 14-летнего наблюдения (0,06—0,15—0,06), то именно у девочек первоначально более высокий уровень заболеваемости ДТЗ поднялся к окончанию периода исследования вдвое (0,72—0,90—1,62).

В среднем за весь период наблюдения частота новых случаев ДТЗ у девочек составила 1,1 против 0,09 у мальчиков (см. табл. 1 и 2). Однако если за первые 9 лет соотношение заболевших девочек и мальчиков соответствовало привычным представлениям (24 : 3 = 8 : 1) и данным литературы (6—12 : 1) [3—7], то явное преобладание девочек в последние годы (27 : 1) можно признать современной особенностью заболеваемости ДТЗ у детей европейской части России в условиях легкого дефицита йода.

Таблица 2

Заболеваемость ДТЗ у детей в динамике многолетнего наблюдения в контрольных регионах центральных областей Российской Федерации (1986—1999 гг.)

Область	Среднегодовая заболеваемость на 100 000 детского населения в возрасте 0—14 лет			
	1986—1990 гг.	1991—1994 гг.	1995—1999 гг.	1986—1999 гг.
Белгородская (n = 185 187)	0,324 (3)	0,405 (3)	1,080 (10)	0,617 (16)
Воронежская (n = 391 200)	0,307 (6)	0,383 (6)	0,716 (14)	0,475 (26)
Орловская (n = 89 600)	0,893 (4)	1,395 (5)	0,893 (4)	1,036 (13)
Всего (n = 665 987)	0,390 (13)	0,526 (14)	0,841 (28)	0,590 (55)
у девочек	0,721 (12)	0,901 (12)	1,622 (27)	1,094 (51)
у мальчиков	0,060 (1)	0,150 (2)	0,060 (1)	0,086 (4)

Примечание. В скобках — абсолютное число случаев

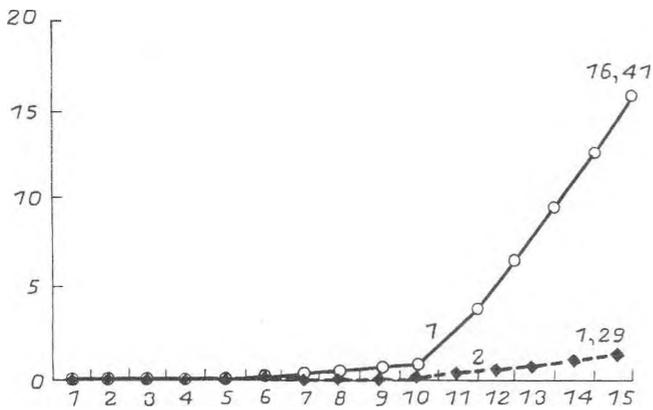


Рис. 3. Накопленные частоты манифестации ДТЗ (по оси ординат: в случаях в год на 100 000 детей) на каждый год жизни (по оси абсцисс) у детей Центральной России в зависимости от пола.

1 — девочки; 2 — мальчики.

4. Патоморфоз ДТЗ в последние годы, кроме того, можно охарактеризовать с позиций возраста заболевших детей. Рост патологии как в совокупной когорте, так и в отдельных областях коснулся только девочек старшего возраста. В этой возрастной группе частота новых случаев на разных этапах наблюдения последовательно увеличилась с 2 до почти 5 случаев в год на 100 000 девочек 10—14 лет (1,98—2,48—4,87; $p < 0,001$). У старших мальчиков и девочек 5—9 лет подобной динамики не прослеживается 0,18—0,45—0,18 и 0,18—0,23—0 соответственно. За все годы наблюдения нам не встретилось в этой когорте ни одного случая дебюта ДТЗ у девочек в возрасте до 5, и у мальчиков до 10 лет.

Необходимо уточнить, что высокая частота манифестации ДТЗ в возрасте полового созревания именно у девочек является классической чертой формирования тиреотоксикоза в детстве, известной и в прежние годы. Современной особенностью увеличения распространенности этой патологии у детей следует признать то, что у генетически предрасположенных лиц женского пола повышенная склонность к манифестации болезни в наиболее юном возрасте (на фоне пубертата) в последние годы особенно обострилась.

Таким образом, с учетом современных возрастнo-половых и территориально-экологических особенностей заболеваемости ДТЗ у детей, проживающих в Центральной Европейской части Российской Федерации на территориях с нормальным радиационным фоном и легким йод дефицитом, можно прогнозировать развитие ДТЗ за первые 15 лет жизни (0—14 лет) у девочек по 16, а у мальчиков по 1 случаю на 100 000 лиц соответствующего пола

(рис. 3). Если выявленные эпидемиологические закономерности адекватно отражают современную эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости ДТЗ у детей и остальных территорий РФ, то появляется возможность для экстраполяции результатов нашего исследования на государственном уровне. В таком случае с учетом новой информации о численности детей РФ к началу 2000 г. (27,8 млн человек, по данным Минздрава России) можно ориентировочно оценить появление среди детского населения нашей страны до 230 новых случаев заболевания ежегодно.

Для выяснения причин выявленного нами роста распространенности ДТЗ у детей необходимо внедрить эпидемиологический мониторинг заболеваний щитовидной железы в обследованном регионе и продолжить проспективное наблюдение за данной когортой населения РФ в условиях внедрения универсальной йодной профилактики.

Выводы

1. Частота новых случаев ДТЗ среди детского населения Центральной Европейской части России в 1986—1999 гг. составила 0,59 случая в год на 100 000 лиц в возрасте 0—14 лет, что характерно для популяций, проживающих в условиях легкого и умеренного дефицита йода в окружающей среде.

2. На территориях Центрального федерального округа РФ в районах с нормальным радиационным фоном по сравнению с показателями 1986—1990 гг. зарегистрировано удвоение частоты новых случаев ДТЗ в 1996—1999 гг. (с 0,39 до 0,84), преимущественно за счет девочек пубертатного возраста.

3. Выявленные негативные сдвиги в эпидемиологии ДТЗ у детей Центральной России не связаны с изменениями в уровне потребления йода и сформировались в отсутствие массовой йодной профилактики на фоне сохраняющейся недостаточности йода легкой степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Матковская А. Н. и др. // Пробл. эндокринол. — 1995. — Т. 41, № 3. — С. 17—23.
2. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Петрова Л. М. и др. // То же. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 29—34.
3. Haraldsson A., Gudmundsson S. T., Larusson G., Sigurdsson G // Acta Med. Scand. — 1985. — Vol. 217, № 3. — P. 253—258.
4. Lavard L., Ranlov I., Perrild H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130, № 6. — P. 565—568.
5. Peter F. // Acta Endocrinol. — 1986. — Vol. 279. — Suppl. — P. 361—366.
6. Rudberg C., Johansson H., Akerstrom G et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 134, № 6. — P. 710—715.
7. Wong G. W. K., Kwok M. Y., Ou Y. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43, № 6. — P. 697—700.

Поступила 30.04.01

© Т. В. КОВАЛЕНКО, 2001

УДК 616.441-008.64-053.31

Т. В. Коваленко

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ТРАНЗИТОРНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: ПРОГНОЗ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ

Кафедра педиатрии (зав. — проф. А. М. Ожегов) Ижевской государственной медицинской академии

Под наблюдением в период с рождения до 3—5 лет находилось 105 детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом. Контрольную группу составил 81 ребенок с нормальными показателями функции щитовидной железы в неонатальном периоде. Выявлена роль неблагоприятных перинатальных факторов (осложнений беременности и родов, хронических заболеваний матери) в возникновении неонатального транзиторного гипотиреоза. Перенесенный в неонатальном периоде транзиторный гипотиреоз оказывает неблагоприятное влияние на последующее физическое, нервно-психическое, речевое развитие детей и состояние их здоровья на 1-м году жизни и в дошкольном возрасте.

Неблагоприятный индивидуальный прогноз в отношении последующего нервно-психического развития, составленный на основе разработанной таблицы прогностических коэффициентов, может явиться основанием для назначения препаратов гормонов щитовидной железы новорожденным с транзиторным гипотиреозом.

A total of 105 children with neonatal transitory hypothyroidism were observed from birth till the age of 3-5 years. Control group consisted of 81 children with normal thyroid function during the neonatal period. Unfavorable perinatal factors (complications of pregnancy and labor, maternal chronic diseases) contributed to the development of transitory hypothyroidism. A history of neonatal transitory hypothyroidism has a negative impact on subsequent physical, nervous, mental, and speech development of children and their health status during the first year of life and in pre-school age. An unfavorable individual prognosis as regards further nervous and mental development, made on the basis of an original table of prognostic coefficients, can be sufficient for prescribing thyroid hormone preparations to neonates with transitory hypothyroidism.

С современных позиций неонатальный транзиторный гипотиреоз трактуется как преходящее нарушение адаптации гипофизарно-тиреоидной системы новорожденных в постнатальный период, проявляющееся тиреоидной недостаточностью и компенсаторной гипертиреотропиемией [4, 10]. Изменения функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы при неонатальном транзиторном гипотиреозе подобны тем, что наблюдаются при врожденном гипотиреозе, но они имеют временный характер [7]. По данным разных авторов, распространенность транзиторного гипотиреоза у новорожденных колеблется от 1 до 14 % [2, 7—9, 11]. Среди причин его развития выделяют недостаток йода в окружающей среде, применение супрафизиологических доз йода у беременных и новорожденных, заболевания щитовидной железы матери, неблагоприятные перинатальные факторы [3, 6, 10, 13—16]. Что касается последствий неонатального транзиторного гипотиреоза, то имеющиеся по этому вопросу сведения достаточно фрагментарны и неоднозначны [1, 8, 12, 15, 17]. До настоящего времени остается дискуссионным положение о целесообразности гормональной коррекции транзиторной гиподисфункции щитовидной железы у новорожденных [4, 8]. Нуждаются в дополнительной аргументации показания к назначению тиреоидных гормонов.

Целью настоящего исследования явилось изучение последствий неонатального транзиторного гипотиреоза для здоровья и развития детей.

Материалы и методы

Группа пациентов с неонатальным транзиторным гипотиреозом ($n = 105$) была сформирована по результатам скрининга на основании выявления преходящей гипертиреотропиемии > 20 мЕд/л

(средний уровень тиреотропного гормона — ТТГ — на I этапе скрининга $52,1 \pm 2,8$ мЕд/л). В контрольную группу ($n = 81$) включены дети с нормальными показателями тиреоидной активности в неонатальном периоде. Наблюдение охватывало период с рождения до 3—5 лет.

Комплексную оценку состояния здоровья с распределением обследованных на группы здоровья проводилась с учетом общепринятых критериев и рекомендаций по диспансеризации детей (Доскин В. А., Рахманова М. Н., 1993).

Учитывая значимость тиреоидных гормонов в процессах дифференцировки нервной системы, особое внимание уделяли оценке нервно-психического развития, которую на 1-м году жизни проводили по количественной методике Л. Т. Журбы и Е. М. Мастюковой [5] с выделением детей с нормальным уровнем развития (оценка на каждом возрастном этапе 27—29 баллов), риском нарушений дальнейшего развития (23—26 баллов), задержкой развития (менее 23 баллов). В дошкольном возрасте обращалось внимание на развитие речи, мышления, памяти, социальные контакты, общий неврологический статус. Полученные результаты легли в основу разработки с помощью последовательного анализа Вальда индивидуального прогноза последующего нервно-психического развития новорожденных с транзиторным гипотиреозом.

Гормональные исследования включали в себя определение уровней трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), ТТГ (тест-наборы для радиоиммунного и иммуноферментного анализа фирм "Хоффманн Ла Рош", Швейцария; "Immunotech", Чехия; ХОПИ-БОХ, Беларусь) в крови в динамике в возрасте 1, 3, 6, 9, 12 мес.

Контрольную группу составил 81 ребенок с нормальными показателями щитовидной железы в неонатальном периоде.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различий определяли согласно *t*-критерию Стьюдента. Для изучения степени взаимосвязи изучаемых параметров рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона (*r*). Значения в тексте представлены в виде

$$M(p) \pm m(m_n),$$

где *M* — среднее арифметическое, *p* — доля (в %), *m* (*m_n*) — стандартная ошибка среднего (доли).

Результаты и их обсуждение

Среди детей основной группы 58 (55,2 %) родились от 1-й беременности, 47 (44,8 %) — от повторной (2—5-й) беременности. В контрольной группе указанное соотношение составляло 48,1 и 51,9 % соответственно (*p* > 0,05). Возраст матерей в основной и контрольной группах был одинаков — в среднем $23,6 \pm 0,6$ и $24,2 \pm 0,6$ года (*p* > 0,05).

Проведенный анализ показал, что в возникновении транзиторного гипотиреоза у новорожденных весомое значение имеют неблагоприятные перинатальные факторы. Установлена достоверно более высокая распространенность хронической генитальной и экстрагенитальной патологии (71,4%; *p* < 0,01), неблагоприятного репродуктивного анамнеза (18,1%, *p* < 0,05), осложнений беременности (99,0%; *p* < 0,001) и родов (81,9%, *p* < 0,001) в группе женщин, родивших детей с транзиторным гипотиреозом, по сравнению с матерями, у новорожденных которых отмечался нормальный уровень ТТГ. По нашим данным, 11,4% женщин, родивших детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом, имели эндемический зоб, что достоверно выше контрольного показателя (3,7%; *p* < 0,05). Распространенность неблагоприятных перинатальных факторов представлена на рис. 1.

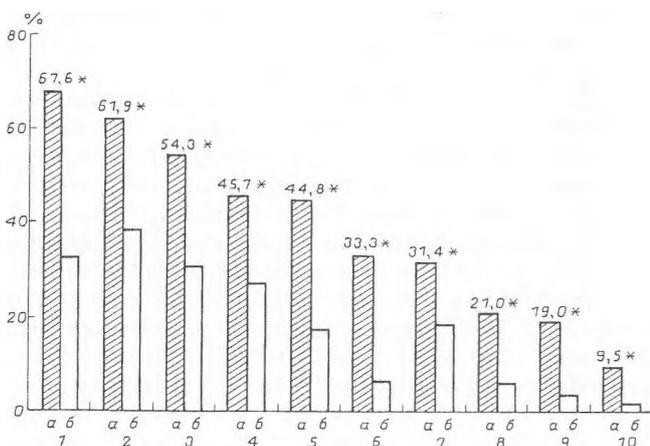


Рис. 1. Распространенность (в %) неблагоприятных перинатальных факторов в группе новорожденных с транзиторным гипотиреозом.

Здесь и на рис. 2: а — гипотиреоз; б — контроль.
* — достоверные различия с контролем.

1 — острые заболевания при беременности; 2 — угроза прерывания беременности; 3 — поздний гестоз; 4 — фето-плацентарная недостаточность; 5 — пиелонефрит; 6 — оперативные роды; 7 — аномалии родовой деятельности; 8 — асфиксия новорожденного; 9 — преждевременные роды; 10 — родовая травма и внутричерепные кровоизлияния.

Большинство новорожденных с транзиторным гипотиреозом (97,1%) имели отклонения в состоянии здоровья. В группе детей с нормальными показателями функции щитовидной железы в неонатальном периоде удельный вес больных был достоверно ниже (64,2%; *p* < 0,001). Отмечены статистически значимые различия в частоте нарушений постнатальной адаптации (70,5 и 29,6%; *p* < 0,001), перинатальной энцефалопатии (88,6 и 51,9%; *p* < 0,001), в том числе протекающей с синдромом угнетения в раннем неонатальном периоде (45,2 и 23,8%; *p* < 0,05), желтух различного генеза (75,2 и 48,1%, *p* < 0,001), анемии (20,0 и 8,6%; *p* < 0,05), инфекций, специфичных для перинатального периода (18,1 и 4,9%; *p* < 0,01), дыхательных нарушений (15,2 и 1,2%; *p* < 0,001), врожденных аномалий развития (10,5%) в сравниваемых группах. Заболевания у новорожденных с транзиторным гипотиреозом характеризовались склонностью к более тяжелому течению, что у 34,3% обследованных потребовало лечения в стационарных условиях (в контроле — 8,6% *p* < 0,001).

Наличие комплекса клинических симптомов, сходных с симптомами гипотиреоза, выявлено у 14,3% новорожденных с транзиторным гипотиреозом, однако они не были специфичны (отечный синдром, угнетение ЦНС, затянувшаяся желтуха, анемия неясного генеза, мышечная гипотония). Это подчеркивает решающее значение в диагностике неонатального скрининга с определением уровня ТТГ в капиллярной крови.

По нашему мнению, наряду с неблагоприятными перинатальными факторами на состояние здоровья новорожденных оказывает негативное влияние и транзиторный гипотиреоз. Это утверждение основывается как на обнаружении существенных различий с показателями здоровья у обследованных контрольной группы, так и на результатах корреляционного анализа, в ходе которого установлена статистически значимая связь между уровнем неонатального ТТГ и развитием наиболее частой патологии — перинатальной энцефалопатии (*r* = 0,63; *p* < 0,001) и нарушений постнатальной адаптации (*r* = 0,43; *p* < 0,01).

Дальнейшее динамическое обследование детей, перенесших неонатальный транзиторный гипотиреоз, подтвердило полученные на первоначальном этапе наблюдения данные о более значительных отклонениях в состоянии их здоровья по сравнению с обследованными контрольной группы. На 1-м году жизни это выражалось в отставании в физическом развитии (в 12 мес — у 22 %; *p* < 0,05), значительной распространенности соматической и неврологической патологии (рис. 2. А). Средняя оценка возрастного развития по методике Л. Т. Журбы и Е. М. Мастюковой в течение 1-го года жизни колебалась от 26,0 до 27,4 балла и была достоверно ниже, чем в контроле (28,5—29,1 балла; *p* < 0,001). Отклонения в психомоторном развитии в описываемые возрастные сроки (от 1 до 12 мес) регистрировались достоверно чаще в группе детей с транзиторным гипотиреозом (34,3—18,0%, в контроле — не выше 7,4%; *p* < 0,05—0,001), причем задержка развития зарегистрирована лишь у указанной категории обследованных (10,8—6,0% в дина-

мике). Установленные в ходе корреляционного анализа связи между показателями тиреоидной активности в неонатальном периоде и уровнем нервно-психического ($r = 0,54; p < 0,01$) и физического ($r = 0,31; p < 0,01$) развития на 1-м году жизни, перинатальным поражением ЦНС ($r = 0,63; p < 0,001$) показывают значение даже преходящей тиреоидной недостаточности, имеющей место на ранних этапах онтогенеза, для последующего неврологического развития детей и формирования их здоровья.

В возрасте 3—5 лет в группе детей с транзиторным гипотиреозом сохранялись негативные тенденции в уровне физического развития и заболеваемости (рис. 2. Б). Отмечена также высокая распространенность задержки речевого развития или общего недоразвития речи (34,6%; $p < 0,05$).

В целом в период с рождения до 3—5 лет 97,1—100% детей с транзиторным гипотиреозом имели те или иные отклонения в состоянии здоровья, тогда как более 30% обследованных контрольной группы являлись практически здоровыми при наблюдении в течение 1-го года жизни.

Следует отметить, что возрастная динамика состояния здоровья характеризовалась неблагоприятными тенденциями в обеих сравниваемых группах, однако они были более значимы у детей, перенесших неонатальный транзиторный гипотиреоз, что выражалось прежде всего в нарастании распространенности хронической патологии (табл. 1).

Проведенные гормональные исследования показали, что у большинства новорожденных с тран-

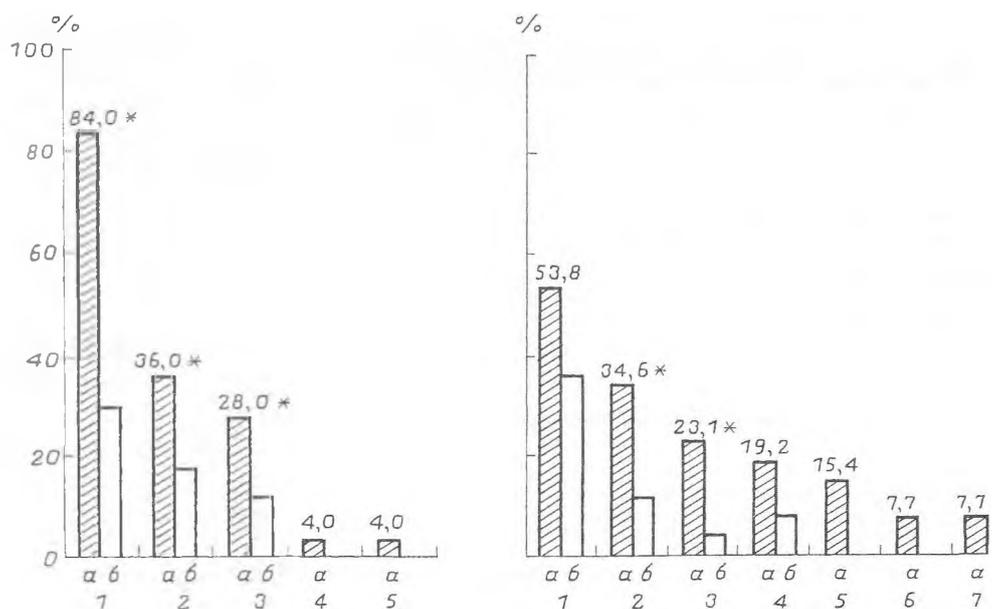


Рис. 2. Распространенность (в %) наиболее значимой патологии у детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом.

а — на 1-м году жизни; б — в 3—5 лет.
 Слева: 1 — перинатальное поражение ЦНС; 2 — железодефицитная анемия; 3 — функциональная кардиопатия; 4 — врожденные пороки развития; 5 — аллергодерматозы; справа: 1 — перинатальное поражение ЦНС; 2 — задержка речевого развития; 3 — хроническая ЛОР-патология; 4 — аллергодерматозы; 5 — железодефицитная анемия; 6 — инфекция мочевой системы; 7 — врожденные пороки развития.

зиторным гипотиреозом (62,2%) функция щитовидной железы восстанавливалась к концу 1-го месяца жизни. Однако у 8,6% из них сохранялся повышенный — более 5 мед/л — уровень ТТГ, а у 29,2% отмечались сниженные — менее 120 нмоль/л — показатели T_4 (в среднем $105,9 \pm 3,6$ нмоль/л), что свидетельствовало о неполном восстановлении функции щитовидной железы к концу периода новорожденности. Нормализация показателей происходила к 2—4 мес. Однако в последующем в течение первого года жизни у 7,9% детей зарегистрированы уровни T_4 , пограничные с нижним пределом возрастной нормы ($80,5 \pm 3,8$ нмоль/л). Обращает на себя внимание тот факт, что сниженные и пограничные с нормой уровни T_4 достоверно чаще отмечались у обследованных с отклонениями в психомоторном развитии, чем у детей с нормальным развитием (50,0 и 22,2% соответственно, $p < 0,05$). Более того, уровень нервно-психического развития прямо коррелировал с показателями T_4 на 1-м году жизни ($r = 0,31; p < 0,05$).

Учитывая неоднозначность представлений о целесообразности гормональной коррекции при неонатальном транзиторном гипотиреозе, этот вопрос изучали при проведении настоящего исследования. На наш взгляд, основными отправными моментами в обосновании необходимости назначения тиреоидных гормонов новорожденным с транзиторной гиподисфункцией щитовидной железы являются выявленные особенности в их последующем нервно-психическом развитии, а также связь между уровнем нервно-психического развития и показателями функциональной активности гипотиреоидной системы.

Основанием для назначения тиреоидных препаратов новорожденным с транзиторным гипотирео-

Таблица 1

Распределение детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом по группам здоровья ($p \pm m_p$)

Группа здоровья	Группа обследованных	Возраст детей		
		1 мес.	1 год	3—5 лет
IIА	Основная	$2,9 \pm 1,6^{***}$	0	0
	Контрольная	$35,8 \pm 5,3$	$32,0 \pm 6,6$	$4,0 \pm 3,9$
IIБ	Основная	$95,2 \pm 2,1^{***}$	$92,0 \pm 3,8^{**}$	$27,0 \pm 8,7$
	Контрольная	$64,2 \pm 5,3$	$68,0 \pm 6,6$	$52,0 \pm 10,0$
III—IV	Основная	$1,9 \pm 1,3$	$8,0 \pm 3,8$	$73,0 \pm 8,7^*$
	Контрольная	0	0	$44,0 \pm 9,9$

Примечание. Звездочки — достоверные различия с контролем: одна * — при $p < 0,05$; две звездочки — при $p < 0,01$; три звездочки — при $p < 0,001$. IV группа здоровья отмечена лишь у детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом.

Таблица 2

Прогностическая таблица риска нарушения нервно-психического развития новорожденных с транзиторным гипотиреозом

Признак	Градация признака	Прогностический коэффициент
Осложненный репродуктивный анамнез (самопроизвольные аборт, мертворождения, смерть детей в раннем неонатальном периоде)	Да	2,5
	Нет	-0,7
Наличие позднего гестоза	Да	2,4
	Нет	-3,6
Угроза прерывания беременности	Да	1,5
	Нет	-2,7
Наличие фето-плацентарной недостаточности	Да	4,5
	Нет	-6,7
Аномалии родовой деятельности, сопровождающиеся длительным II периодом	Да	1,4
	Нет	-0,9
Пре-, эклампсия в родах	Да	4,3
	Нет	-1,3
Асфиксия в родах	Да	2,5
	Нет	-0,7
Недоношенность	Да	4,6
	Нет	-0,7
Внутриутробная гипотрофия	Да	7,0
	Нет	-2,6
Родовая травма и внутричерепные кровоизлияния (гипоксического или травматического генеза)	Да	4,6
	Нет	-0,7
Пролонгированная гипербилирубинемия	Да	3,1
	Нет	-4,0
Другие нарушения адаптации в раннем неонатальном периоде (отечный синдром и/или избыточная потеря массы тела и/или гипогликемия)	Да	3,1
	Нет	-4,0
Симптомокомплекс гипофункции щитовидной железы в раннем неонатальном периоде	Да	4,2
	Нет	-1,8
Синдром угнетения ЦНС в раннем неонатальном периоде	Да	3,5
	Нет	-1,6
Синдром дыхательных расстройств	Да	3,3
	Нет	-0,4

Примечание. При сумме прогностических коэффициентов 13 и более прогноз является неблагоприятным; -13 и менее — благоприятным.

зом является, по нашему мнению, индивидуальный неблагоприятный прогноз в отношении последующего нервно-психического развития. Для составления алгоритма прогноза использован метод последовательного анализа Вальда. При выборе прогностических критериев акцент был сделан на те признаки и симптомы, которые могут быть определены уже в раннем неонатальном периоде, что практически важно с точки зрения своевременности начала терапии (табл. 2). Прогностическая таблица составлена на основании динамического наблюдения 50 детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом (группа обучения), оценка надежности разработанных прогностических критериев проведена при обследовании группы проверки ($n = 21$).

В числе наиболее неблагоприятных прогностических признаков в отношении последующего психомоторного развития новорожденных с транзиторным гипотиреозом следует отметить внутриут-

робную гипотрофию, недоношенность, родовую травму и внутричерепные кровоизлияния гипоксическо-травматического генеза, синдром угнетения ЦНС в раннем неонатальном периоде, а также симптомы, сходные с таковыми при гипотиреозе. Обращает на себя внимание тот факт, что в этих случаях гипотиреоз сочетается с состояниями, которые в свою очередь также могут обусловить незрелость мозговых структур, по-видимому, потенцируя этот эффект.

Что касается продолжительности гормональной терапии, то она, вероятно, не должна превышать 1 мес, реже — 2–4 мес, в течение которых, по нашим данным, у детей происходит нормализация функции щитовидной железы.

Принимая во внимание данные литературы [4, 7, 8], рекомендуемая суточная доза L-тироксина составляет около 2–5 мкг/кг массы тела ребенка.

Выводы

1. В возникновении неонатального транзиторного гипотиреоза существенное значение имеют неблагоприятные перинатальные факторы.

2. Существенные нарушения состояния здоровья выявляются у большинства новорожденных с транзиторным гипотиреозом (97,1%), что выражается в высокой частоте заболеваний, специфичных для перинатального периода. Перенесенный в неонатальном периоде транзиторный гипотиреоз оказывает неблагоприятное влияние на последующее физическое, нервно-психическое, речевое развитие детей и состояние их здоровья на 1-м году жизни и в дошкольном возрасте.

3. К концу 1-го месяца жизни функция щитовидной железы восстанавливается у 62,2% новорожденных с транзиторным гипотиреозом, у остальных нормализация показателей происходит к 2–4 мес.

4. Выявленные отклонения в последующем нервно-психическом развитии детей, перенесших неонатальный транзиторный гипотиреоз, а также статистически значимая связь между уровнем нервно-психического развития и показателями функциональной активности щитовидной железы, вероятно, обосновывают целесообразность применения гормональной коррекции при транзиторном гипотиреозе. Основанием для назначения тиреоидных препаратов новорожденным с транзиторной гипотиреозом может быть неблагоприятный индивидуальный прогноз в отношении последующего нервно-психического развития, составленный на основе разработанной таблицы прогностических коэффициентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашурова Л. З., Нугманова Л. Б., Zufarova Д. С. и др. // Материалы V конгресса педиатров России. — М., 1999. — С. 15–16.
2. Бережанская С. Б., Велигуров О. И., Тимолянова Е. К. // Актуальные проблемы эндокринологии: Тез. докл. III Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 123.
3. Бурдумкулова Ф. Ф., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 27–32.
4. Василевская И. Н., Гузев Г. Г., Байков А. Д. и др. // Там же — 1993. — Т. 39, № 4. — С. 25–27.

5. Журба Л. Т., Мاستюкова Е. М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. — М., 1981.
6. Ларюшкина Р. М., Жукова Т. П., Жаворонкова М. В., Пацация Е. К. // Материалы V конгресса педиатров России. — М., 1999. — С. 257.
7. Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Алексеева Р. М. Скрининг программа ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей: Метод. рекомендации. — М., 1996.
8. Сотникова Н. Я. // Актуальные вопросы эндокринологии: Тез. докл. 2-й Всероссийской науч.-практ. конф. — Пермь, 1999. — С. 83—84.
9. Суплотова Л. А., Губина В. В., Карнаухова Ю. Б. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 19—21.
10. Таранушенко Т. Е., Устинова С. И., Калюжная И. И. и др. // Современные проблемы педиатрии: Материалы VIII съезда педиатров России. — М., 1998. — С. 6.
11. Таранушенко Т. Е., Костюк А. К. // Материалы V конгресса педиатров России. — М., 1999. — С. 469.
12. Calaciura F., Mendorla G., Distefano M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43, № 4. — P. 473—477.
13. Delange F. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — № 12. — P. 1185—1192.
14. Matsuura N., Konishi J. // Endocrinol. Jpn. — 1990. — Vol. 37, № 3. — P. 369—379.
15. Matsuura N., Harada S., Ohyama Y. et al. // Pediatr. Res. — 1997. — Vol. 42, № 2. — P. 214—218.
16. Montanelli L., Pinchera A., Santini F. et al. // Ann. Ist. Super. Sanita. — 1998. — Vol. 34 № 3. — P. 321—329.
17. Oakley G. A., Muir T., Ray M. et al. // J. Pediatr. — 1998. — Vol. 132, № 4. — P. 726—730.

Поступила 20.02.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.379-008-64:614.253.8:374

С. Д. Смирнов, Т. В. Корнилова, Е. В. Суркова, О. М. Двойнишникова, М. Б. Анциферов

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2; ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ¹

Факультет психологии МГУ им. М. В. Ломоносова, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Целью исследования было выделение у больных сахарным диабетом типа 2 психологических особенностей, которые определяют возможность принятия решения об адекватном характеру заболевания поведении и способность реализовать это решение. Обследованные больные сахарным диабетом ($n = 46$) обладали более слабой мотивацией достижения, имели более выраженную акцентуацию характера по показателю "застывание" и более низкий показатель "планирование" как составляющую стиля саморегуляции по сравнению с лицами без диабета ($n = 48$). При большей длительности заболевания значимо снижались показатели саморегуляции.

The aim of this study was detection of psychological features determining the ability of decision making on correct disease-related behavior and its realization in patients with type 2 diabetes mellitus. The examined diabetics ($n = 46$) had decreased achievement motivation, more expressed "sticking" accentuation of temper, and lowered "planning" value as a component of self-regulation style in comparison with non-diabetics ($n = 48$). Self-regulation parameters were significantly lowered in the patients with longer standing of diabetes.

Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием, требующим от пациента существенных перемен образа жизни. Согласно современным подходам, основой лечения СД должно являться поддержание уровня гликемии, близкого к нормальному. Для этого пациент должен определенным образом модифицировать свое питание, иногда — режим двигательной активности, постоянно проводить самостоятельные измерения гликемии (глюкозурии). Последний процесс, называемый в диабетологии самоконтролем, не ограничивается лишь получением результатов. Пациент должен уметь на основании данных самоконтроля² внести поправки в лечебный режим, например, самостоятельно изменить дозу инсулина. Фактически больной становится полноправным участником лечебного процесса и, чтобы осуществлять его адекватно и эффективно, должен обладать значительными

знаниями и умениями. В настоящее время в диабетологии, как и в других областях медицины, при хронических заболеваниях широко применяется терапевтический обучающий подход [4, 6].

Обучение проводится в различных формах, например, в виде группового ("школы" больных диабетом) или индивидуального обучения; применяются различные его методы, в том числе с использованием видео- и компьютерной техники.

Вместе с этим результаты обучения далеко не всегда удовлетворяют врачей, несмотря на значительный накопленный опыт и совершенствование форм и методов обучения. Больные не только продолжают совершать ошибки в своих действиях в отношении диабета, но и, что значительно хуже, могут полностью отказываться контролировать свое заболевание и участвовать в лечебном процессе. Многие исследователи считают это следствием недостаточной интенсивности процесса обучения, его несовершенства, отсутствия преемственности подходов на разных уровнях медицинской службы, т. е. неких внешних причин. По мнению авторов, значительно больший вклад в данную ситуацию могут вносить причины внутреннего, психологического характера.

Проблема обучения больных поведению, которое обеспечивало бы поддержание компенсации СД, может быть условно разделена на 2 части: 1)

¹Работа выполнена при поддержке РГНФ (грант 01-06-00013а).

²Далее по тексту "самоконтроль" употребляется как психологический термин, означающий сознательный контроль личностью своего поведения и состояний, а также постановки и достижения целей.

усвоение и удержание в течение длительного времени необходимых для этого знаний и умений; 2) реализация этих знаний и умений в повседневной жизни. Во второй части в свою очередь могут быть выделены этап принятия больным решения об определенном поведении и этап воплощения принятого решения в жизнь. На всех перечисленных стадиях процесса может наблюдаться постоянная динамика в виде "прогресса", "стабилизации" и "регресса". Новое полученное знание может быть утеряно (забыто); принятое решение отменено, ценность достигнутой компенсации преуменьшена или даже отвергнута и затраченные на это большие усилия обесценены.

Понятно, что формальное обучение пациентов в виде простого предоставления им информации не может полностью решить задач формирования адекватного заболеванию поведения и тем более его долговременного поддержания. Для этого может потребоваться активное воздействие на личность, включая при необходимости психокоррекцию или психотерапию (индивидуальную или групповую). Уже сложившаяся система обучения больных диабетом предоставляет возможности совершенствования в этом направлении.

И обучение, и в еще большей мере психотерапия требуют учета как индивидуальных, так и групповых (возможно, свойственных большинству больных СД или их подгруппам, выделенным по признакам пола, тяжести или длительности заболевания, наличия сопутствующей патологии и др.) психологических особенностей.

Больные СД типа 2 относятся к категории лиц, страдающих хроническими соматическими заболеваниями, и в большинстве своем к категории лиц пожилого возраста. Вопрос о выделении специфичных для этой группы больных личностных особенностей регуляции поведения в отечественной психологической литературе до сих пор не обсуждался. Исследование психологических свойств больных СД типа 2, которые были бы более выражены у них, чем у лиц без диабета, и, возможно, их определенной взаимосвязи с клиническими и метаболическими параметрами представляет интерес в связи с большой распространенностью заболевания и перспективами повышения эффективности помощи больным.

При подборе методик для эмпирического исследования психологической сферы больных СД типа 2 мы исходили из предпосылок, изложенных в начале статьи, т. е. прежде всего попытались выделить те психологические особенности, которые определяют возможность принятия решения об адекватном характеру заболевания поведении и способность реализовать это решение.

На сам процесс принятия решения основополагающее влияние оказывает структура мотивационной сферы личности, для диагностики которой в нашем исследовании был использован "Определитель личностных предпочтений" А. Эдвардса, адаптированный на российской выборке одним из авторов статьи Т. В. Корниловой [1]. Дополнительно оценивали личностные свойства, проявляемые в процессах подготовки и реализации принятия решений, в качестве которых выступили "рациональ-

ность" и "склонность к риску", диагностируемые с помощью опросника ЛФР-25 (личностные факторы решений), разработанного и апробированного также Т. В. Корниловой [1]. Устойчивые способы достижения целей в типичных жизненных ситуациях определяются характером человека. Для оценки характерологических черт и типов акцентуации характера использовался опросник Х. Смишека [цит. по 5].

Поскольку управление заболеванием требует определенного уровня развития самоконтроля и саморегуляции, проводили диагностику особенностей самоконтроля по соответствующим психологическим шкалам с помощью опросника ССП (стиль саморегуляции поведения) [3].

Опираясь на эти методики, мы рассчитывали прежде всего оценить и проанализировать те личностные свойства, которые связаны с саморегуляцией и самоконтролем, а также совокупность психологических особенностей, специфичных именно для группы больных СД типа 2. В качестве сверхзадачи мы надеялись найти психологические черты, коррелирующие с клиническими и метаболическими характеристиками заболевания.

Материалы и методы

В исследовании использовали квазиэкспериментальный и психодиагностический методы.

Обследовано 46 больных СД типа 2 (из них 9 мужчин), проходивших обучение и стандартное клиническое обследование в Эндокринологическом научном центре РАМН. Возраст больных — от 43 до 75 лет ($62,5 \pm 7,5$ года), длительность заболевания — от 1 года до 15 лет. В группе не было пациентов с выраженными стадиями осложненного диабета и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые могли бы оказать значительное влияние на повседневную жизнь. Ни один из больных не получал инсулинотерапии. Группу контроля составили 48 добровольцев — лица без диабета, согласившиеся принять участие в обследовании по просьбе психологов. Группы были эквивалентными по половому составу, возрасту и уровню образования.

Психологические переменные тестировали с помощью следующих 4 вербальных методик: 1) "Личностного определителя А. Эдвардса", дающего количественные индексы глубинной мотивации, которые представлены далее в общем списке психологических переменных под № 3—10. Тестируемые виды мотивов базируются на классификации социогенных потребностей человека по Г. Мюррею; 2) опросника Смишека, диагностирующего акцентуации характера (№ 11—20);

3) опросника "Личностные факторы решений" (ЛФР), выявляющего личностные свойства, влияющие на регуляцию принятия решений и действий (№ 1—2);

4) опросника "Стиль саморегуляции поведения" (ССП), выявляющего общий показатель саморегуляции (№ 27) и его составляющие (№ 21—26).

Рациональность — склонность действовать и принимать решения на основе тщательного расчета, взвешивая все "за" и "против".

Список психологических переменных

X1 — рациональность	X15 — тревожность
X2 — готовность к риску	X16 — циклотимия
X3 — мотивация достижения	X17 — возбудимость
X4 — любовь к порядку	X18 — дистимия
X5 — автономность	X19 — демонстративность
X6 — самопознание	X20 — экзальтированность
X7 — доминирование	X21 — планирование
X8 — чувство вины	X22 — моделирование
X9 — стойкость в достижении целей	X23 — программирование
X10 — агрессивность	X24 — оценка результатов
X11 — гипертимность	X25 — гибкость
X12 — застревание	X26 — самостоятельность
X13 — педантичность	X27 — общий уровень саморегуляции
X14 — эмотивность	

Примечание. Смысл большинства переменных в первом приближении ясен из их названия (хотя и не совпадает полностью с общеупотребительным значением данных слов русского языка, — для уточнения см. соответствующие источники в списке литературы). Термины "мотивация достижения", "застревание", "эмотивность" и "экзальтированность" частично раскрыты в разделе "Обсуждение результатов". Краткое значение некоторых других терминов приводим ниже.

Автономность — стремление быть независимым в решениях и действиях.

Самопознание — в данном контексте имеется в виду склонность к поиску психологических причин в интерпретациях своих собственных действий и поведения других людей.

Доминирование — стремление оказывать давление на других людей, лидировать, указывать другим, как им следует себя вести в тех или иных ситуациях.

Гипертимность — постоянно повышенное настроение, хорошее самочувствие, высокая активность и некоторая "легковесность" (частая смена интересов, легкость установления и разрыва связей, беззаботность, неаккуратность, неспособность к упорной или монотонной работе).

Дистимия — почти полная противоположность гипертимности.

Циклотимия — пребывание в состоянии эйфории (как это свойственно гипертимному типу) чередуется с периодами подавленности и дисфории (что свойственно дистимическому типу). Продолжительность циклов у типичного циклотимика — несколько недель. Плохо переносят ломку жизненных стереотипов.

Возбудимость — выраженная импульсивность поведения, его определяемость не логикой, а влечением, инстинктом, неконтролируемым возбуждением; низкая терпимость.

Демонстративность (в крайних формах переходит в истероидность) — стремление к постоянному пребыванию в центре общественного внимания, склонность привлекать к себе это внимание и производить впечатление на других людей любыми средствами, включая вымысел и самовнушение.

Планирование — индивидуальные особенности целеполагания и осознанного планирования деятельности.

Моделирование — способность выделять значимые условия достижения целей, менять модели условий и планов при изменении обстоятельств.

Программирование — потребность продумывать способы достижения своих целей.

Данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS, (SPSS Inc., США) использовали *t*-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ (ANOVA). Для выявления группировок психологических переменных применяли кластер-анализ. В кластер-анализе мерой связи между переменными выступал коэффициент корреляции, примененный к матрицам стандартизованных переменных (это преобразование необходимо в силу различий шкал измерения переменных). В качестве стратегии образования группировок была выбрана дивизимная (разделяющая), в соответствии с которой определяются центры, группирующие остальные переменные на основе оценки близости—дальности каждой из них к центру группировки. Кластер-анализ можно рассматривать как метод снижения размерности данных. Переменные, входящие в одну группировку (кластер), находятся друг к другу на более близком расстоянии, чем к любой переменной, вошедшей в другую группировку. Тем самым прием сопоставления попарных корреляций, отображающих связи между каждыми двумя переменными (используемый в корреляционном анализе), заменяется более целостной картиной — выделением групп переменных, которые связаны между собой сильнее, чем с любыми другими (в заданной матрице интеркорреляций). Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение

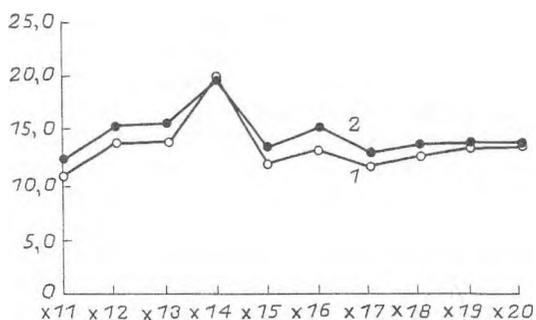
1. Результаты сравнения психологических профилей групп больных СД типа 2 и контроля.

1.1. Из 27 переменных психологического профиля только для 3 установлены статистически значимые различия между группами. Из мотивационных факторов это "мотивация достижения" (значим более низкий показатель в группе больных по *t*-критерию Стьюдента), из характерологических — склонность к "застреванию" (значим более высокий показатель в группе больных), из регуляторных — "планирование" (более низкий в группе больных) (табл. 1).

На основе этих результатов можно сделать заключение о том, что обследованные больные СД типа 2 не мотивированы на достижение высоких (по трудности) целей, у них снижен показатель соз-

Таблица 1
Различия психологических профилей больных СД и лиц контрольной группы ($M \pm \sigma$)

Психологическая переменная	Группа обследованных		<i>t</i>	<i>p</i>
	контрольная	больные СД типа 2		
Мотивация достижения	7,02 ± 2,13	5,8 ± 2,18	2,66	0,009
Застревание	13,77 ± 3,47	15,47 ± 3,29	2,36	0,019
Планирование	6,36 ± 2,05	5,54 ± 1,76	2,01	0,044



Сравнение психологических профилей лиц контрольной группы и больных диабетом (по опроснику Смишека).

1 — ряд 1; 2 — ряд 2.

По оси ординат — средние баллы по группе; по оси абсцисс — характеристологические переменные.

нательного и самостоятельного планирования целей своей деятельности, планирование малореалистично; кроме того, они склонны к застреванию (см. раздел "Обсуждение").

1.2. Приводимый график (см. рис.) характеристологических переменных (№ 11—20) по усредненным значениям двух групп испытуемых показывает также, что в целом все характеристологические переменные имеют более высокие значения в группе больных, хотя статистически значимым различие является только для указанной переменной "застревание". Таким образом, можно говорить о более выраженных акцентуациях характера в обследованной нами группе больных.

2. Результаты дисперсионного анализа по группе больных диабетом

Другой способ обработки данных — дисперсионный анализ (ANOVA) — подтвердил представленные в табл. 1 различия между группами. Этот же способ был использован далее для более детального анализа внутригрупповых факторов, влияющих на психологические характеристики группы больных диабетом.

2.1. Межгрупповые различия по полу испытуемых статистически значимо определили разбросы по психологическим переменным (37 женщин и 9 мужчин).

Результаты вычисления F-критерия, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что более низкие показатели акцентуаций характера у мужчин определили отсутствие статистически значимых различий между больными СД и лицами контрольной группы по этим двум переменным. Для женской части выборки больных "эмотивность" и "тревожность" следует рассматривать как статисти-

Таблица 2

Различия профилей личностных свойств между мужчинами и женщинами в группе больных диабетом

Психологическая переменная	F	p	Наибольший балл
Эмотивность	16,276	0,0001	у женщин
Тревожность	7,236	0,010	у женщин

Таблица 3

Влияние фактора длительности заболевания на показатели личностной саморегуляции в группах больных диабетом

Психологическая переменная	Результаты ANOVA		
	F	p	наибольший балл в группе с длительностью заболевания, годы
Моделирование	3,479	0,003	11, 4, 1
Программирование	3,209	0,004	1, 13
Оценка результатов	2,153	0,043	9, 6, 1
Гибкость	2,273	0,033	1, 3, 4
Общий показатель саморегуляции	3,543	0,002	1, 9, 13, 5

чески значимо более высокие показатели (наряду с указанными в предыдущем пункте).

2.2. Испытуемые были разделены на подгруппы по длительности заболевания СД от 1 года до 15 лет. Соответственно выделяли 15 уровней этого фактора. Согласно результатам ANOVA (вычисленные значения F-критерия представлены в табл. 3), фактор длительности заболевания статистически значимо определял вариабельность показателей по психологическим переменным, измеренным как свойства саморегуляции.

Группа с длительностью заболевания в пределах 1 года (в ней оказалась 1/3 выборки — 15 человек) по большинству показателей саморегуляции показала более высокие баллы согласно методике ССП. Индивидуальные различия частично представлены в колонке, демонстрирующей, что высокие результаты по саморегуляции могли характеризовать и больных с длительным стажем заболевания. Однако в целом по группе с большей длительностью заболевания значимо снижались показатели саморегуляции. В поведении это может проявляться в снижении адекватности прогноза свойств ситуаций, в затруднениях с выработкой способов достижения своих целей, в плохом учете обратных связей, в снижении гибкости самоконтроля. Таким образом, опросник для выявления свойств саморегуляции оказался весьма чувствительным для указанного фактора внутригрупповой вариабельности у больных диабетом.

Ни на одну из мотивационных тенденций (методика Эдвардса) фактор различий по длительности заболевания не влиял, как и на показатели "рациональности" и "рискованности" (методика ЛФР).

2.3. Индекс массы тела статистически значимо определял следующие психологические переменные, получившие более высокие баллы в группе больных СД.

Чем выше был показатель индекса массы тела, тем более были выражены "застревание" и рациональность и менее — автономность и циклотимичность (табл. 4).

2.4. По уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}; норма до 6%) были условно выделены 2 группы: с адекватным (< 7,5%) и неадекватным (> 7,5%) гликемическим контролем (33 и 12 человек соответственно). Статистически значимым оказалось влияние компенсации углеводного обме-

Таблица 4

Влияние фактора индекса массы тела на психологический профиль больных СД

Психологическая переменная	F	p
Автономия (по Эдвардсу)	4,573	0,010
Рациональность (по опроснику ЛФР)	7,403	0,001
Застревание (по Смишеку)	3,754	0,016
Циклотимия (по Смишеку)	8,977	0,0001

на на показатель "застревание" (он был выше при неадекватном контроле):

$F = 7,389$, $p = 0,009$; на уровне тенденции — на показатель саморегуляции "самостоятельность": ($p = 0,054$).

3. Результаты кластер-анализа

Они позволили сравнить группировки психологических переменных в группах больных диабетом и контрольной.

Первоначально было выделено 4 класса — максимальное число для полученных матриц выборочных значений всех 27 переменных. Остановимся последовательно на интерпретациях оснований 4 полученных первоначально и 2 конечных группировок (в табл. 5 приведены номера психологических переменных, образующих кластер, или группировку).

Первый из 4 кластеров демонстрирует общность большинства его членов для обеих групп испытуемых, причем с четко интерпретируемым основанием: "рациональность" (X1) и "стойкость в достижении целей" (X9).

В эту же группу переменных вошло и большинство показателей саморегуляции (X21—X24). Этот самый большой кластер можно назвать "рациональная саморегуляция". При последующем разделении переменных на 2 кластера он в основном со-

Таблица 5

Распределение психологических переменных по группировкам (кластерам) в группах больных СД и контрольной

Число кластеров	№ группировки	Группа обследованных	
		больные сахарным диабетом типа 2	контрольная группа
4 группировки	1	27*, 1, 3, 9, 19, 21, 22, 23, 24, 25	27*, 1, 9, 12, 21, 22, 23, 24
	2	16*, 2, 7, 8, 10, 12, 13, 17, 20	11*2, 6, 7, 8, 13, 16, 17, 19, 25
	3	18*, 4, 6, 15	4*, 3, 18, 20
	4	5*, 11, 14, 26	5*, 10, 14, 15, 26
2 группировки	1	1*, 4, 6, 9, 12, 14, 15, 18, 21, 22, 23, 24, 27	1, 3, 4, 5, 9, 12, 18, 21, 22, 23, 24, 27*
	2	2*, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 16, 17, 19, 20, 25, 26	19*, 2, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 25, 26

Примечание. Звездочкой отмечены центры группировок; названия переменных даны в разделе "Материалы и методы".

храняется. Разница между группами контроля и больных СД в этом 1-м кластере (при разделении как на 4, так и на две группировки) связана с тем, что для лиц без диабета в качестве центральной переменной остается "общий индекс саморегуляции", а для больных диабетом центром становится показатель "рациональность".

Второй кластер — при разделении переменных на 4 группировки — имеет разные центры: "гипертимность" (X11) в группе контроля и "циклотимия" (X16) в группе больных. В обеих сравниваемых группах испытуемых по 5 переменных в группировке приходится на характерологические черты, т. е. этот кластер можно было бы назвать "характерологические свойства". При разделении на 2 группировки большинство этих переменных (8 и 7 соответственно) оказываются также во 2 кластере. Такое свойство личностной регуляции принятия решений, как "готовность к риску", выделяется из этого кластера в качестве центра 2-й группировки у больных диабетом. В этом особенность связей между разноуровневыми личностными свойствами: у больных диабетом они оказываются в конечном итоге сгруппированными вокруг показателей, диагностируемых как "личностные регуляторы принятия решений в обычных условиях жизнедеятельности" (методика ЛФР).

Кроме того, в этот же кластер у больных попадают те виды глубинной мотивации, которые связаны с ориентировкой не на достижение результатов в своей деятельности, а на взаимоотношения с другими людьми ("доминирование", "чувство вины", "агрессия"). То же можно сказать и об относимых сюда характерологических свойствах, связанных в этом кластере в первую очередь с самовыражением ("экзальтированность", "возбудимость" и в какой-то степени "циклотимия") или с неадекватной фиксацией на промежуточных средствах ("застревание", "педантичность").

Для контрольной группы этот 2-й кластер объединяется вокруг показателей "гипертимности" (X11 — центр группировки) и "склонности к риску", а также включает в себя индексы "самопознания" и "гибкости саморегуляции", что в целом свидетельствует о большей критичности и более высоком самоконтроле обследованных лиц без диабета в проявлении своих характерологических свойств (по сравнению с больными СД).

У больных мотивация "самопознания" попадает в 3-й кластер, центром которого выступает "дистимия", а в целом его основание можно назвать "тревожно-озабоченное самосознание". Наполовину совпадающий по составу 3-й кластер (2 из 4 переменных те же, что и у больных диабетом — это "любовь к порядку" и "дистимия") в группе контроля дополняется "мотивацией достижения" и "экзальтированностью". Последняя переменная присоединяется потому, что, как показывают попарные корреляции, в группе контроля "экзальтированность" просто не связана статистически значимо ни с какой другой переменной. Тем самым основание для объединения переменных в кластер у группы контроля становится иным — это мотивация "упорядочения своих дел и своих настроений".

Сходство членов 4-го кластера (X5 — "автономия", X14 — "эмотивность" и X26 — "самостоятельность") позволяет назвать его для обеих групп сходным образом: "переживание своей независимости" (для группы контроля) и "стремление к самостоятельности" (для больных СД).

Таким образом, при схожести 1-й группировки личностных свойств (с основанием "рациональная саморегуляция") обследованные группы выглядят достаточно разными по личностным свойствам, связанным со 2-й группировкой, которую также можно в конечном итоге рассматривать в качестве автономной сферы мотивационных и характерологических свойств.

Весьма важным и хорошо интерпретируемым фактом, полученным на основе сравнения психологических профилей группы контроля и больных СД типа 2, является статистически значимое различие в выраженности 3 из 27 измеренных переменных. Больные обладают более слабой мотивацией достижения, имеют более выраженную акцентуацию характера по показателю "застревание" и более низкий показатель "планирование" как составляющую стиля саморегуляции.

Чтобы понять взаимосвязь этих показателей и правомерность предлагаемой интерпретации, необходимо более подробно остановиться на понятии "застревание". Данный термин в качестве акцентуированной черты характера ввел К. Леонгард [2]. При сильной выраженности этой черты человек очень остро и долго переживает обиды и другие травмирующие и задевающие его самолюбие события, фиксируется (застраивает) на них. При неблагоприятных условиях и в случаях так называемого "отрицательного развития характера" могут нарастать подозрительность, злопамятность, мстительность, сутяжничество или даже развиваться паранойяльные состояния. Успех в этих случаях может породить заносчивость и самонадеянность. Длительное чередование успехов и неудач усиливает нарастание аффекта и неадекватные реакции на ситуации. Нельзя не отметить, что "застраивающий" тип личности, по Леонгарду, содержит в себе и возможности положительного развития характера, когда честолюбие становится движущей силой на пути к реальным жизненным достижениям и завоеванию признания со стороны других людей. Последнее же способствует изживанию накопленных аффектов и постепенной разрядке эмоционального напряжения.

Наблюдаемое у многих обследованных больных сочетание "застраивающей" акцентуации с ослаблением "мотивации достижения" (возможно, в силу многократных неудач и ослабления функции планирования, что делает неуспех еще более вероятным) не может не приводить к усилению данной акцентуации и ее развитию по отрицательному варианту. Интересно, что факторы компенсации углеводного обмена и индекса массы тела также значимо влияли именно на показатель "застраивания".

Неудачи самоконтроля могут проявляться у больных как в общем плане их жизнедеятельности — невозможности обеспечить себе оптимальный образ жизни, так и в более узком — невозможности добиться рекомендуемых показателей гликемии.

Цели самоконтроля субъективно воспринимаются как недостижимые или требующие чрезмерных усилий. При этом больные перестают рассматривать необходимые для самоконтроля усилия как осуществимые для себя лично, понимая в принципе важность самоконтроля при диабете. В результате у них развивается такой феномен, который психологи называют "выученной беспомощностью".

Иначе говоря, зафиксированные статистически значимые психологические особенности группового профиля больных СД типа 2 усиливают друг друга, образуя своего рода замкнутый круг, вырваться из которого без посторонней помощи больному не всегда возможно. Конечно, сказанное относится не ко всем больным в равной степени, так как весьма отчетливо проступают и внутригрупповые различия (см. раздел "Результаты"). Тем более можно определенно утверждать, что диагностирование в характере больного акцентуации "застревание" требует направить усилия на коррекцию мотивации достижения и развитие функции планирования. Ослабление негативных эффектов таких акцентуаций возможно на основе специализированной психологической помощи.

Обнаруженная при анализе межгрупповых различий более сильная выраженность у женщин по сравнению с мужчинами акцентуаций "эмотивность" и "тревожность" дополняют нарисованную выше картину новыми штрихами. Эмотивные личности обладают тонкой чувствительностью, способностью к сопереживанию и эмпатии³.

Их чувства имеют сильные внешние проявления и достигают большого накала в ответ на события, которые могут не оказаться столь эмоциогенными для других типов, за исключением разве что "экзальтированных" личностей, склонных к преувеличенным выражениям восторга или отчаяния. Характерная для "тревожного" типа повышенная настороженность к внешним обстоятельствам в сочетании с неуверенностью в собственных силах еще более расширяет число поводов для возникновения сильных эмоций. Таким образом, "зашкаливающие" эмоции — вторая явная цель для психологической помощи больным диабетом.

Более полную картину психологического профиля обследованной группы больных СД типа 2 позволяет представить информация о связях между отдельными показателями, которую дают результаты кластер-анализа. Этот метод позволил выделить более тесно связанные друг с другом группировки психологических свойств, характеризующих подструктуру личностной регуляции поведения, включая составляющие как мотивационной сферы, так и сознательной саморегуляции.

Различия в центрах группировок (при конечном разделении на 2 кластера) и интерпретируемых оснований связей между психологическими переменными (в каждом кластере) показывают, что у об-

³Эмпатия (вчувствование, сопереживание) — психологическая черта, основанная на способности хорошо понимать другого человека, проникаться его состояниями, мыслями и действиями, как бы отождествляя себя с ним.
Russia, 125315, Moscow, Chassovaya Str., 20.

следованных больных диабетом более выраженную роль играют характерологические черты, а компоненты саморегуляции отступают на второй план. Глубинные мотивы у них в большей степени объединены в структуры, связанные с "готовностью к риску" как личностным свойством при принятии решений, и с перечисленными выше акцентуациями характера. Особенности 2-й группировки психологических свойств у больных диабетом позволяют следующим образом интерпретировать особенности их личностной саморегуляции: больные как бы позволяют себе идти на поводу своих личностных свойств, выбирая недостаточно проверенные варианты решений. Значимым для них выглядит не столько собственно достижение целей (что требует активных усилий), сколько фиксация на демонстрации своих переживаний, своих взаимоотношений с другими; на средствах, а не на целях своей активности.

У лиц того же возраста без диабета, напротив, мотивационные и характерологические черты более четко соподчинены уровню сознательной саморегуляции; акцентуации же проявляются в той мере, в какой человеку свойственна "демонстративность" (X19 — центр 2-го кластера, см. табл. 5). Переживания больных в большей степени детерминированы образом своего "Я," а лиц без СД — успешностью достижения целей. Стремление к самостоятельности (в постановке целей, в делах и решениях) входит для больных в достаточно автономные подструктуры, слабо связанные с мотивационными переменными личностной саморегуляции, т. е. в них фиксируются известные аспекты рациональности поведения, а не реально значимые для них переживания. Таким образом, психологические профили двух групп репрезентируют как сходные (по 1-му кластеру), так и достаточно различающиеся типы личностной регуляции поведения.

Эти же данные свидетельствуют о том, что в 4 использованных психологических методиках следует учитывать 2 пласта свойств. Глубинная мотивация и характерологические черты испытуемых, выявляемые с помощью методики Эдвардса и Смишека, варьируют в сравняемых группах не значительно. Эти стабильные характеристики оказываются, однако, по-разному структурированными в зависимости от особенностей самосознания (построения и актуального переживания образа своего "Я" и самоконтроля в организации своих действий), которые представляются двумя другими методиками — ЛФР и ССП. Эти 2 методики, диагностирующие показатели саморегуляции, могут быть использованы в дальнейшем для поиска сдвигов в изменениях образа "Я" и контроле своих действий, которые более репрезентативны именно с точки зрения обучения управлению диабетом. Последние 2 показателя названы более репрезентативными по следующим причинам. Во-первых, они выполняют роль центров группировки разноуровневых личностных свойств (по результатам кластер-анализа). Во-вторых, именно свойства саморегуляции проявили значимую зависимость от фактора длительности заболевания диабетом (согласно результатам дисперсионного анализа). При самых недавних сроках установления диагноза именно по этим по-

казателям (общий показатель саморегуляции и др. — см. раздел. "Результаты", 2.2) можно констатировать готовность больных к изменениям в контроле и управлении заболеванием.

Заключение

Кратко обобщая результаты проведенного исследования, можно сделать заключение о том, что наиболее существенным фактором, препятствующим адекватному характеру поведения при диабете, представляется значительное снижение у обследованных больных по сравнению с лицами без СД индекса "мотивации достижения", что может скорее всего проявляться в отказе от стремления к внешним показателям достижений. Если же к этому прибавляется и явное (статистически значимое) снижение показателей "планирования" как компонента саморегуляции, то в целом можно говорить о том слабом звене, которое отличает группу больных: восприятие себя как человека, не способного ставить и добиваться значимых целей, а главное, не планирующего серьезных достижений. Именно это искажение в психологической регуляции действий должно быть осознано больными как препятствующее достижению ими высокого уровня "качества жизни".

Другим важнейшим объектом потенциального психокоррекционного воздействия может стать повышенная аффективность, если в ходе обследования у больного выявляются такие акцентуации характера, как "застревание", "эмотивность" "экзальтированность", "дистимия" или "циклотимия". Хотя бы одна из этих акцентуаций обнаруживалась в нашей выборке практически у каждого больного. В большей же степени повышенная аффективность оказалась свойственна женщинам.

Таким образом, использованные психологические методики позволяют выявить те слабые звенья, которые пока не учитываются системой обучения больных диабетом, но в перспективе могут и должны подвергаться коррекции для обеспечения успешного контроля заболевания. При этом неправильно было бы ограничиваться рекомендациями для "среднетипичного" больного; следует стремиться к специальному психологическому обследованию, предваряющему процесс обучения и выбор адекватного плана обучения или психотерапевтического воздействия индивидуально для каждого больного.

Отечественный опыт взаимодействия врачей-эндокринологов и психологов пока не так велик. В то же время запрос специалистов в области обучения больных СД к психологам уже отчетливо сформировался. Изложенные в данной работе результаты представляются нам одним из первых, но вполне результативных шагов на пути создания оптимального пакета диагностических методик, а также поиска эффективных подходов в системе обучения больных СД с обязательным участием специалистов-психологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнилова Т. В. Диагностика мотивации и готовности к риску. — М., 1997.

2. Леонгард К. Акцентуированные личности. — Киев, 1981.
 3. Моросанова В. И., Коноз Е. М. // *Вопр. психол.* — 2000. — № 2. — С. 118—127.
 4. Дедов И. И., Анцифиров М. Б., Галстян Г. Р. и др. — Обучение больных сахарным диабетом. // М., 1999.

5. Pean A. A., Лукин С. Е. Методическое руководство по исследованию типов акцентуаций. — СПб., 1997.
 6. Lacroix A., Assal J.-Ph. Therapeutic Education of Patients. New Approaches to Chronic Illness. — Paris, 2000.

Поступила 06.04.01

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Е. А. ТРОШИНА, Ф. М. АБДУЛХАБИРОВА, 2001

УДК 616.154:577.175.441-036.1

Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова

СИНДРОМ ЭУТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ (EUTHYROID SICKSYNDROM)

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

При тяжелых соматических заболеваниях у лиц без сопутствующей патологии щитовидной железы могут выявляться изменения уровня тиреоидных гормонов. Данный феномен, который является своего рода адаптационной реакцией организма, получил название "синдром эутиреоидной патологии" (СЭП)¹. В основе развития СЭП лежит нарушение дейодирования тироксина в печени, увеличение или уменьшение связывания гормонов щитовидной железы с белками плазмы, нарушение секреции ТТГ.

Круг заболеваний, способных вызвать СЭП, достаточно широк. К ним относятся ИБС, заболевания печени, терминальные стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), травмы, психические стрессы, сепсис и др. Тяжесть основного заболевания, как правило, коррелирует с выраженностью изменений концентрации тиреоидных гормонов. К изменениям, регистрируемым при СЭП, относятся сдвиги в транспорте и метаболизме тиреоидных гормонов, в регуляции секреции ТТГ, а в некоторых случаях и в функционировании самой щитовидной железы.

В настоящее время выделяют 3 варианта СЭП: с нормальным уровнем Т₄; с низким уровнем Т₄; с повышенным уровнем Т₄.

В клинической практике основное значение имеет, во-первых, проведение дифференциального диагноза СЭП с истинной патологией щитовидной железы у лиц с тяжелыми соматическими заболеваниями, а во-вторых, решение вопроса о медикаментозной коррекции СЭП.

Рассмотрим указанные выше варианты СЭП.

СЭП-1 (с нормальным уровнем Т₄, или "синдром низкого уровня Т₃")

Выявляется снижение уровня общего и свободного Т₃ в сыворотке крови при нормальном уровне Т₄, причем степень снижения содержания Т₃ зависит от тяжести основного заболевания. Нарушение продукции Т₃ обусловлено не только торможением активности печеночной 5'-дейодиназы, катализирующей образование Т₃ из Т₄, но и уменьшением поступления Т₄ в клетки [3]. Концентрация реверсивного Т₃ в сыворотке крови увеличивается из-за снижения его клиренса из плазмы. В то же время клиренс Т₄ из плазмы соответственно увеличивается. Концентрация ТТГ в сыворотке крови и реакция ТТГ на ТРГ остаются в норме².

¹ В англоязычной литературе для обозначения этого синдрома используют термины "euthyroid sick syndrome" и "nonthyroidal illness", что создает определенные трудности при переводе.

² Обнаружение у пациента изолированного снижения уровня Т₃ не может служить основанием для постановки диагноза гипотиреоза.

СЭП-2 (с низким уровнем Т₄)

По мере увеличения тяжести заболевания снижаются уровни общего и свободного Т₄. Концентрация общего и свободного Т₃ снижена в большей степени, чем при 1-м варианте СЭП. Нарастают нарушения связывания гормонов щитовидной железы белками плазмы. Ингибиторами связывания, по-видимому, являются цитокины (например, фактор некроза опухоли или интерлейкин-2). Уровень ТТГ может быть нормальным, но чаще оказывается сниженным, реакция ТТГ на ТРГ также может уменьшаться. Феномен неадекватно низкой секреции ТТГ при сниженном уровне Т₃ и Т₄ при данном варианте СЭП не совсем ясен. При дифференциальной диагностике СЭП-2 и вторичного гипотиреоза целесообразно определение уровня реверсивного Т₃, который нарастает при СЭП благодаря замедлению его метаболизма. При вторичном гипотиреозе уровень реверсивного Т₃ снижается. При первичном гипотиреозе и сопутствующей тяжелой соматической патологии уровень ТТГ остается высоким.

СЭП-3 (с высоким уровнем Т₄)

Редко встречающийся вариант СЭП. Чаще всего 3-й вариант СЭП наблюдается при острых психозах и заболеваниях печени, а также при различных острых патологических состояниях.

Выявляют повышенные уровни общего и свободного Т₄. Уровень ТТГ остается в норме, но в ряде случаев снижается. Дифференцировать СЭП-3 следует с тиреотоксикозом.

Основные различия вариантов СЭП представлены в табл. 1. Дифференциальный диагноз СЭП нужно проводить с заболеваниями щитовидной железы, протекающими с нарушением ее функций. О наличии заболеваний щитовидной железы у лиц с тяжелой соматической патологией могут свидетельствовать следующие факторы: заболевания щитовидной железы в анамнезе; наличие зоба; облучение области головы и шеи в анамнезе; аутоиммунные заболевания; введение йодсодержащих контрастных веществ; прием амиодарона; прием дофаминиметиков, препаратов лития; терапия α-интерфероном, интерлейкином-2.

Таблица 1

Изменения уровня тиреоидных гормонов и ТТГ при различных вариантах СЭП

Признак	СЭП-1	СЭП-2	СЭП-3
Т ₃ (общий, свободный)	Снижен	Значительно снижен	Норма или повышен
Т ₄ (общий, свободный)	Норма	Снижен	Повышен
ТТГ	Норма	Норма или снижен	Норма или иногда подавлен
Реверсивный Т ₃	Повышен	Концентрация увеличивается	Норма

СЭП при различных соматических заболеваниях

1. *Заболевания сердца.* ИБС занимает основное место в структуре заболеваний, при которых развивается СЭП. Изучение взаимовлияний СЭП и ИБС и обсуждение особенностей медикаментозного лечения таких пациентов представляет особый интерес в связи с частой встречаемостью ИБС. Изменения, происходящие у лиц с ИБС в сердечно-сосудистой системе при СЭП, являются результатом как прямого действия тиреоидных гормонов на миокард, так и их косвенного влияния, опосредованного через гемодинамические нарушения [6]. Прямое действие T_3 на кардиомиоциты осуществляется с помощью экстра- и нуклеарных механизмов. Первый регулирует транспорт аминокислот, глюкозы, катионов через плазматическую мембрану клетки. Второй механизм заключается в связывании T_3 со специфическими рецепторами ядра кардиомиоцита.

Наиболее часто при ИБС встречаются 1-й и 2-й варианты СЭП.

У больных с постинфарктным кардиосклерозом, тяжелой стенокардией, хронической сердечной недостаточностью и синдромом низкого выброса левого желудочка нередко выявляется СЭП-1 ("синдром низкого уровня T_3 "). "Синдром низкого уровня T_3 " наблюдается у 60% больных ИБС, в основном при аритмическом варианте заболевания [1]. "Синдром низкого уровня T_3 " у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования и трансплантацию сердца, встречался чаще и был тяжелее выражен у лиц, умерших в послеоперационном периоде [19].

Экспериментально было показано, что при "синдроме низкого уровня T_3 " достоверно снижается содержание быстрых изоформ тяжелых цепей миозина и саркоплазматического кальция-аденозинфосфата, что приводит к снижению максимального числа сокращения миокарда [10]. СЭП 2-го типа часто наблюдается в первые дни инфаркта миокарда (ИМ). Более выраженные гормональные изменения находили у пациентов, впоследствии умерших от ИМ [5, 11].

При 2-м варианте СЭП, помимо нарушений экспрессии генома тяжелых цепей миозина, наблюдается снижение уровня норадреналина и предсердного натрийуретического фактора, как следствие усугубляются гемодинамические проявления низкого сердечного выброса и ударного объема, происходит снижение межсосудистого объема и периферической резистентности, увеличение времени циркуляции крови и удлинение времени диастолической релаксации.

2. *Хроническая почечная недостаточность.* Больные с ХПН нередко имеют симптомокомплекс, характерный для гипо- или гипертиреоза. При этом, исследуя функцию щитовидной железы у таких больных, можно выявить определенные изменения уровня тиреоидных гормонов, что свидетельствует о наличии СЭП. Накопление в организме лекарственных препаратов и их метаболитов, которые влияют на выработку тиреоидных гормонов; снижение выведения из организма йода; изменение связывания гормонов щитовидной железы с белками плазмы за счет диспротеинемии — все это лежит в основе СЭП при ХПН [18]. Чаще всего таким больным свойствен СЭП 2-го типа, или так называемый "уремический гипотиреоз". В табл. 2 представлены

Таблица 2

Сходства и различия гормональных изменений при уремии и первичном гипотиреозе

Показатель	Уремия	Первичный гипотиреоз
Общий T_4	Норма (у 30% больных снижен)	Снижен
Свободный T_4	Норма	Снижен
Общий T_3	Норма (у 50% больных снижен)	Снижен
Свободный T_3	Норма (у 50% больных снижен)	Снижен
Общий и реверсивный T_3	Норма	Снижен
ТТГ	Норма или снижен	Повышен
Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ)	Норма	Норма
Реакция ТТГ на ТРГ	Снижена, замедлена	Гиперергическая

Таблица 3

Влияние ряда медикаментов на функцию щитовидной железы

Эффект	Препарат	Усиление	Угнетение
Поглощение йода	Рентгеноконтрастные вещества	+	+
	Амиодарон	+	+
Изменение концентрации ТСГ	Эстрогены	+	
	Героин	+	
	Клофибрат	+	
	5-Фторурацил	+	
	Глюкокортикоиды (высокие дозы)		+
	Андрогены		+
Связывание T_3 и T_4 с белками плазмы	Фуросемид		+
	Салицилаты		+
	Фенитоин		+
	Гепарин (in vitro)		+
Синтез и секреция тиреоидных гормонов	Сульфаниламиды		+
	Литий		+
	Глюкокортикоиды		+
	Дофаминиметики		+
	Салицилаты		+
Синтез и секреция ТТГ	Сульфаниламиды		+
	Аминосалициловая кислота		+
	Литий	+	
	Глюкокортикоиды		+
Метаболизация йодтиронинов	Барбитураты	+	
	Фенитоин	+	
	Карбамазепин	+	
	Рифампицин	+	
	Пропранолол		-

гормональные изменения, характерные для больных с уреимией и для пациентов с первичным гипотиреозом.

Наиболее часто нарушение функции щитовидной железы у больных с уреимией отражают низкие уровни общего и свободного T_3 в сыворотке крови. Основной причиной снижения уровня T_3 , наблюдаемого у многих больных с уреимией, является торможение дейодирования T_4 в T_3 , а не нарушение деградации или изменение объема распределения самого T_3 .

Вторым по частоте вариантом нарушений функции щитовидной железы при ХПН является снижение уровня общего T_4 , который может быть связан с ослаблением его секреции щитовидной железой при ХПН.

Интересен тот факт, что у больных с уреимией практически всегда выявляется нормальный уровень ТТГ независимо от возможного снижения уровней T_3 и T_4 . Реакция ТТГ на стимуляцию ТРГ часто оказывается сниженной. Характерным для таких больных является запаздывание и ослабление реакции ТТГ на ТРГ с замедленным возвращением его к исходному уровню. У пациентов с ХПН отмечается значительное снижение активности T_3 -зависимых ферментов печени (альфа-глицерофосфатдегидрогеназы и цитозольной малатдегидрогеназы).

3. *Заболевания печени.* При наличии у больного хронического гепатита или цирроза печени могут быть выявлены все 3 варианта СЭП с проявлениями как гипер-, так и гипотиреоза. Основные механизмы развития СЭП состоят в следующем: гипоальбуминемия, которая имеет место при заболеваниях печени, угнетает связывание тиреоидных гормонов с белками плазмы и поглощение T_4 тканями, провоцируя увеличение уровня ТТГ; повышенный уровень билирубина ингибирует поступление T_4 в клетки и нарушает внутриклеточное образование T_3 ; при хроническом активном гепатите повышается уровень ТСГ, вследствие чего концентрации общего T_3 и T_4 возрастают, при циррозе, напротив, наблюдается дефицит ТСГ и соответственно снижение уровня общего T_3 и T_4 .

СЭП 3-го типа с повышением уровней общего T_3 и T_4 встречается при остром гепатите.

4. *Психические заболевания.* Повышение уровня общего T_4 (СЭП-3) наблюдается почти у 20% больных, поступающих в психиатрические клиники [16]. При этом уровень ТТГ остается в норме или парадоксально повышается. Данные изменения предположительно являются результатом центральной активации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и через несколько недель исчезают [7].

5. *СПИД.* Характер сдвигов уровней тиреоидных гормонов зависит от тяжести инфекционного процесса. Для ВИЧ-инфицированных больных характерно увеличение уровня T_3 , не сопровождающееся повышением уровня реверсивного T_3 , и изменения, характерные для СЭП-2 [9, 15].

6. *Медикаменты и СЭП.* Медикаменты, применяемые в лечении различных заболеваний и их осложнений, могут влиять на уровень тиреоидных гормонов и вносить дополнительные затруднения при дифференциальной диагностике истинной тиреоидной патологии и СЭП. Ряд препаратов вызывает поражение самой щитовидной железы (табл. 3).

Тактика наблюдения пациентов с СЭП

В настоящий момент представляется неясным, является ли СЭП благоприятной адаптивной реакцией на болезнь, снижающей энергетические потребности тканей, либо неблагоприятным ответом, вызывающим повреждение тканей. Поэтому необходимость его гормональной коррекции представляется спорной.

Как правило, необходимость в медикаментозной коррекции СЭП нет, так как данный синдром самопроизвольно проходит на фоне лечения основного заболевания. Согласно теории адаптационного ответа, "синдром низкого T_3 и T_4 " служит своеобразной защитой организма от расхода большого количества энергии и катаболических реакций за счет снижения метаболической активности. Из этого положения следует, что не существует никаких аргументов в пользу назначения препаратов тиреоидных гормонов [13]. Однако остаются до сих пор открытыми вопросы о целесообразности лечения СЭП у отдельных групп больных [8, 18].

Действительно, у тяжелобольных с гипотироксинемией неясного генеза и клиническими проявлениями гипотиреоза (гиперхолестеринемия, выпот в серозных полостях неясного происхождения) ряд авторов считают целесообразным применение тиреоидных гормонов [17]. С учетом того, что T_3 увеличивает сердечный выброс, сократимость миокарда и снижает периферическую резистентность сосудов, ряд авторов рекомендуют применять тиреоидные гормоны у больных с "синдромом низкого T_3 " и застойной сердечной недостаточностью и у пациентов, проходящих кардиохирургическое лечение (аортокоронарное шунтирование или трансплантация сердца) [6]. Однако, по другим наблюдениям, при коррекции "синдрома низкого T_3 " после кардиохирургических вмешательств четкого благоприятного влияния не было выявлено и результаты операции и длительность интенсивной терапии не отличались от таковых в контрольной группе [12, 19]. В ряде случаев, например при ХПН, заместительная терапия тиреоидными гормонами может оказывать неблагоприятное действие, назначение T_3 в конечной стадии почечной недостаточности приводит к усилению распада белка [14]. При обследовании больных с острой почечной недостаточностью достоверное увеличение смертности было отмечено в группе лиц, получающих T_4 для коррекции СЭП [2].

Следует упомянуть о феномене "отдачи", который может возникнуть по окончании острого периода заболевания и выражает-

ся в увеличении концентрации ТТГ, иногда до уровня явного гипотиреоза. Это состояние длится несколько дней и является одним из признаков выздоровления [4]. Из этого следует еще один вывод о том, что применение препаратов тиреоидных гормонов при тяжелой соматической патологии приводит к супрессии ТТГ, что не только не улучшает прогноз заболевания, но и приводит к нарушению естественного процесса выздоровления путем восстановления саморегуляции тиреоидной системы.

Таким образом, СЭП развивается вследствие различных тяжелых заболеваний, вызывающих сдвиги в метаболизме тиреоидных гормонов, при отсутствии патологии самой щитовидной железы. От степени выраженности изменений уровня тиреоидных гормонов зависят тяжесть и прогноз основного заболевания. Как правило, при развитии СЭП нет необходимости в заместительной гормональной терапии. Однако в целом вопрос о лечении СЭП, особенно в группах больных с ИБС, а также вопросы, которые касаются механизма его развития и клинического значения, требуют дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко И. В., Целев В. В., Иванова Э. С. // Кардиология. — 1993. — Т. 33, № 11. — С. 45—47.
2. Acker C. G., Singh A. R., Flick R. P. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 57. — P. 293—298.
3. Bartalena L., Bogazzi F., Brogioni S. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 603—614.
4. Brent G. A., Hershman J. M., Braunstein G. D. // Am. J. Med. — 1986. — Vol. 81. — P. 463—466.
5. De Marinis L., Mancini A., Masala R. // J. Endocrinol. Invest. — 1985. — Vol. 8. — P. 507—511.
6. Gombert-Maintland M., Frishman W. H. // Am. Heart J. — 1998. — Vol. 135, N 2. — P. 187—196.
7. Hein M. D., Jackson I. M. // Gen. Hosp. Psychiat. — 1990. — Vol. 12. — P. 232—244.
8. Hersh R., Husch M., Koddig R. et al. // Endocr. Res. Commun. — 1981. — Vol. 8. — P. 229.
9. Hommes M. J. T., Romijn J. A., Endert E. et al. // Metabolism. — 1993. — Vol. 42. — P. 556—561.
10. Kahana L., Keidar S., Sheinfeld M. // Clin. Endocrinol. — 1983. — Vol. 19. — P. 131—139.
11. Katzeff H. L., Powell S. R., Ojamaa K. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273. — P. 951—956.
12. Klemperer J. D., Klein I., Gomez M. et al. // New Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1520—1527.
13. Kohrle J. // The Thyroid and Tissues. — Stuttgart; New York, 1994. — P. 3—33.
14. Lim V. S., Flanagan M. J., Zavada D. C., Freeman R. M. // Kidney Int. — 1985. — Vol. 28. — P. 541—549.
15. LoPresti J. S., Fried J. S., Spencer C. A., Nicoloff J. T. // Ann. Intern. Med. — 1989. — Vol. 110. — P. 970—975.
16. Semenkovich C. F. // Manual of Medical Therapeutics / Eds M. Woodley, A. Whelan. — Boston, 1992. — P. 556—557.
17. Singer P. // Manual of Endocrinology and Metabolism / Ed. N. Lavin. — Boston, 1994. — P. 519—536.
18. Stockigt J. R. // Diseases of the Thyroid / Ed. L. Braverman. — Totowa, New Jersey, 1997. — P. 55—78.
19. Taniguchi S., Cooper D. K. // Asian Pac. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1996. — Vol. 5. — P. 40—46.

Поступила 29.02.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.441-089.168.1-06

М. И. Неймарк, А. П. Калинин, Нгуен Кхань Вьет

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в хирургии щитовидной железы: практически полное устранение послеоперационной летальности, существенное снижение числа послеоперационных осложнений и частоты рецидивов заболевания. Эти достижения базируются на совершенствовании

диагностики и хирургической техники, применении новых лечебных технологий на этапах хирургического лечения, прежде всего методов эфферентной терапии, оптимизации методик операционного обезболивания. Однако следует помнить о том, что операции на щитовидной железе в силу ее локализации на

поверхности трахеи и выраженных эндокринно-метаболических расстройств при ее дисфункции всегда могут сопровождаться развитием неотложных состояний в раннем послеоперационном периоде. Их несвоевременная диагностика или запоздалое начало интенсивной терапии способствуют неизбежному расстройству витальных функций, что может привести к летальному исходу. Данное сообщение преследует цель обратить внимание клиницистов на возможность развития опасных для жизни осложнений у больных с заболеваниями щитовидной железы в раннем послеоперационном периоде и определить пути их лечения.

У больных, перенесших хирургическое вмешательство на щитовидной железе, в раннем послеоперационном периоде могут развиваться 3 группы осложнений; 1) осложнения, связанные с особенностями изменений щитовидной железы и трахеи, с техническими трудностями, возникающими при проведении операции, и ошибками, допущенными при ее выполнении; 2) эндокринно-метаболические расстройства, обусловленные вмешательством на щитовидной железе; 3) неспецифические осложнения, которые могут развиваться после любых хирургических операций.

С первой группой послеоперационных осложнений связаны неотложные состояния, обусловленные нарушением проходимости дыхательных путей (вплоть до асфиксии). Среди основных причин асфиксии у больных, перенесших хирургическое вмешательство на щитовидной железе, следует назвать подвязочный отек гортани, парез голосовых связок, гематомы, сдавливающие трахею, трахеомалацию. С целью своевременной диагностики указанных осложнений и определения состояния голосовых связок неукоснительным правилом в работе анестезиолога должно стать проведение прямой ларингоскопии, выполняемой непосредственно после экстубации трахеи. При обнаружении препятствия на уровне гортани или трахеи, сопровождающегося возникновением тяжелых расстройств дыхания, должны проводиться интубация трахеи и искусственная вентиляция легких. В ряде случаев интубация трахеи может оказаться технически трудно выполнимой. В такой ситуации прибегают к интубационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Интубационную ИВЛ проводят с помощью специального ларингоскопа или интубационного бронхоскопа, клинок или тубус которых располагают во входе в гортань. В наиболее тяжелых случаях используют вентиляционный интубационный трахеостом, который вводят в гортань на глубину 0,5 см по средней линии передней поверхности шеи путем пунктирования перстнещитовидной или перстнетрахеальной мембран. Указанную проблему в современных условиях можно решить путем струйной высокочастотной вентиляции легких, проводимой через микротрахеостому. После нормализации вентиляции и газового состава крови решается вопрос о дальнейшей тактике.

Подвязочный отек гортани возникает, как правило, в результате травматической интубации или грубых хирургических манипуляций в момент выделения щитовидной железы при наличии в трахее интубационной трубки. У взрослых он достаточно быстро купируется внутривенным введением антигистаминных препаратов, глюкокортикоидных гормонов, лазикса, а также с помощью аппликаций области голосовых связок растворами гидрокортизона, вазопрессоров и местных анестетиков. У детей подвязочный отек гортани может сохраняться несколько суток и потребовать трахеостомии.

Парез голосовых связок — следствие того или иного повреждения в процессе операции возвратных нервов. Чаще это происходит при операциях по поводу рецидивного зоба, больших узловых и загрудинных зобов, а также у больных, длительно получавших тиреостатики. Эти препараты увеличивают кровоснабжение щитовидной железы, усиливают кровоточивость ее тканей и тем самым способствуют плохой видимости в операционном поле. При одностороннем повреждении возвратного нерва возникает осиплый, афонический голос, затрудненное стридорозное дыхание и нарушение глотания. Под влиянием медикаментозной терапии, включающей в себя назначение прозерина, стрихнина, витамина В₁₂, физиотерапевтические процедуры и сеансы акупунктуры, дисфагия, как правило, купируется через 5—7 дней, а афония — через 2—3 мес. Если голос не восстанавливается дольше 6 мес, возникают показания к проведению пластических хирургических вмешательств на гортани. При двустороннем повреждении возвратных нервов наступает острая асфиксия, обусловленная параличом голосовых связок и полным закрытием ими просвета трахеи. Таким больным производится трахеостомия, а в дальнейшем — латерофиксация голосовых связок.

Послеоперационное кровотечение у больных, перенесших хирургическое вмешательство на щитовидной железе, проявляется преимущественно местными симптомами. У больных возникает припухлость в области операционной раны, шея утолщается, ее контуры сглаживаются, появляются кашель, затруднение дыхания, развивается цианоз лица. Если не предпринять срочных мер по устранению данного осложнения, указанные симптомы будут нарастать, что может привести к тяжелой асфиксии или вагусной остановке сердца. Скорость развития расстройств зависит от характера кровотечения. При артериальном кровотечении асфиксия может наступить через несколько минут после операции, при венозном она развивается постепенно, в течение 2—3 ч, при паренхиматозном кровотечении симптомы развиваются медленно, на протяжении 2—3 сут. При диагностировании нарастающей гематомы необходимо немедленная ревизия операционной раны, удаление сгустков крови и лигирование кровоточащих сосудов.

Трахеомалация развивается при длительно существующем узлом загрудинно расположенном зобе. Вследствие длительного сдавления узлом трахеи развиваются нарушения крово- и лимфообращения, дегенеративные изменения хрящей. Если операция производилась под местной анестезией, то после энуклеации узлов или экстирпации щитовидной железы может наступить асфиксия из-за спадения стенок трахеи. Аналогичная ситуация возникает и непосредственно после экстубации трахеи, если операция выполнялась под эндотрахеальным наркозом. Может потребоваться экстренная трахеостомия, в дальнейшем выполняется специальная реконструктивная операция.

Среди эндокринно-метаболических расстройств, возникающих в послеоперационном периоде у больных, перенесших хирургическое вмешательство на щитовидной железе, следует выделить тиреотоксический криз и паратиреоидную недостаточность.

Благодаря внедрению в клиническую практику современных методов предоперационной подготовки, операционного обезболивания и послеоперационной интенсивной терапии частота тиреотоксического криза в последние годы значительно снизилась. Однако указанная проблема еще далека от полного разрешения. Мелкие погрешности, допущенные клиницистом на любом этапе хирургического лечения больных токсическим зобом (недостаточно тщательно проведенная предоперационная подготовка, неадекватное операционное обезболивание, травматично выполненная резекция щитовидной железы, большая операционная кровопотеря, нарушение дыхания в раннем послеоперационном периоде и др.), провоцируют развитие этого грозного осложнения.

Тиреотоксический криз — резкое усугубление присущих тиреотоксикозу органических и системных нарушений. Как правило, он возникает через 5—8 ч после операции и характеризуется психическим и моторным возбуждением, тахикардией (более 150 сердечных сокращений в минуту), аритмией, гипертермией (до 39—40 °С), тахипнозом (до 40—50 в минуту), тремором конечностей, болями в животе, рвотой, диареей. Систолическое давление приобретает тенденцию к повышению, а диастолическое — к снижению. Кожные покровы гиперемированы (но бывают и бледными), влажные и горячие на ощупь. Глаза широко раскрыты, лицо маскообразно, мигание редкое. В постели больные принимают характерную позу с разведенными руками и ногами, у пациентов быстро нарастают заторможенность, спутанность сознания, нередко присоединяются бульбарные симптомы, явления почечно-печеночного блока. Стремительно прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность может привести к смерти.

Лечение тиреотоксического криза следует начинать с ликвидации тканевой гипоксии. Ее возникновению способствуют разоблажающее влияние тиреоидных гормонов на окислительное фосфорилирование, резкая активация метаболизма в условиях гипертермии, присоединяющаяся сердечно-сосудистая недостаточность, чрезмерно высокая кислородная цена дыхания. Все эти отклонения возможно устранить лишь с помощью ИВЛ. С целью седации и синхронизации с респиратором проводят лечебный наркоз. Для этого лучше использовать барбитураты (гексенал или тиопентал-натрий), поскольку они оказывают некоторое антитиреотоксическое действие, а также седуксен, снижающий на 30 % концентрацию Т₄ в плазме и оксифурилат натрия — практически нетоксичный анестетик, близкий по структуре к естественным метаболитам организма и обладающий антигипоксическими свойствами. Комбинируя эти препараты (например, 20 мл 20% оксифурилата натрия внутривенно калельно + 200—400 мг гексенала внутримышечно), больных удается быстро ввести в состояние медикаментозного сна, после

чего их переводят на ИВЛ. Ее целесообразно проводить в режиме умеренной гипервентиляции и положительного давления в конце выдоха. Немаловажно и то, что медикаментозный сон позволяет успешно применять лечебную гипотермию. При тиреотоксическом кризе терапия антипиретиками (амидопирин, анальгин, реопирин), как правило, малоэффективна. Поэтому приходится прибегать к физическим средствам охлаждения (пузыри со льдом на голову, паховые области, подмышечные впадины, обертывание влажными простынями с последующим обдуванием воздухом с помощью вентилятора). Одновременно назначают мощную антигипертензивную терапию. Она включает в себя внутривенно капельную инфузию 10 мл 10% йодида натрия каждые 8 ч, введение через желудочный зонд 60–100 мг/сут мерказолила. В последние годы с этой целью стали применять хлорид лития (до 1500 мг внутривенно).

С целью коррекции гемодинамических расстройств прежде всего применяют β -адреноблокаторы (5–10 мг обзидана внутривенно каждые 2 ч). Учитывая, что β -адреноблокаторы дают отрицательный инотропный эффект, целесообразно их сочетать с введением сердечных гликозидов. С целью профилактики и лечения надпочечниковой недостаточности на фоне терапии β -адреноблокаторами применяют глюкокортикоиды (300–400 мг гидрокортизона). При невозможности использовать β -адреноблокаторы рекомендуется назначать резерпин по 1 мл 0,25% раствора внутримышечно каждые 6–8 ч. Если на фоне указанной терапии сохраняется артериальная гипертензия, прибегают к управлению гипотонии арфонадом или нитропруссидом натрия. Гиповолемию и электролитные расстройства корректируют переливанием коллоидных и кристаллоидных плазмозаменителей, свежесамостоятельной плазмы, альбумина, полиаризующей смеси. Учитывая важную роль активации калликреин-кининовой системы в генезе кардиоваскулярных расстройств, больным тиреотоксическим кризом показано введение ингибиторов протеолиза (контрикал, трасилол, гордокс). Микроциркуляторные расстройства лечат применением дезагрегантов (реополиглюкин, курантил, тиклид) и препаратов, улучшающих микрогемодинамику (трентал).

Большие пластические и энергетические потери, а также диспепсические расстройства заставляют проводить парентеральное питание у ряда больных, у которых развился тиреотоксический криз. Оно включает в себя инфузию белковых гидролизатов (аминопептид, гидролизат казеина), аминокислотных смесей (полиамин, альвезин), жировых эмульсий (интралипид, липофундин) и растворов глюкозы.

Новые перспективы в лечении тиреотоксического криза появились в связи с внедрением в клиническую практику плазмафереза. Плазмаферез снижает уровень тиреостимулирующих антител и приводит к значительно уменьшению уровня тиреоидных гормонов за счет их элиминации, что приобретает исключительную значимость при лечении тиреотоксического криза.

Случайное удаление или повреждение в процессе операции паратиреоидных желез ведет к развитию паратиреоидной недостаточности.

Клинические проявления послеоперационного гипопаратиреоза определяются уровнем гипокальциемии, развивающейся в результате недостатка паратормона. В зависимости от уровня кальция в плазме гипопаратиреоз может быть легким или возможно развитие гипопаратиреоидного криза.

При снижении уровня кальция в крови до 1,5–1,7 ммоль/л возникает тетания. Приступу тетании предшествуют предвестники — похолодание конечностей, покалывание и ползание мурашек, парестезии в области лица и конечностей. Затем присоединяются фибриллярные подергивания отдельных мышц, переходящие в тонические и клонические судороги. Они чаще поражают симметричные группы мышц и имеют избирательный характер. Вследствие спазма мускулатуры лица возникает сардоническая улыбка, губы приобретают вид "рыбьего рта". При спазме жевательных мышц возникает судорожное сжатие челюстей (тризм). Судороги мышц верхних конечностей характеризуются преобладанием сокращения мышц, осуществляющих сгибание. Рука принимает характерную позицию. Пальцы сжаты и слегка приведены к ладони, I палец выпрямлен, кисть согнута в лучезапястном суставе ("рука акушера"). При судорогах мышц нижних конечностей превалирует сокращение мышц, осуществляющих разгибание конечности и подошвенное сгибание ("конская стопа"). Вследствие судорожных сокращений межреберных мышц, мышц живота и диафрагмы резко нарушается дыхание. Спазм мускулатуры гортани приводит к ларингоспазму. Иногда такие пароксизмы сопровождаются эпилептономом и клинически напоминают эпилепсию.

Сознание во время приступа тетании сохранено. При легком гипопаратиреозе они наблюдаются редко (1–2 раза в неделю) и

продолжительность их не превышает нескольких минут. При выраженном гипопаратиреозе приступы возникают часто (иногда по несколько раз в день) и продолжаются несколько часов.

Для гипопаратиреоидного криза характерна триада: парестезии, затруднение дыхания и судороги, которые иногда могут стать причиной переломов костей у только что подвергнутых операции больных. При гипопаратиреоидном кризе развиваются различные вегетативные нарушения.

Если превалирует тонус симпатической нервной системы, возникает тахикардия, повышается артериальное давление, развивается бледность кожных покровов. Превалирование тонуса парасимпатической системы сопровождается гипотонией, рвотой, поносом, полиурией. Спазм гладкой мускулатуры внутренних органов провоцирует приступы стенокардии, бронхиальной астмы, холецистопанкреатита, почечной и печеночной колики. Иногда гипопаратиреоидный криз протекает атипично, когда превалируют вегетативные нарушения, а тетанический синдром не выражен.

При распознавании скрытого гипопаратиреоза большое значение следует придавать выявляемым в результате механического или электрического раздражения двигательных нервов симптомам.

Симптом Труссо — судорожное сокращение кисти в виде "руки акушера", наступающее через 2–3 мин после наложения манжетки тонометра на область плеча.

Симптом Хвостека — сокращение мышц лица при поколачивании молоточком или пальцем впереди от козелка в области выхода лицевого нерва. При этом может возникнуть 3 варианта "ответов": Хвостек I — сокращение только мышц угла рта, Хвостек II — сокращение мышц угла рта и крыльев носа, Хвостек III — сокращение всех мышц половины лица, иннервируемых лицевым нервом.

Симптом Вейсса — сокращение круговой мышцы орбиты и лобной мышцы при поколачивании по наружному краю глазницы.

Симптом Шлезингера — судорожное сокращение мышц бедра и супинация стопы после пассивного сгибания конечностей в тазобедренном суставе при выпрямленном коленном суставе.

Лабораторные показатели при гипопаратиреоидном кризе характеризуются гипокальциемией, гипокальциурией, гиперфосфатемией.

Судороги купируются внутривенным введением 10–20 мл 10% раствора хлорида кальция. Действие его проявляется уже при окончании вливания. При необходимости внутривенное введение препаратов кальция повторяют 3–4 раза в сутки или проводят продолжительную капельную инфузию 100 мл 10% раствора хлорида кальция и 500 мл 5% глюкозы. Для предупреждения приступов тетании иногда применяют паратирин — экстракт окопидовидных желез крупного рогатого скота. Его вводят подкожно или внутримышечно в дозе 40–100 ЕД. Лечебный эффект наступает через 2–3 ч и длится около суток, максимальное же повышение уровня кальция в крови после введения препарата наступает через 18 ч. При длительном применении паратирин к нему образуются антитела и эффективность его снижается.

Витамин D₂ (спиртовой раствор) назначают по 200 000–400 000 МЕ в сутки с последующим уменьшением дозы после прекращения приступов до 25 000–50 000 МЕ в сутки. Дигидротахистерол (AT-10) не только содействует всасыванию кальция в кишечнике, но и способствует мобилизации кальция из костей и выведению фосфора с мочой. Его назначают в дозе 2 мг внутрь через 6 ч. В дальнейшем каждые 2 дня его дозу уменьшают на 2 мг. Поддерживающая доза обычно составляет 2 мг.

Наряду с указанным лечением терапия гипопаратиреоидного криза предусматривает коррекцию водно-электролитных нарушений, сердечно-сосудистых расстройств, симптоматическое лечение, направленное на купирование бронхоспазма, почечной и печеночной колики, а также седацию больных. Иногда нарушения дыхания при гипопаратиреоидном кризе требует интубации трахеи и проведения ИВЛ.

Говоря о неспецифических осложнениях, возникающих после хирургических вмешательств на щитовидной железе, нельзя не отметить возможность развития пневмонии и нагноения операционной раны. С целью их профилактики в раннем послеоперационном периоде больным назначают антибиотики.

Таким образом, послеоперационный период у больных, перенесших хирургическое вмешательство на щитовидной железе, чреват опасностью развития различных осложнений, которые могут явиться непосредственной причиной смерти. Их своевременное распознавание, эффективная профилактика и адекватное этиопатогенетическое лечение — залог успеха хирургического лечения заболевания щитовидной железы.

Поступила 24.01.2000

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.441-089.87-089.168-07:616.154:577.175.44]-092.9

Л. М. Шкуматов, К. А. Прядко, И. И. Крылова, Л. С. Корвин-Кучинская, И. М. Багель

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ ПОСЛЕ ПОЛНОЙ ИЛИ ЧАСТИЧНОЙ ТИРЕОИДЭКТОМИИ У КРЫС

Лаборатория эндокринологии (зав. — канд. мед. наук И. М. Багель) Института радиобиологии НАН Республики Беларусь, Минск

Операция полной или частичной тиреоидэктомии адаптирована применительно к взрослым животным, что позволило добиться приемлемого уровня смертности (менее 5%) во время и после хирургического вмешательства. У интактных, ложнопериоперированных крыс и у животных с удаленной на 100, 75, 50 и 25% щитовидной железой в разные сроки проведено сравнительное исследование концентрации тиреоидных гормонов в крови. На основании полученных данных утверждается, что функция щитовидной железы обладает значительной устойчивостью к механическому повреждению и высоким потенциалом восстановления. Делается вывод о том, что заключение о повреждении железы на основании изучения концентрации в крови тиреоидных гормонов после воздействия на организм различных патогенетических факторов может быть сделано лишь при получении типичной картины их временной динамики. Предлагается тотальной тиреоидэктомией называть полное удаление видимой части железы с последующим применением тиреостатических средств, позволяющим добиться атироксинемии, субтотальной — полное удаление видимой части железы, сопровождающееся выраженной и продолжительной гипотироксинемией, а частичной — удаление любого фрагмента железы.

Complete or partial thyroidectomy, adapted to adult animals, resulted in a permissible mortality (less than 5%) during and after the intervention. Blood concentrations of thyroid hormones were compared in intact, sham-operated animals, and animals with 100, 75, 50, and 25%-removed thyroid in various periods after the operation. The results indicate high stability of thyroid function to mechanical injury and its high regeneration potential. A conclusion on the gland damage after exposure of the organism to pathogenetic factors can be made only after repeated measurements of blood concentrations of thyroid hormones if a typical time course of their changes is observed. The authors suggest that complete removal of visible part of the gland with subsequent thyrostatic therapy leading to athyroxinemia be called total thyroidectomy, complete removal of visible part of the gland associated with pronounced long hypothyroxinemia be called subtotal thyroidectomy, and removal of any fragment of the gland be called partial thyroidectomy.

Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) у позвоночных участвуют в регуляции процессов обмена веществ, гисто- и морфогенеза. Так, у млекопитающих тиреоидная недостаточность на стадии эмбриогенеза оказывает тератогенное действие, проявляющееся во внутриутробной гибели или в необратимых нарушениях развития тканей зарождающегося организма. Во взрослом состоянии стойкая гипо- или гиперфункция ЩЖ вызывает микседему или тиреотоксикоз соответственно.

Как правило, у людей клиническим формам тиреоидной патологии соответствует лабораторный (определяемый по динамике концентрации тиреоидных гормонов в крови или по накоплению радиоактивных изотопов йода в ЩЖ) гипер- или гипотиреоз. У взрослых лабораторных животных, в частности у крыс, тиреоидные дисфункции не имеют ярко выраженной клинической картины. Определение функционального состояния ЩЖ у крыс прижизненно, в условиях моделирования ее гипо- или гиперфункции, по-видимому, возможно на основании измерения концентрации гормонов: тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), тиреоидстимулирующего гормона гипофиза, рилизинг-факторов гипоталамуса.

Наиболее простой способ моделирования гипофункции — хирургическая экстирпация ЩЖ. Однако даже после полного удаления ЩЖ у крыс тиреоидные гормоны из крови полностью не исчезают: через 1 мес после вмешательства уровень T_4 в крови составляет 50—60%, а T_3 — 80—100% от уровня соответствующих контролей [4, 8, 12]. Удаление 2/3 железы вызывает лишь непродолжительное (7—10 дней) и не очень сильное (на 15—40%) снижение концентрации обоих гормонов [6, 7]. Следовательно, с уменьшением повреждения железы реакция со стороны концентрации тиреоидных гормонов в крови также уменьшается. Поэтому можно предположить, что существует такой объем ЩЖ, удаление которого не приведет к статистически значимым изменениям концентрации тиреоидных гормонов в крови.

Обычно операцию тиреоидэктомии производят у молодых животных, так как они ее лучше переносят, чем взрослые. Поэтому одной из целей настоящей работы было адаптировать ме-

тод полной и частичной тиреоидэктомии к взрослым крысам, добившись приемлемого уровня смертности, а также изучить динамику концентрации тиреоидных гормонов (T_4 и T_3) в крови крыс в послеоперационный период после удаления различных объемов ЩЖ.

Материалы и методы

Операцию истинной и ложной тиреоидэктомии проводили под общим наркозом (γ -оксибутират натрия, 1,5 г/кг, внутривенно). Все манипуляции с животными и ЩЖ при ложной операции были такие же, как и при истинной операции, за исключением перевязывания сосудов и удаления железы.

Серия А. Интактных, ложнопериоперированных и тиреоидэктомированных крыс забивали на 2, 7, 14, 21 и 28-е сутки после операции. Сыворотку крови, полученную обычным способом, отбирали в пластмассовые микроконтейнеры и использовали немедленно или хранили до использования при -20°C .

Серия Б. У тиреоидэктомированных и ложнопериоперированных крыс кровь в количестве 0,4—0,5 мл брали прижизненно из надрезанного кончика хвоста 1—2 раза в неделю в пластиковые микропробирки, содержащие 100 ЕД гепарина. Пробирки немедленно центрифугировали 3 мин при 6000 г. Полученную плазму использовали для определения немедленно или хранили при -20°C .

Серия В. У крыс удаляли 100% ЩЖ (1-я группа), 75% (2-я группа), 50% (3-я группа) или 25% ЩЖ (4-я группа). 4-я и 5-я группы были группами адекватного (ложнопериоперированные животные) и интактного контроля. Кровь у этих животных брали 1—2 раза в неделю из надрезанного кончика хвоста.

Концентрацию гормонов в образцах определяли наборами для радиоиммунологического анализа РИА- T_4 -ИПР и РИА- T_3 -ИПР (ХОП ИБОХ НАН Республики Беларусь). Динамика концентрации в экспериментальных группах на рис. 1 выражена в процентах относительно интактного контроля, значение которого принято за 100%.

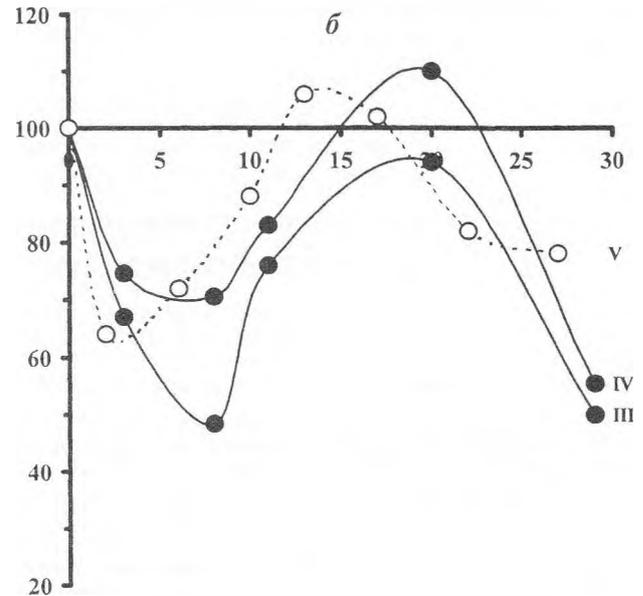
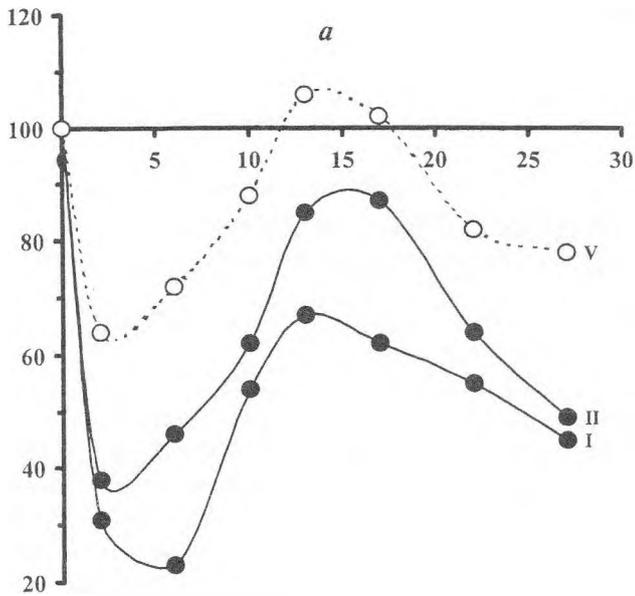


Рис. 1. Динамика концентрации T_4 в крови крысы в послеоперационный период. а — 100% (I) и 75% (II) объема удаления железы, ложная операция (V); б — 50% (III) и 25% (IV) объема удаления железы, ложная операция (V).

Результаты определения концентрации тиреоидных гормонов обрабатывали статистически. Достоверность результатов оценивали с использованием критерия Стьюдента. Разницу между средними арифметическими концентрации тиреоидных гормонов в разных группах считали статистически достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Паращитовидные железы (ПЩЖ), которые у крысы расположены в толще ЩЖ, также удаляют при экстирпации последней. Если ПЩЖ не пересаживать в другое место, то сохранить их не представляется возможным [2]. Следовательно, обычно операция тиреоидэктомии является операцией паратиреоидитиреоидэктомии. Начальные этапы мы проводили так же, как описано в руководстве Я. М. Кабака [2], с учетом некоторых моментов, отраженных в работе [3]. Как отмечено автором последней работы и что имело место в начале наших исследований, при проведении массовых операций часто наблюдается падеж животных. Среди возможных причин гибели во время и после операции следует назвать механическую асфиксию, обильные кровотечения, грубые нарушения минерального (кальциевого) обмена, пневмонии и др.

Хорошее освещение операционного поля, использование лупы, а также очень осторожная работа режущим инструментом практически исключили гибель животных от асфиксии. Несмотря на то что в ходе операции ПЩЖ также удаляли, проявления гипопаратиреоза (судороги) мы наблюдали только у 2 из 40 тиреоидэктомизированных животных. Однако в дальнейшем, чтобы полностью исключить возможные нарушения минерального обмена, крысам в качестве питья давали 0,2% $CaCl_2$.

Как показала практика, "тугая тампонада" [3] останавливает кровь во время операции, но кровотечения могут возобновиться во время выхода из наркоза, особенно при работе со взрослыми животными. Чтобы исключить это осложнение, на сосуды ЩЖ накладывали 4 шелковые лигатуры на *a.thyreoidea cranialis* и *a.thyreoidea caudalis* (рис. 2). Вместе с последней часто перевязывали и лежащую рядом *v.thyreoidea*. Операционную рану тщательно ушивали и обильно припудривали порошком белого стрептоцида (исключает нагноения).

Операции проводили в теплое время года, животных оберегали от сквозняков. Перечисленные меры позволили снизить падеж животных до приемлемого уровня менее 5%.

Концентрации T_3 и T_4 в крови — весьма лабильный показатель. У интактных животных колебания их концентрации (отношения максимальных значений к минимальным) достигают 2 раза и более [9, 10]. Следовательно, при изучении каких-либо воздействий на концентрацию тиреоидных гормонов требуется одновременный адекватный контроль.

Сравнение динамики концентрации гормонов у ложнооперированных и интактных животных (серия А) показало, что статистически значимые изменения концентрации T_4 после ложной операции наблюдались на 2-е и 28-е сутки. По-видимому, изменения, особенно в ранние сроки, могут быть обусловлены либо последствием наркоза, либо послеоперационным состоянием животных. Поскольку использованный в качестве наркоза γ -оксибутират натрия не вызывает достоверных изменений в концентрации тиреоидных гормонов (см. таблицу), более вероятным является второе предположение. С учетом высказанных

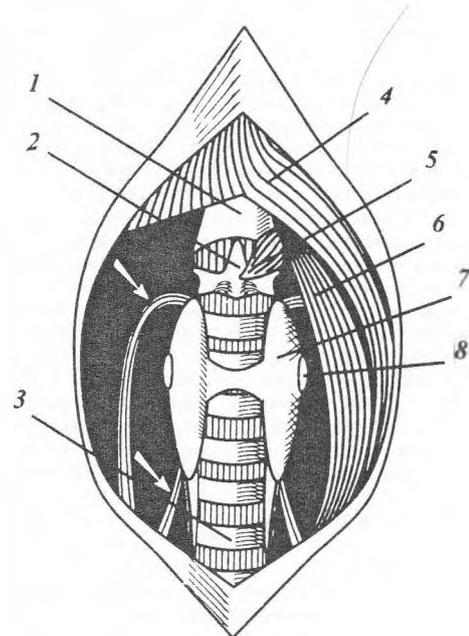


Рис. 2. Схематическое изображение операционного поля при проведении тиреоидэктомии: 1 — щитовидный хрящ; 2 — перстневидный хрящ; 3 — хрящевые полукольца трахеи; 4 — грудинно-подъязычная мышца; 5 — перстневидно-щитовидная мышца; 6 — грудинно-щитовидная мышца; 7 — щитовидная железа; 8 — паращитовидная железа. Стрелками показаны места наложения лигатур. Мышцы на правой стороне удалены.

Концентрация T_3 и T_4 (в нмоль/л) в крови крыс через 2 и 6 сут после применения γ -оксибутирата натрия (1,5 г/кг) без оперативного вмешательства

Время после применения γ -оксибутирата натрия	T_3		T_4	
	контроль	опыт	контроль	опыт
2	0,67 ± 0,01	0,60 ± 0,05	37,8 ± 4,0	30,7 ± 1,7
6	0,63 ± 0,06	0,50 ± 0,07	35,3 ± 6,5	26,7 ± 3,6

замечаний для целей сравнения мы в дальнейшем использовали группу ложнопериоперированных животных.

Тиреоидэктомия вызывает закономерные изменения концентрации тиреоидных гормонов в крови. Уже на 2-е сутки после тиреоидэктомии уровень T_4 снижается примерно на 40% по сравнению с таковым у ложнопериоперированных животных. В этот срок разница концентрации T_4 в крови ложнопериоперированных и тиреоидэктомированных животных еще статистически недостоверна. Однако гипотироксинемия продолжает прогрессировать, и на 7-е сутки уровень T_4 в крови тиреоидэктомированных животных более чем в 3 раза ниже, чем у ложнопериоперированных. К 28-м суткам разница уменьшается и вновь становится статистически недостоверной.

Меньшая разница концентрации T_4 у ложнопериоперированных и тиреоидэктомированных животных на 28-е сутки может свидетельствовать либо о восстановлении тиреоидной функции в этой экспериментальной группе либо о том, что у них сохранилось большое количество тироцитов. Чтобы проверить, какое из этих предположений более вероятно, была выполнена серия Б и у ложнопериоперированных, и у тиреоидэктомированных животных кровь брали прижизненно. Полученные результаты сходны с таковыми в серии А и свидетельствуют в пользу восстановления тиреоидной функции [8], подтверждаемого также данными морфологических исследований [1, 5].

Полное или частичное удаление ЩЖ (серия В) приводит к сходной динамике концентрации T_4 (см. рис. 1, а, б). Во всех группах наблюдается снижение уровня гормона в 1-ю неделю после операции, некоторое повышение к концу 2-й недели и повторное снижение в дальнейшем. При этом уменьшение концентрации T_4 в крови ложнопериоперированных животных в 1-ю декаду после операции, по-видимому, является реакцией организма на травму. На рис. 1 видно, что удаление 25% объема органа практически не усиливает гипотироксинемической реакции на операционную травму. Это усиление имеет место при удалении 50—100% объема железы и обычно пропорционально величине удаленного фрагмента.

Изменения концентрации T_3 имеют сходный, но менее выраженный характер. Заметное снижение содержания гормона (на 40—60% в зависимости от объема резекции) наблюдается только в начальный период, тогда как уже через 1 нед и в последующем разница становится статистически недостоверной, а во 2, 3, 4-й группах можно говорить о полной нормализации. Через 1 мес и в 1-й группе значения не отличаются от контрольных.

Известно, что T_3 попадает в кровь не только из железы, но и из других тканей (печень, почки, селезенка и др.), где при дейодировании T_4 образуется по данным разных авторов [11, 15], от 20 до 80% циркулирующего T_3 . Это объясняет различия послеоперационной динамики концентрации T_3 и T_4 и дает основание утверждать, что динамика концентрации T_4 в большей мере, чем T_3 , способна характеризовать состояние или степень поражения ЩЖ.

Как мы уже отмечали, с уменьшением величины удаленного фрагмента ЩЖ уменьшается типичная реакция концентрации T_4 (выраженность и продолжительность гипотироксинемии) [4, 6—8]. Надо полагать, что существует такой объем железы, удаление которого уже не скажется заметным образом на концентрации T_4 в крови. Из наших данных следует, что этот объем составляет менее 50% величины интактной железы, так как в этом

случае достоверных различий концентрации T_4 в крови оперированных и ложнопериоперированных животных не наблюдали (см. рис. 1, б).

Следовательно, аккуратное удаление всей видимой ЩЖ у крыс сопровождается довольно глубокой и продолжительной (21 сут) гипотироксинемией. К 28-м суткам разница в концентрации T_4 у тиреоидэктомированных и ложнопериоперированных животных уменьшается, а концентрация T_4 уже не различается. Возможно, восстановление уровня T_3 происходит за счет активации дейодирования T_4 в тканях организма с последующим выходом T_3 в кровь. Тенденция к нормализации уровня T_4 свидетельствует в пользу того, что активируется пролиферация тироцитов, которые могли сохраниться на культиках сосудов ЩЖ, либо их экстримодальных популяций. По-видимому, во избежание путаницы, следует уточнить терминологию, относящуюся к оценке радикальности операции тиреоидэктомии, по крайней мере в эксперименте. На основании динамики тиреоидных гормонов тотальной тиреоидэктомией следует называть полное удаление видимой части ЩЖ с последующим применением мощных химических тиреостатиков [12] или радиоактивных изотопов йода [13, 14], что позволяет добиться атиреоза. Полное удаление видимой части ЩЖ без применения тиреостатиков следует называть субтотальной тиреоидэктомией, а удаление любой части железы — частичной тиреоидэктомией.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования подтверждают мнение о том, что ЩЖ обладает значительной устойчивостью к воздействию поражающих факторов, в частности к механическому повреждению, и значительным потенциалом восстановления тиреоидной функции [1, 8, 5]. В связи с этим о поражении ЩЖ на основании изменений концентрации тиреоидных гормонов в крови можно говорить лишь в том случае, когда наблюдается их типичная динамика: вначале снижение, а затем частичная или полная нормализация.

При этом следует иметь в виду, что таковая наблюдается при подавлении не менее 25-50% структурно-функционального потенциала железы. Это имеет место при хирургическом удалении такого объема органа или при введении около 1 МБк ^{131}I [8, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алевшин Б. В., Бриндак О. И., Мамина В. В. // Пробл. эндокринологии. — 1987. — № 6. — С. 67—72.
2. Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии. — М., 1968.
3. Корзтяну А. Н. // Пробл. эндокринологии. — 1987. — № 1. — С. 51—53.
4. Косовский М. И., Каткова С. П., Мирхамедов М. М., Рахимджанов Р. Т. // Там же. — 1989. — № 3. — С. 50—54.
5. Павлов А. В., Александров Ю. К., Добордженидзе Т. Р., Мирот Т. Л. // Там же. — 1997. — № 1. — С. 34—36.
6. Яциков С. Н., Глумова В. А. // Бюл. экспер. биол. — 1989. — Т. 107, № 3. — С. 353—356.
7. Яциков С. Н., Глумова В. А., Трусов В. В. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — № 1. — С. 83—86.
8. Шкуматов Л. М., Крылова И. И., Маркова А. Г., Багель И. М. // Радиационная биология. Радиационная экология. — 1994. — № 3. — С. 386—390.
9. Шкуматов Л. М., Крылова И. И., Маркова А. Г., Багель И. М. // Вопр. мед. химии. — 1996. — № 2. — С. 111—114.
10. Шкуматов Л. М., Крылова И. И. // Радиационная биология. Радиационная экология. — 1999. — № 6. — С. 650—654.
11. Chanoine J. P., Braverman L. E., Farwell A. P. et al. // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 2709—2713.
12. Dubaniewicz A., Kaciuba-Uscilko H., Nazar K., Budohoski L. // Biochem. J. — 1989. — Vol. 263. — P. 243—247.
13. Escobar-Morreale H. F., Obregon M. J., Hernandez A. et al. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 2559—2568.
14. Robert M. Q., Herrera E. // Am. J. Physiol. — 1988. — Vol. 255. — P. E280—E286.
15. Silva J. E., Matthews P. // Endocrinology. — 1984. — Vol. 114. — P. 2394—2405.

Поступила 16.02.01

◆ ОБЗОРЫ

© F. M. ASHCROFT, F. REIMANN, 2001

УДК 615.252.349.03:616.349-008.64].015.4

F. M. Ashcroft, F. Reimann

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ НА K_{ATP} -КАНАЛЫ¹

University Laboratory of Physiology, Oxford, United Kingdom

Производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина у больных сахарным диабетом типа 2, ингибируя (закрывая) АТФ-зависимые калиевые каналы (K_{ATP} -каналы) бета-клеток островков поджелудочной железы. Эффект производных сульфонилмочевины обусловлен их связыванием с регуляторной субъединицей (SUR) K_{ATP} -канала. Эти каналы были обнаружены и в других тканях организма: все они имеют общую каналообразующую субъединицу, но нередко различаются по строению регуляторной субъединицы SUR (например, SUR1 в бета-клетках, SUR2A в миоцитах, SUR2B в гладкомышечных клетках). Чувствительность K_{ATP} -каналов трех типов к производным сульфонилмочевины различна: гликлазид и толбутамид подавляют активность K_{ATP} -каналов бета-клеток, но не миоцитов или гладкомышечных клеток. Вместе с тем глибенкламид одинаково эффективно блокирует все 3 типа K_{ATP} -каналов. В этой статье отражены современные представления о молекулярных механизмах действия производных сульфонилмочевины на активность K_{ATP} -каналов в бета-клетках поджелудочной железы, а также клетках других тканей организма. Авторы подробно обсуждают, какое значение могут иметь полученные данные при лечении больных сахарным диабетом производными сульфонилмочевины.

 K_{ATP} -каналы и секреция инсулина

Сульфонилмочевина и ее производные, открытые Marcel Janbon в 1942 г., вот уже более 50 лет используются как средства, стимулирующие секрецию инсулина у больных сахарным диабетом типа 2. Вместе с тем только в 1985 г., исследователям уда-

лось выявить клеточные структуры, с которыми взаимодействуют эти соединения, и совсем недавно были раскрыты молекулярные механизмы действия производных сульфонилмочевины. В настоящее время синтезирован ряд различающихся по силе и времени действия производных сульфонилмочевины, которые являются активным началом некоторых гипогликемизирующих средств, широко применяемых в повседневной медицинской практике. Эти препараты стимулируют секрецию инсулина, действуя по одному механизму: сульфонилмочевина связывается с особым белком, который образует в плазматических мембранах бета-клеток поджелудочной железы так называемые АТФ-зависимые калиевые каналы (или K_{ATP} -каналы) [1, 2]. K_{ATP} -каналы обеспечивают перенос ионов калия через мембрану бета-клеток и играют важную роль в регуляции секреции инсулина не только под действием производных сульфонилмочевины, но и при изменении концентрации глюкозы плазмы [2, 3]. Рис. 1 отражает современные представления о механизмах стимуляции секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы [2, 3]. Известно, что секреция инсулина усиливается при повышении концентрации внутриклеточного Ca^{2+} . Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} обусловлено активацией потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, также расположенных на плазматической мембране бета-клеток. Состояние этих каналов (открыты, закрыты) определяется величиной трансмембранного потенциала, зависящего в свою очередь от активности K_{ATP} -каналов. Так, в нестимулированных бета-клетках K_{ATP} -каналы открыты, что приводит к образованию отрицательного трансмембранного потенциала (около -70 мВ), при котором потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы остаются неактивными (закрыты). При повышении концентрации глюкозы в плазме она усиленно поглощается бета-клетками поджелудочной железы, в клетках активируются некоторые метаболические реакции, продукты которых блокируют (закрывают) K_{ATP} -каналы. Закрытие K_{ATP} -каналов приводит к деполяризации мембраны (уменьшению отрицательного трансмембранного потенциала), открытию потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, входу ионов Ca^{2+} в клетки, повышению их концентрации в цитоплазме и как следствие усилению секреции инсулина.

В настоящее время механизмы регуляции активности K_{ATP} -каналов продуктами метаболизма глюкозы изучены недостаточно. Полагают, что важную роль в этом процессе могут играть внутриклеточные нуклеотиды АТФ и MgАДФ, соответственно ингибирующие и активирующие K_{ATP} -каналы [4, 5]. Согласно этой гипотезе, замедление метаболизма глюкозы сопровождается снижением концентрации внутриклеточного АТФ, накоплением MgАТФ и активацией K_{ATP} -каналов. С другой стороны, усиление метаболизма глюкозы приводит к накоплению внутриклеточного АТФ, снижению концентрации MgАТФ и закрытию ионных каналов. Существует ряд данных, подтверждающих

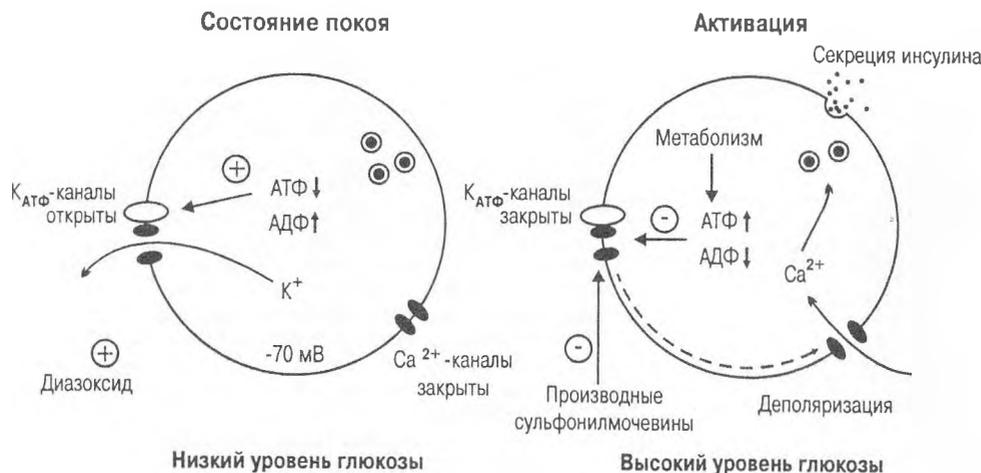


Рис. 1. Механизмы стимуляции секреции инсулина бета-клетками поджелудочных островков. Описание в тексте.

Перепечатано из [2]: Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion: their role in health and disease. Diabetologia. 1999; 42:903-919. Copyright © 1999, Springer Verlag.

¹Работа выполнена при поддержке фонда the Wellcome Trust и Британской диабетической ассоциации. Исследования препарата гликлазид проводили при финансовой поддержке Фармацевтической Группы Сервье.

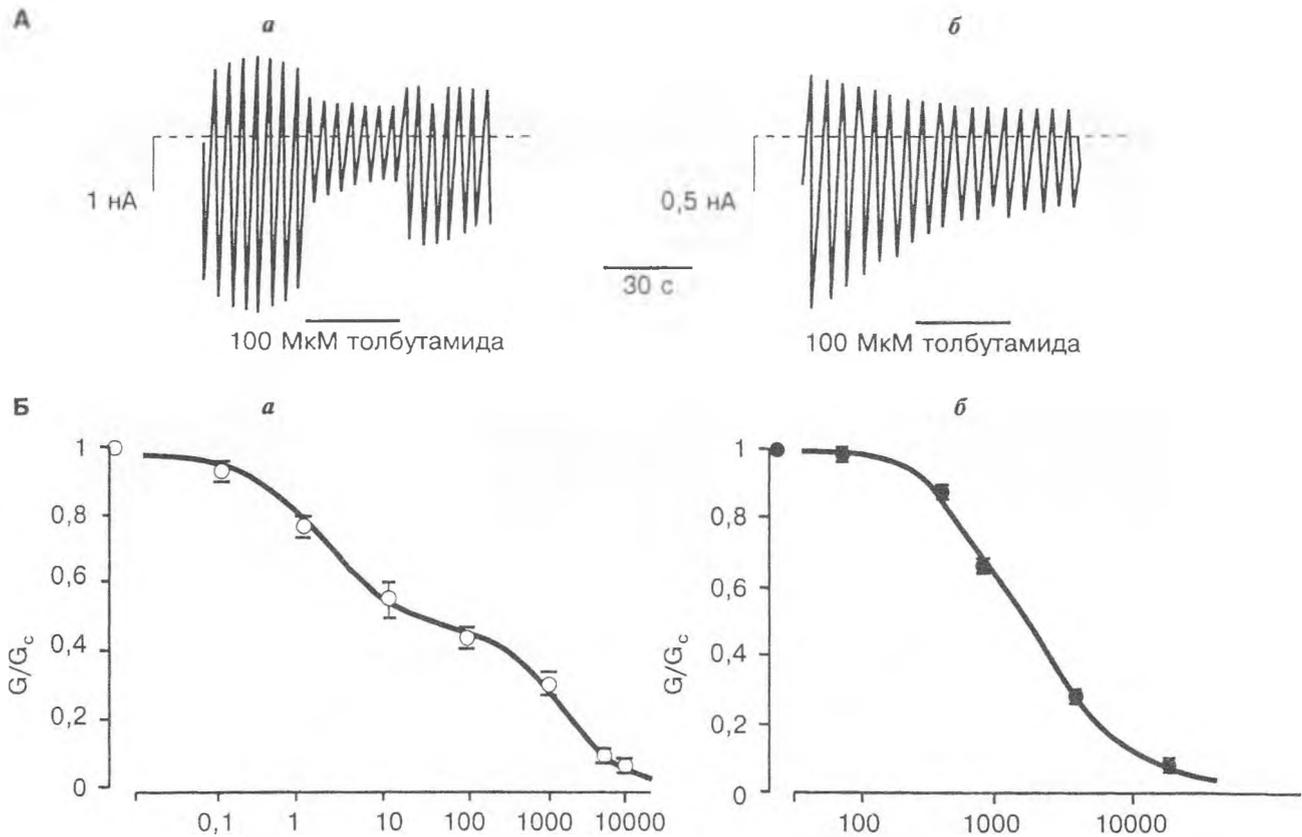


Рис. 2. K_{ATP} -каналы бета-клеток имеют 2 участка связывания толбутамида: высокоаффинный участок находится на субъединице SUR1, низкоаффинный — на субъединице Kir6.2. А — влияние толбутамида (0,1 мкМ) на активность K_{ATP} -каналов бета-клеток (Kir6.2/SUR1; а) и укороченной субъединицы Kir6.2ΔC36 (мутантная форма Kir6.2), которая формирует калиевый канал в отсутствие SUR1 (б); Б — изменение общего тока, проходящего через Kir6.2/SUR1 (а) и Kir6.2ΔC36 (б) каналы в зависимости от дозы толбутамида. На рис. 2,Б: по осям ординат — отношение проводимости каналов в присутствии (G) и в отсутствие (G_c) толбутамида; по осям абсцисс — доза толбутамида (в мкМ). В ооциты *Xenopus* вводили мРНК, кодирующие белки Kir6.2 и SUR1 или Kir6.2ΔC36; величину тока, проходящего через инвертированные участки мембраны при изменении потенциала в пределах от -110 до 100 мВ, оценивали методом пэтч-клампа.

Перепечатано из [16]. Gribble FM, Tucker SJ, Ashcroft FM. The interaction of nucleotides with tolbutamide block of K_{ATP} currents: a reinterpretation. *J Physiol.* 1997; 504: 35–45. Copyright © 1997, Cambridge University Press.

центральную роль K_{ATP} -каналов в усилении секреции инсулина под действием глюкозы плазмы. Так, при генетических мутациях, приводящих к нарушению функциональных свойств K_{ATP} -канала, секреция инсулина становится нерегулируемой, и в крови резко снижается уровень глюкозы (такое состояние характерно для детской врожденной гипогликемии) [6, 7]. Напротив, при нарушениях метаболизма глюкозы K_{ATP} -каналы нередко остаются открытыми, что ведет к подавлению секреции инсулина (например, при юношеском сахарном диабете типа 2) [8]. Известно 2 класса лекарственных средств, взаимодействующих с K_{ATP} -каналами [9]. Наибольшее клиническое значение имеют производные сульфонилмочевины, которые, связываясь с определенными участками белковой молекулы, закрывают K_{ATP} -каналы, запуская тем самым каскад реакций, ведущих к усилению секреции инсулина [1, 10]. Для подавления секреции инсулина можно использовать препараты, активирующие K_{ATP} -каналы. Входящие в их состав соединения открывают K_{ATP} -каналы, что способствует сохранению отрицательного трансмембранного потенциала и снижению секреции инсулина даже в присутствии высоких концентраций глюкозы [11]. К наиболее эффективным препаратам, активирующим K_{ATP} -каналы бета-клеток, относят diazoxid, который иногда используют в лечении больных с гиперинсулинизмом и детской врожденной гипогликемией.

По данным молекулярных исследований, K_{ATP} -каналы бета-клеток образованы двумя белковыми субъединицами, организованными в октамерный комплекс (4:4) [12–14]. Одна из субъединиц (Kir6.2) формирует в клеточной мембране пору для селективного переноса ионов калия; с ней связывается АТФ при закрытии канала [15]. Другая белковая субъединица выполняет

регуляторные функции, иногда ее называют рецептором сульфонилмочевины (SUR1), так как на ней имеются участки связывания препаратов этой группы [10]. Субъединица SUR1 регулирует активность Kir6.2 (открытие, закрытие K_{ATP} -канала), взаимодействуя либо с производными сульфонилмочевины, либо с MgATФ или препаратами, активирующими трансмембранный перенос ионов калия [2]. Неизменная субъединица Kir6.2 встраивается в плазматическую мембрану и образует канал для ионов калия только в присутствии регуляторной субъединицы SUR1. Однако существует мутантная форма Kir6.2ΔC (короче нативной субъединицы на 26–36 аминокислотных остатков), которая формирует нормально функционирующий K_{ATP} -канал независимо от SUR1 [15]. Мутантную форму Kir6.2ΔC используют для изучения особенностей действия разных лекарственных препаратов на активность каналобразующей субъединицы K_{ATP} -канала.

Производные сульфонилмочевины ингибируют K_{ATP} -каналы бета-клеток поджелудочной железы

Механизм действия производных сульфонилмочевины изучали в экспериментах на ооцитах *Xenopus*, экспрессирующих клонированные белки K_{ATP} -канала [6–18]. Размеры ооцитов *Xenopus* достаточны для того, чтобы методом микроинъекции ввести в них мРНК, кодирующие субъединицы Kir6.2 и SUR1. Через 1–2 дня в ооцитах синтезируются соответствующие белковые молекулы, которые встраиваются в плазматическую мембрану и формируют K_{ATP} -каналы. Большинство из них закрыты, так как в цитоплазме интактных ооцитов высока концентрация АТФ, однако эти каналы можно активировать, подавив некото-

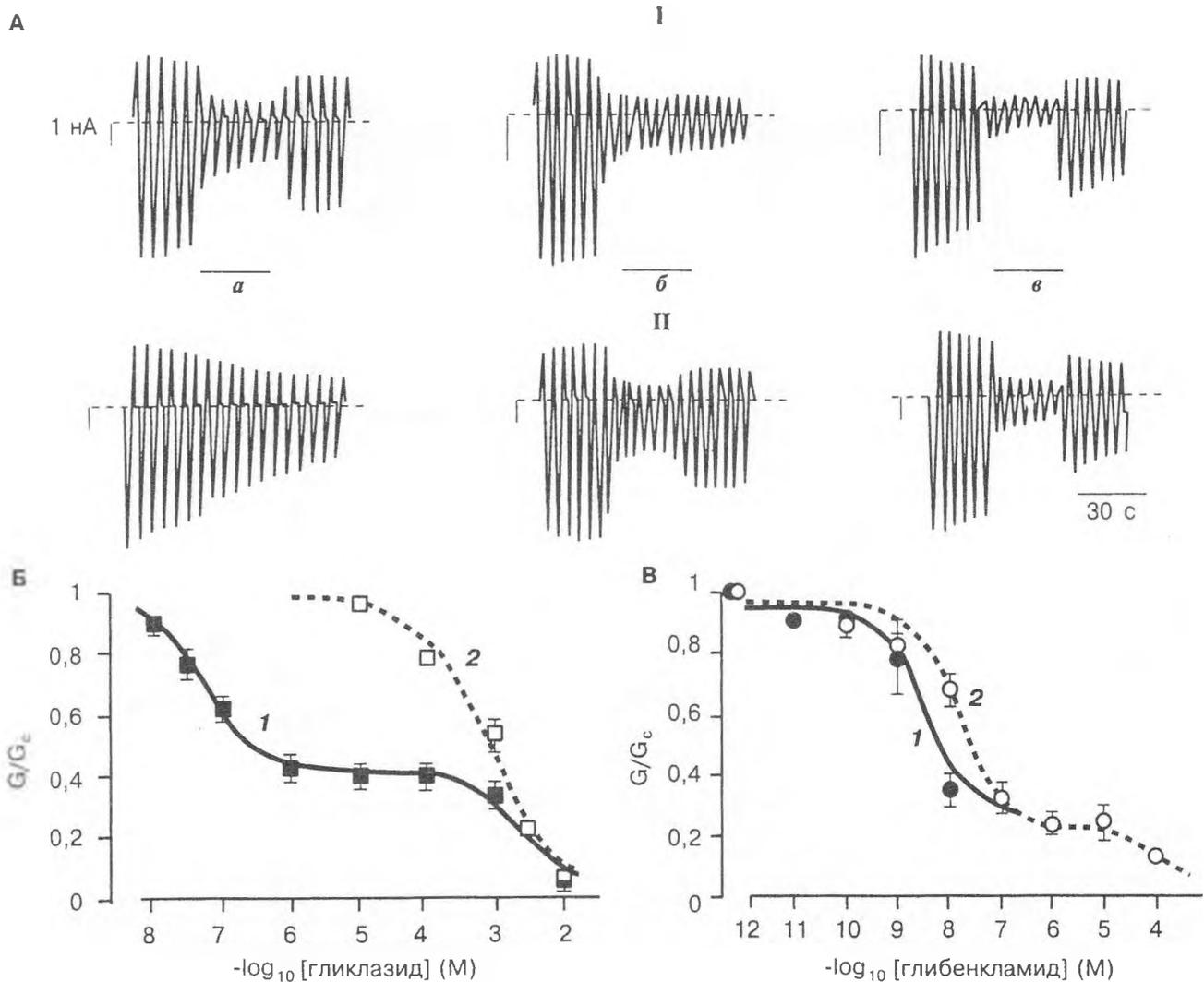


Рис. 3. Гликлазид в низких концентрациях блокирует активность K_{ATP} -каналов бета-клеток поджелудочной железы (Kir6.2/SUR1), но не миоцитов (Kir6.2/SUR2A), тогда как глибенкламид ингибирует калиевые каналы обоих типов. А — влияние 10 мкМ гликлазида (а), 100 нМ глибенкламида (б) и 10 мкМ меглитинида (в) на активность клонированных K_{ATP} -каналов бета-клеток (Kir6.2/SUR1; I) и миоцитов (Kir6.2/SUR2A; II); Б, В — изменение общего тока, проходящего через каналы Kir6.2/SUR1 (1) и Kir6.2/SUR2A (2), в зависимости от дозы гликлазида (Б) и глибенкламида (В). На рис. 3 представлено отношение проводимости каналов в присутствии (G) и в отсутствие (G_c) производных сульфонилмочевины. В ооциты *Xenopus* вводили мРНК, кодирующие белки Kir6.2 и SUR1 или SUR2A; величину тока, проходящего через инвертированные участки мембраны при изменении потенциала в пределах от -110 до 100 мВ, оценивали методом пэтч-клампа.

Перепечатано из [17] (рис. 3 А, В): Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM. Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and β -cell K_{ATP} channels. *Diabetes*. 1998; 47:1412-1418. Copyright © 1998, American Diabetes Association, Inc; а также из [18] (рис. 3 А, В): Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of β -cell and extrapancreatic K_{ATP} channels to gliclazide. *Diabetologia* 1999; 42:845-848. Copyright © 1999, Springer Verlag.

рые метаболические реакции в клетках или поместив участок плазматической мембраны в цитозольный раствор, не содержащий нуклеотидов. Разработан специальный метод (известный как метод пэтч-клампа), позволяющий изучать суммарную активность нескольких сотен ионных каналов, расположенных на небольшом участке плазматической мембраны. Принцип этого метода заключается в следующем: с помощью особого устройства отделяют участок плазматической мембраны от клетки, при этом внешний слой мембраны крепится к регистрирующему электроду, а внутренний помещают в электролитный раствор. Все производные сульфонилмочевины жирорастворимы, хорошо проникают через клеточные мембраны и действуют одинаково эффективно, если их поместить в раствор, контактирующий с внешним или внутренним слоем плазматической мембраны. Так, добавление толбутамида в раствор, контактирующий с внутренним слоем мембраны, приводило к быстрому и обратимому уменьшению электрического тока, проходящего через Kir6.2/SUR1-каналы (рис. 2, А).

В дальнейшем выяснилось, что K_{ATP} -каналы имеют 2 участка связывания производных сульфонилмочевины: низкоаффинный участок находится на субъединице Kir6.2, высокоаффинный — на субъединице SUR1 [16]. Это предположение было основано на данных, согласно которым связь между концентрацией толбутамида и ингибированием тока через Kir6.2/SUR1-каналы наиболее точно описывается кинетическими уравнениями для двух независимых участков связывания. Анализ результатов кинетических исследований показал, что ИК₅₀ (концентрация препарата, ингибирующая прохождение тока на 50%) для высокоаффинного и низкоаффинного участков составляет 2 мкМ и 2 мМ соответственно (рис. 2, Б). Для того, чтобы выяснить локализацию высоко- и низкоаффинных участков, был изучен эффект толбутамида на активность мутантной субъединицы Kir6.2ΔC (которая способна формировать K_{ATP} -канал в отсутствие SUR1) [16]. На рис. 2, Б показано, что концентрация толбутамида, ингибирующая активность Kir6.2ΔC на 50%, близка к величине ИК₅₀ для низкоаффинного участка комплекса

Kir6.2/SUR1. Таким образом, очевидно, что низко- и высокоаффинные участки связывания сульфонилмочевины расположены на субъединицах Kir6.2 и SUR1 соответственно. При взаимодействии толбутамида с высокоаффинными местами связывания общий ток через изолированный участок мембраны снижается примерно на 60% (см. рис. 2). Вместе с тем в интактных ооцитах этот препарат полностью блокирует K_{ATP} -каналы, что обусловлено наличием в цитозоле клеток MgАДФ, который усиливает способность сульфонилмочевины ингибировать активность Kir6.2/SUR1-каналов [16, 19].

Аналогичные данные были получены при изучении эффектов других препаратов: глибенкламида и производного бензойной кислоты — меглитинида [17]. Как и толбутамид, эти лекарственные препараты взаимодействуют с высоко- и низкоаффинными участками связывания на субъединицах SUR1 и Kir6.2. Однако они являются более сильными ингибиторами, чем толбутамид: ИК₅₀ глибенкламида, меглитинида и толбутамида для высокоаффинных участков связывания составляет 4 нМ, 0,3 мкМ и 2 мкМ соответственно [17]. Кроме того, эти препараты связываются с низкоаффинными участками на субъединице Kir6.2, что, впрочем, не имеет какого-либо клинического значения, так как в крови больных сахарным диабетом никогда не наблюдаются столь высокой концентрации лекарственных препаратов [20, 21]. Терапевтический эффект производных сульфонилмочевины обусловлен исключительно их связыванием с высокоаффинными участками на субъединице SUR1.

Тканеспецифичные эффекты производных сульфонилмочевины

K_{ATP} -каналы были обнаружены не только в бета-клетках поджелудочной железы, но и в клетках многих других тканей, в том числе в сердце, гладких и скелетных мышцах, некоторых нейронах головного мозга [2, 22-26]. Хотя роль K_{ATP} -каналов в этих тканях изучена плохо, полагают, что они необходимы для согласования процессов внутриклеточного метаболизма и возбуждения плазматической мембраны, а также для проведения эффектов некоторых гормонов и биологически активных веществ. K_{ATP} -каналы миоцитов, как правило, закрыты и открываются только при явных нарушениях метаболизма (например, во время ишемии), что немедленно приводит к укорочению потенциала действия [22]. АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток участвуют в регуляции сосудистого тонуса и, следовательно, артериального давления [23]. В скелетных мышцах K_{ATP} -каналы обеспечивают вход в клетку большого количества ионов калия во время интенсивной физической нагрузки, что является физиологической основой мышечной усталости [24]. Какую роль выполняют K_{ATP} -каналы в нейронах головного мозга, пока неясно, возможно, они участвуют в компенсаторных реакциях, развивающихся при ишемии головного мозга и недостаточном поступлении глюкозы [25, 26].

K_{ATP} -каналы из клеток разных типов имеют общую субъединицу Kir6.2, но нередко различаются по строению регуляторной субъединицы SUR [2]. Например, K_{ATP} -каналы бета-клеток поджелудочной железы образованы субъединицами Kir6.2 и SUR1, миоцитов — Kir6.2 и SUR2A, гладкомышечных клеток — Kir6.2 и SUR2B. В клетках головного мозга выявлены комплексы двух типов Kir6.2/SUR1 и Kir6.2/SUR2B.

Существуют данные о том, что K_{ATP} -каналы указанных типов имеют разную чувствительность к производным сульфонилмочевины. Например, гликлазид (рис. 3, А) и толбутамид в низких концентрациях блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы бета-клеток поджелудочной железы (Kir6.2/SUR1), но не миоцитов (Kir6.2/SUR2A). По-видимому, регуляторная SUR2A не имеет высокоаффинных участков связывания производных сульфонилмочевины [17, 18, 27]. На рис. 3, Б показано ингибирование активности клонированных K_{ATP} -каналов бета-клеток и миоцитов разными дозами гликлазида. Как низкие, так и высокие концентрации гликлазида уменьшают величину тока через каналы Kir6.2/SUR1. В отличие от этого активность каналов Kir6.2/SUR2A ингибировали только высокие дозы препарата, что свидетельствует о наличии в этом комплексе одного низкоаффинного участка связывания сульфонилмочевины. Более того, ИК₅₀ для низкоаффинных участков связывания в этих типах каналов (Kir6.2/SUR1 и Kir6.2/SUR2A) не отличалась от величины ИК₅₀, полученной для мутантного белка Kir6.2ΔC 36, формирующего канал в отсутствие регуляторной субъединицы SUR (2,7 мМ) [18]. Суммируя эти данные, можно сделать заключение о том, что если низкоаффинные участки связывания сульфонилмочевины расположены на субъединице Kir6.2, то высокоаффинные — только на субъединице SUR1, но не SUR2A.

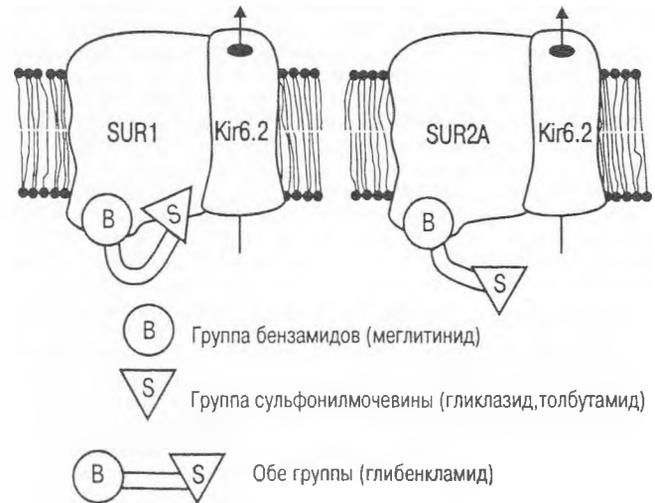


Рис. 4. Предполагаемый механизм связывания производных сульфонилмочевины с K_{ATP} -каналами бета-клеток и миоцитов. K_{ATP} -каналы бета-клеток содержат регуляторную субъединицу SUR1, на которой расположено 2 высокоаффинных участка связывания — для производных сульфонилмочевины (например, толбутамида, гликлазида) и бензамидов (меглитинид). Регуляторная субъединица K_{ATP} -каналов миоцитов (SUR2A) имеет только 1 высокоаффинный участок связывания бензамидов. Молекула глибенкламида содержит как бензамидную группу, так и остатки сульфонилмочевины, и поэтому способна взаимодействовать с двумя высокоаффинными участками связывания на субъединице SUR1, но только с одним участком на субъединице SUR2A. Как следствие, после блокирования K_{ATP} -каналов глибенкламидом общий ток через каналы Kir6.2/SUR1 восстанавливается медленнее, чем через SUR2A.

Перепечатано из [2]: Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion: their role in health and disease. Diabetologia. 1999; 42:903-919. Copyright © 1999, Springer Verlag.

Гликлазид обладает большим сродством к SUR1, чем толбутамид (ИК₅₀ — 50 нМ и 2 мкМ соответственно). Единственное структурное различие между этими препаратами заключается в том, что молекула гликлазида имеет азабициклооктильную группу, которая, по-видимому, и обеспечивает высокоаффинное связывание гликлазида с регуляторной субъединицей SUR1. Блокирование K_{ATP} -каналов, вызванное толбутамидом и гликлазидом, легко обратимо.

Меглитинид является производным не сульфонилмочевины, а бензойной кислоты, однако по химическому строению этот препарат во многом близок к глибенкламиду (за исключением остатков сульфонилмочевины). На фоне введения меглитинида наблюдаются обратимое "высокоаффинное" ингибирование активности K_{ATP} -каналов двух типов — Kir6.2/SUR1 и Kir6.2/SUR2A (см. рис. 3) [17]. Полученные в этих исследованиях характеристики ингибирования были практически одинаковы: ИК₅₀ для Kir6.2/SUR1 и Kir6.2/SUR2A составляют 0,3 и 0,5 мкМ соответственно. Следовательно, регуляторные субъединицы SUR1 и SUR2A могут иметь отдельные высокоаффинные участки связывания для бензамидов.

Показано, что низкие концентрации глибенкламида блокируют активность K_{ATP} -каналов в бета-клетках поджелудочной железы (Kir6.2/SUR1) и миоцитах (Kir6.2/SUR2A) (ИК₅₀ составляет 4 и 27 нМ соответственно; рис. 3, В) [17]. Аналогичные результаты были получены при использовании другого гипогликемизирующего препарата — глимепирида (Song, Ashcroft, In press). Молекулы глибенкламида и глимепирида содержат как бензамидную группу, так и остатки сульфонилмочевины, поэтому данные препараты могут взаимодействовать с толбутамидными и бензамидными связывающими местами на субъединице SUR1 или только с бензамидными связывающими местами на субъединице SUR2A (рис. 4). Более того, предлагаемая нами гипотеза объясняет, почему ингибирование каналов Kir6.2/SUR1 глибенкламидом (и глимепиридом) малообратимо (нет явных изменений активности за время электрофизиологического экс-

перимента), тогда как общий электрический ток через каналы Kir6.2/SUR2A восстанавливается довольно быстро. Ясно, что ингибирующий эффект сохраняется до тех пор, пока полностью не диссоциирует комплекс препарат—SUR, однако, если глибенкламид взаимодействует с двумя высокоаффинными участками связывания на субъединице SUR1, такой комплекс будет диссоциировать крайне медленно. С другой стороны, комплекс препарата с субъединицей SUR2A (имеющей только 1 высокоаффинный участок связывания) диссоциирует гораздо быстрее, и, следовательно, быстрее восстанавливается активность K_{ATP} -каналов. Ранее уже отмечалось, что в интактных клетках, имеющих каналы Kir6.2/SUR1, ингибирующий эффект производных сульфонилмочевины усиливается в присутствии MgADP. Вместе с тем показано, что MgADP, напротив, препятствует блокированию Kir6.2/SUR2A глибенкламидом, действие которого на K_{ATP} -каналы миоцитов во много раз менее выражено, чем на K_{ATP} -каналы изолированных участков плазматической мембраны [27]. Эти данные имеют большое значение для практики, поскольку они указывают на то, что в физиологических условиях производные сульфонилмочевины, эффективно блокируя K_{ATP} -каналы бета-клеток островков поджелудочной железы, мало влияют на функциональное состояние Kir6.2/SUR2A-каналов миоцитов. Более того, производные сульфонилмочевины способны воздействовать на такие каналы только в том случае, если они уже открыты (действительно, нельзя заблокировать закрытые каналы), но в физиологических условиях K_{ATP} -каналы большинства клеток (отличных от бета-клеток) находятся в неактивном состоянии.

Клиническое применение

K_{ATP} -каналы обнаружены не только в бета-клетках поджелудочной железы, но и в других тканях организма, и очевидно, что препараты, взаимодействующие с каналами разных типов, могут вызывать большее количество побочных реакций. В связи с этим особую практическую значимость приобретает вопрос о терапевтической эффективности производных сульфонилмочевины с разной (толбутамид, гликлазид) или одинаковой (глибенкламид) специфичностью к K_{ATP} -каналам бета-клеток, миоцитов и гладкомышечных клеток.

По-видимому, наибольшее клиническое значение могут иметь побочные реакции, развивающиеся на фоне приема производных сульфонилмочевины со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако в физиологических условиях большинство K_{ATP} -каналов в миоцитах закрыто, и их активацию наблюдают только при определенных нарушениях метаболизма миокарда, например во время эпизода ишемии миокарда [22]. Таким образом, маловероятно, что прием глибенкламида будет сопровождаться неблагоприятными эффектами у больных, не имеющих ИБС или других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Хорошо известно, что внутриклеточный MgADP ослабляет ингибирующее действие препаратов сульфонилмочевины на калиевые каналы [17, 27], поэтому даже в терапевтических концентрациях препараты этого ряда не способны полностью блокировать K_{ATP} -каналы, которые активируются в миоцитах во время эпизода ишемии миокарда. Так, согласно результатам проспективного клинического исследования UKPDS (the UK Prospective Diabetes Study), смертность и частота осложнений сахарного диабета у больных, получавших инсулин, глибенкламид или хлорпропамид, были одинаковы [28]. Следует отметить, что в задачи исследования UKPDS не входила оценка побочного действия сульфониламидов на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, при окончательном анализе в группу глибенкламида включали больных, принимавших этот препарат только в начале исследования, а в дальнейшем получавших курс инсулинотерапии. В настоящее время неясно, как связаны терапия производными сульфонилмочевины и смертность у больных с сочетанием сахарного диабета типа 2 и ИБС [29]. Вместе с тем при планировании дополнительных клинических исследований следует учитывать тот факт, что только некоторые из производных сульфонилмочевины обладают высокоаффинным средством к K_{ATP} -каналам миоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ashcroft FM, Ashcroft SJH. The sulphonylurea receptor. *Biochim Biophys Acta*. 1992; 1175:45—59.
- Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia*. 1999; 42:903—919.
- Ashcroft FM, Rosman P. Electrophysiology of the pancreatic b-cell. *Prog Biophys Molec Biol*. 1989; 54:87—143.
- Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K^+ channels in pancreatic b-cells. *Nature*. 1984; 311:271—273.
- Takei M, Kelly RP, Ashcroft SJH, Ashcroft FM. The ATP-sensitivity of K^+ channels in rat pancreatic b-cells is modulated by ADP. *FEBS Lett*. 1986; 208:63—66.
- Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science*. 1995; 268:426—429.
- Babenko AP, Aguilar-Bryan L, Bryan J. A view of sur/KIR6.X, K_{ATP} channels. *Annu Rev Physiol*. 1998; 60:667—687.
- Randle PJ. Glucokinase and candidate gene for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993; 36:269—275.
- Trube G, Rosman P, Ohno-Shosaku T. Opposite effects of tolbutamide and diazoxide on ATP-dependent K^+ channel in pancreatic b-cells. *Pflügers Arch*. 1986; 407:493—499.
- Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning of the b-cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*. 1995; 268:423—426.
- Edwards G, Weston AH. The pharmacology of ATP-sensitive potassium channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1993; 33:597—637.
- Inagaki N, Gono T, Clement IV JP, et al. Reconstitution of $I_{K_{ATP}}$: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science*. 1995; 270:1166—1170.
- Sakura H, AmmKIK C, Smith PA, Gribble FM, Ashcroft FM. Cloning and functional expression of the cDNA encoding a novel ATP-sensitive potassium channel expressed in pancreatic b-cells, brain, heart and skeletal muscle. *FEBS Lett*. 1995; 377:338—344.
- Clement IV JP, Kunjilwar K, Gonzalez G, et al. Association and stoichiometry of K_{ATP} channel subunits. *Neuron*. 1997; 18:827—838.
- Tucker SJ, Gribble FM, Zhao C, Trapp S, Ashcroft FM. Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive K-channels in the absence of the sulphonylurea receptor. *Nature*. 1997; 387:179—181.
- Gribble FM, Tucker SJ, Ashcroft FM. The interaction of nucleotides with the tolbutamide block of K_{ATP} currents: a reinterpretation. *J Physiol*. 1997; 504:35—45.
- Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM. Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and b-cell K_{ATP} channels. *Diabetes*. 1998; 47:1412—1418.
- Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of b-cell and extrapancreatic K_{ATP} channels to gliclazide. *Diabetologia*. 1999; 42:845—848.
- Zytkler BJ, Lins S, Ohno-Shosaku T, Trube G, Panten U. Cytosolic ADP enhances the sensitivity of tolbutamide of ATP-dependent K^+ channels from pancreatic b-cells. *FEBS Lett*. 1988; 239:241—244.
- Sator G, Melander A, ScherstOn B, WMhein-Boll E. Influence of food and age on the single-dose kinetics and effects of tolbutamide and chlorpropamide. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980; 17:285—293.
- Sator G, Melander A, ScherstOn B, WMhein-Boll E. Serum glibenclamide in diabetic patients, and influence of food on the kinetics and effects of glibenclamide. *Diabetologia*. 1980; 18:17—22.
- Nichols CG, Lederer WJ. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardio-vascular system. *Am J Physiol*. 1991; 261:H1675—H1686.
- Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly-rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev*. 1997; 77:1165—1232.
- Davis NW, Standen NB, Stanfield PR. ATP-dependent potassium channels of muscle cells: their properties, regulation, and possible functions. *J Bioenerg Biomembr*. 1991; 23:509—535.
- Schmid-Antomarchi H, Amoroso S, Fosset M, Lazdunski M. K^+ channel openers activate brain sulfonylurea-sensitive K^+ channels and block neurosecretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87:3489—3492.
- Heurteaux C, Bertina V, Widmann C, Lazdunski M. K^+ channel openers prevent global ischemia-induced expression of c-fos, c-jun, heat shock protein and amyloid b-protein precursor genes and neuronal death in rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90:9431—9435.
- Venkatesh N, Lamp ST, Weiss JN. Sulfonylureas, ATP-sensitive K^+ channels and cellular K^+ loss during hypoxia, ischemia

and metabolic inhibition in mammalian ventricle. *Circ Res.* 1991; 69:623—637.

28. UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837—853.

29. Leibowitz G, Cerasi E. Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing? *Diabetologia.* 1996;39:503—514.

Поступила 16.05.01

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" В 2001 г.

Дискуссия

Велданова М. В. Проблема дефицита йода с позиций врача 5, 10—13

Герасимов Г. А. Отзыв на дискуссионную статью Э. П. Касаткиной "Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии" 6, 12—15

Дедов И. И., Свириденко Н. Ю. Стратегия ликвидации йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации 6, 3—12

Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии 5, 3—10

Касаткина Э. П. Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии 4, 3—6

Фадеев В. В., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу 4, 7—13

Клиническая эндокринология

Бабарина М. Б., Марова Е. И., Кеда Ю. М., Крюкова И. В., Крайнова С. И. Соматотропная функция гипофиза и показатели аутоиммунитета при синдроме первичного "пустого" турецкого седла 5, 18—21

Берштейн Л. М., Гамаюнова В. Б., Цырлина Е. В., Манюхас О. С., Адлеркрейтц Х. Влияние заместительной терапии эстрогенами на экскрецию фитоэстрогенов 5, 21—24

Бондарь И. А., Климонтов В. В., Пауль Г. А., Амбросова С. М., Короленько Т. А. Экскреция сульфатированных гликозаминогликанов с мочой у больных с диабетической нефропатией 4, 35—38

Вакс В. В., Кадашев Б. А., Касумова С. Ю., Марова Е. И. Отдаленные результаты послеоперационного лечения при "неактивных" аденомах гипофиза 1, 16—19

Вартанян Н. Л., Соминина А. А., Зарубаев В. В., Стройкова А. С., Острецова И. Н., Киселев О. И. Динамика содержания аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы у родственников больных сахарным диабетом типа 1 4, 27—29

Воронько О. Е., Чистяков Д. А., Савостьянов К. В., Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В., Носиков В. В., Дедов И. И. Распределение аллелей гена эндотелиальной NO-синтазы и локуса D6S392 рядом с геном Mп-зависимой супероксиддисмутазы у больных сахарным диабетом типа 1 с диабетической нефропатией 3, 15—18

Герасимов Г. А., Петунина Н. А., Павлова Т. Л., Трухина Л. В. Роль антител к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и прогнозе течения диффузного токсического зоба и эндокринной офтальмопатии 4, 38—40

Гончаров Н. П., Каця Г. В., Калинин С. Ю., Тодуа Т. Н., Мальшева Н. М. Метаболизм андрогенов у мужчин, больных сахарным диабетом типа 1 4, 23—26

Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Тодуа Т. Н., Рожинская Л. Я., Марова Е. И. Секрция альдостерона при болезни Иценко-Кушинга и его роль в развитии гипертензии 5, 24—28

Гребнева О. П., Анчикова Л. И. Влияние дисбиоза кишечника на степень йодной недостаточности детей с эндемическим зобом 1, 26—28

Дворяшина И. В., Rogozina И. А., Коробицын А. А. Особенности метаболического синдрома при впервые выявленном нарушении толерантности к глюкозе на фоне ишемической болезни сердца 1, 3—7

Дворяшина И. В., Иванова Т. Н., Rogozina И. А., Коробицын А. А. Компьютерная томография и антропометрические измерения в диагностике висцерального ожирения у мужчин 3, 18—22

Дедов И. И., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Belfiore A. Низкая экспрессия Me t-гепатоцитарного рецептора фактора роста как показатель плохого прогноза при опухолях щитовидной железы 3, 6—10

Дедов И. И., Фофанова О. В., Воронцов А. В., Владимиров В. П., Петеркова В. А. Триада (гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза) в МР-томографической диагностике 5, 13—17

Калинникова С. Г., Помелова В. Г. Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Московской области 6, 15—19

Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Петрова Л. М., Хатамова Х. А., Локтева Е. Н., Самарчева Т. И., Акинъшин В. И. Роль йодного обеспечения в неонатальной адаптации тиреоидной системы 3, 10—15

Коваленко Т. В. Неонатальный транзиторный гипотиреоз: прогноз для здоровья и развития детей 6, 23—27

Крайнова С. И., Крюкова И. В., Мкртумова Н. А., Кеда Ю. М., Кандрор В. И. Стимуляция роста "нормальных" тиреоцитов лимфоцитами, инфильтрирующими ткань диффузного токсического зоба 3, 3—5

Кудрякова С. В., Сунцов Ю. И., Нечаева И. О., Болотская Л. Л., Иванов А. В., Баслерова Ю. А. Динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета в Центральном административном округе Москвы по данным Государственного регистра 4, 14—17

Мельниченко Г. А., Бобров А. Е., Романцова Т. И., Павлова М. Г., Самсонова Л. С., Белянчикова М. А., Пятницкий Н. Ю. Клиническое состояние и поведение больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом на фоне терапии селективными агонистами дофамина 1, 11—15

Морозова Т. П. Опыт применения сиофора (метформина) у больных с нарушением углеводного и жирового обмена 1, 9—11

Сергеева Т. В., Чистяков Д. А., Кобалова Ж. Д., Моисеев В. С. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы с макрососудистыми осложнениями сахарного диабета типа 2 4, 18—23

Синяченко О. В., Казаков В. К., Зяблицева М. В., Егудина Е. Д., Файнерман В. Б., Якубенко Е. Д. Динамическая межфазная тензиометрия мочи как метод ранней диагностики диабетической нефропатии 1, 7—8

Смирнов С. Д., Корнилова Т. В., Сурков Е. В., Двойнишикова О. М., Анциферов М. Б. Психологические особенности больных сахарным диабетом типа 2; проблемы терапевтического обучения 6, 27—34

Тольпаков А. Н., Калинин Н. Ю., Калинин С. Ю., Рожинская Л. Я., Платонова Н. М., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Петеркова В. А., Петер М., Зиппель В. Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристика больных с недостаточностью P450c17 (17 α -гидроксиллаза/17, 20-лиаза) 1, 20—25

Хадипаш Л. А., Перова Н. В., Мамедов М. Н., Олферьева А. М., Метельская В. А., Мелькина О. Н., Оганов Р. Г. Кластеры компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом типа 2 4, 30—34

Шилин Д. Е. Узловая патология щитовидной железы у детей и подростков в йоддефицитных регионах радиационного контроля (по данным ультразвукового скрининга в Центральном Федеральном округе России) 5, 28—34

Шилин Д. Е. Диффузный токсический зоб у детей: анализ заболеваемости на йоддефицитных территориях Российской Федерации 6, 19—22

В помощь практическому врачу

Герасимов Г. А. Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли для профилактики йоддефицитных заболеваний: преимущества значительно превышают риск 3, 22—26

Доборджигиндзе Л. М., Грацианский Н. А. Особенности диабетической дислипидемии и пути ее коррекции: эффект статинов 5, 35—40

- Калинин А. П., Куликов Л. К. Хирургические доступы к надпочечникам 1, 28—30
 Неймарк М. И., Калинин А. П., Нгуен Кхань Вьет Неотложные состояния в раннем послеоперационном периоде у больных с заболеваниями щитовидной железы 6, 36—38
 Трошина Е. А., Абдухабирова Ф. М. Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sick syndrome) 6, 34—36

Заметки из практики

- Дзеранова Л. К., Бронштейн М. Э., Марова Е. И., Воронцов А. В., Пищулин А. А., Рожинская Л. Я., Сазонова Н. И., Еринова Е. В. О полной форме синдрома тестикулярной феминизации с дисгерминовой в одном из яичек в сочетании с пролактиномой 1, 30—34
 Молитасловова Н. Н., Белова Ю. Ю., Юшков П. В., Кузнецов Н. С., Марова Е. И., Ванушко В. Э. Редкий случай синдрома Иценко—Кушинга, вызванного множественными двусторонними доброкачественными и злокачественными аденокортикальными опухолями 3, 26—29
 Чумак С. А., Песочина Э. А., Озерова Л. С., Печерский Б. В. О семейной аденолейкодистрофии 3, 29—33
 Шевчук В. В. Случай несахарного диабета, протекающего с явлениями эпилепсии 5, 40—41

Экспериментальная эндокринология

- Булыгина В. В., Маслова Л. Н., Маркель А. Л. Функция гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы в онтогенезе у крыс с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертензией 1, 34—36
 Запорожан В. Н., Гоженко А. И., Доломатов С. И. Влияние физико-химических факторов *in vitro* на гормондепонирующую способность эритроцитов человека 5, 41—43
 Мишунина Т. М., Кононенко В. Я. Специфическое связывание ГАМК в надпочечниках и содержание кортикостероидов в крови при стрессе у интактных крыс и крыс с измененной функциональной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы 3, 33—36
 Телушкин П. К., Ноздрачев А. Д., Потапов П. П. Активность ферментов дезаминирования в мозге крыс в восстановительном периоде после инсулиновой гипогликемии 5, 43—45
 Трапашин А. В., Колесник Ю. М., Орловский М. А. Состояние НPY-синтезирующих клеток островков Лангерганса у нормальных и диабетических крыс при введении синтетического нейростиптида Y 3, 36—40
 Шкуматов Л. М., Прядко К. А., Крылова И. М., Корвин-Кучинская Л. С., Базель И. М. Динамика концентрации тиреоидных гормонов в крови после полной или частичной тиреоидэктомии у крыс 6, 39—41

Обзоры

- Вербовая Н. И., Булгакова С. В. Ожирение и соматотропный гормон: причинно-следственные отношения 3, 44—47

- Ветшев П. С., Габаидзе Д. И., Баранова О. В. Аденомы щитовидной железы 2, 25—32
 Воскобойников В. В., Ванушко В. Э., Артемова А. М., Солдатова Т. В., Кузнецов Н. С. Диагностика, тактика и хирургическое лечение больных с многоузловым эутиреоидным зобом 2, 5—12
 Ерошина В. А., Гасилин В. С., Бузунов Р. В. Синдром обструктивного апноэ сна и эндокринные расстройства 2, 12—15
 Карпов О. И. Глимиперид (амарил) — клиническая фармакология и комплаенс при сахарном диабете 3, 41—44
 Кривоцов А. В., Меньшиков М. Ю., Ткачук В. А. Участие тирозинных протеинкиназ, протеинфосфатаз и докинг белков в проведении сигнала от рецептора инсулина 2, 32—39
 Мейрамов Г. Г., Коперт К.-Д., Мейрамова А. Г. О диабетогенном действии ксантуреновой кислоты 1, 39—44
 Павленко А. К., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Диагностика первичного гиперальдостеронизма 2, 15—25
 Терещенко И. В. Лептин и его роль в организме 4, 38—40
 Удовиченко О. В., Анциферов М. Б., Токмакова А. Ю. Патогенетическая роль диабетической микроангиопатии в развитии синдрома диабетической стопы 2, 39—45
 Чистяков Д. А., Савостьянов К. В. Генетические маркеры диффузного токсического зоба 2, 3—4
 Ashcroft F. M., Reimann F. Современные представления о молекулярных механизмах действия производных сульфонилмочевины на K_{ATP} -каналы 6, 42—46

Нам пишут 5, 45—47

Рецензии

- Калинин А. П. "Нейроэндокринология" Под ред. Е. И. Маровой 5, 47—48
 Привалов В. А. С. Б. Пинский, А. П. Калинин, В. А. Белобородов, И. М. Кругляков и др. Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы 2, 45

От редколлегии 3, 47

Информация 4, 47

Юбилеи

- Академик РАМН И. И. Дедов (к 60-летию со дня рождения) 1, 44—45
 Зельцер М. Е. (к 70-летию со дня рождения) 1, 46
 Исламбеков Р. К. (к 75-летию со дня рождения) 1, 45
 Кандрор В. И. (к 70-летию со дня рождения) 5, 48

Некрологи

- Памяти Б. А. Зелинского 4, 48
 Памяти В. Г. Спесивцевой 1, 47

Вниманию читателей!

Подписка на журнал "Проблемы эндокринологии" открыта во всех отделениях связи.

Индивидуальные подписчики Москвы и Московской области могут подписаться на наш журнал и получать его непосредственно в издательстве "Медицина".

Тел. для справок 925-89-88.

Индекс по каталогу "Роспечать" для индивидуальных подписчиков 71462, для предприятий и организаций 71463.