

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА И ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В КРУПНОМ ЦЕНТРЕ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ в 1995–2010 гг. (НА ПРИМЕРЕ НОВОСИБИРСКА)

*О.Д. Рымар, С.В. Мустафина, Г.И. Симонова, Д.В. Денисова, Ю.П. Никитин*

*ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск*

О.Д. Рымар— доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБУ НИИ терапии СО РАМН; С.В. Мустафина— канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБУ НИИ терапии СО РАМН; Г.И. Симонова— профессор, доктор мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, зав. лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБУ НИИ терапии СО РАМН; Д.В. Денисова— доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБУ НИИ терапии СО РАМН; Ю.П. Никитин— акад. РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ терапии СО РАМН.

Цель работы — провести анализ обеспеченности йодом и оценить структурно-функциональное состояние щитовидной железы населения Новосибирска за период 1995–2010 гг.

В рамках международных проектов MONICA (1994–1995 гг.), HAPIEE (2004–2005 гг.) и одномоментного поперечного популяционного скрининга случайной репрезентативной выборки школьников 14–17 лет (2009–2010 гг.) проведено изучение структурно-функционального состояния щитовидной железы и йододефицита в популяции взрослых и подростков Новосибирска.

В 1994–1995 гг. у 83% взрослых жителей Новосибирска в возрасте 25–34 лет выявлен йододефицит, в основном легкой и умеренной степени тяжести. Медиана йодурии составила 47 мкг/л. Среди лиц молодого возраста у 1,5% впервые был отмечен субклинический гипотиреоз. У 1,5% впервые диагностирован субклинический гипертиреоз. В 2005 г. медиана йодурии во взрослой популяции (45–69 лет) составила 107 мкг/л. Среди образцов мочи в 54% показатели йодурии оказались более 100 мкг/л (от 100 до 360 мкг/л), в 13% проб — менее 50 мкг/л. В 2009–2010 гг. у подростков (14–17 лет) медиана йодурии составила 93 мкг/л. Среди образцов мочи в 39% определены показатели йодурии более 100 мкг/л (от 100 до 360 мкг/л), в 7% проб — менее 50 мкг/л.

По данным исследования, на фоне проводимой массовой йодной профилактики отмечается повышение уровня йодурии у населения Сибири. Но на данный момент йододефицит у жителей Новосибирска не ликвидирован. Необходимо продолжение работы с населением по профилактике йодного дефицита.

**Ключевые слова:** йододефицит, тиреотропный гормон, щитовидная железа.

### Epidemiological evaluation of iodine deficiency and thyroid disorders in the megalopolis of western Siberia in 1995–2010

*O.D. Ryamar, S.V. Mustafina, G.I. Simonova,  
D.V. Denisova, Yu.P. Nikitin*

**Purpose:** to analyze iodine sufficiency and to evaluate thyroid structural and functional status in Novosibirsk citizens for the 1995–2010 periods.

**Methods and materials.** Thyroid structural and functional status, as well as iodine deficiency, were evaluated in Novosibirsk population of adults and adolescents within the international projects MONICA (1994–1995) and

HAPIEE (2004–2005) and cross-sectional populational screening of random representative sample of school students. **Results.** In 1994–1995 iodine deficiency (mainly minor or moderate) was revealed at 83% of adult Novosibirsk citizens at age 25–34. Median urinary iodine concentration was 47 µg/l. In adolescent population subclinical hypothyreosis was initially revealed in 1,5%. Another 1,5% of adolescents had initially diagnosed subclinical hyperthyreosis. In 2005 median urinary iodine concentration in adult (45–69 years old) was 107 µg/l. Among all urine samples median urinary iodine concentration of more than 100 µg/l (100–360 µg/l) was revealed in 54%, 13% had median urinary iodine concentration less than 50 µg/l. During the period 2009–2010 median urinary iodine concentration in adolescents (14–17 years old) was 93 µg/l. Among all urine samples median urinary iodine concentration of more than 100 µg/l (100–360 µg/l) was revealed in 39%, 7% had median urinary iodine concentration less than 50 µg/l.

According to the above mentioned results mass iodine deficiency preventive actions lead to the increase of urinary iodine concentration in Siberian. However to the moment iodine deficiency in Novosibirsk is still exists. Persistent community oriented measures are necessary for the prevention of iodine deficiency.

**Key words:** thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid, iodine deficiency.

С конца 80-х годов прошлого века в Новосибирске, как и на большинстве территорий России, был утрачен контроль за йододефицитными состояниями [3]. Произошли изменения в характере питания населения — прекратилось поступление в продажу йодированной соли, резко сократилось потребление богатых йодом морепродуктов [2, 3]. Умеренный дефицит йода, как известно, не имеет яркой клинической картины, протекает длительное время скрыто и нередко ведет к йододефицитным заболеваниям со снижением когнитивной функции, особенно в детском и подростковом возрасте. Следствием хронического дефицита йода в питании может явиться йодиндуцированный тиреотоксикоз, гипотиреоз, высокая распространенность диффузно-узловатого и многоузловатого зоба у взрослых. Если в странах с достаточным потреблением йода распространенность узловатого зоба составляет в среднем 5%, то в условиях йододефицита она может достигать 30–40% [4, 20, 22]. Последние годы отмечены повышенным вниманием медицинской общественности всего мира к проблеме хронического йодного дефицита. Для оценки сложившейся ситуации в разных регионах проводятся эпидемиологические исследования. Этому способствовало появление новых методов анализа содержания йода в организме, а также изменение подходов к методам эпидемиологического обследования населения [22, 24].

В Западной Сибири имеется немало регионов с дефицитом йода. Новосибирск относится к зонам легкой степени йодной недостаточности, но в отдельные временные периоды содержание йода в воде и продуктах питания варьировало значительно. Это побуждает проводить клинико-популяционный мониторинг с оценкой основных клинических параметров обеспеченности йодом населения в течение ряда лет.

Цель работы — провести оценку йододефицита и структурно-функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) населения Новосибирска за период 1995–2010 гг.

## Материал и методы

В рамках международных проектов MONICA (1994–1995 гг.), HAPIEE (2004–2005 гг.) и одномоментного кросс-секционного популяционного скрининга случайной репрезентативной выборки школьников 14–17 лет (2009–2010 гг.) проведено изучение структурно-функционального состояния ЩЖ и йододефицита в популяции взрослых и подростков Новосибирска. В 1994–1995 гг. обследовано 200 мужчин и женщин репродуктивного возраста (25–34 лет), в 2004–2005 гг. — 280 человек обоего пола 45–64 лет и в 2009–2010 гг. — 215 подростков обоего пола (14–17 лет). Для включения в обследование обязательным условием служило получение письменного информированного согласия (от взрослых, от обследуемого подростка и его родителей). Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом НИИ терапии Сибирского отделения РАМН. Определение концентрации йода в моче в разовых порциях в 1995 и 2005 гг. проводили с использованием церий-арсенитного метода [25]. Эти исследования были выполнены в лаборатории клинической биохимии (руководитель А.В. Ильин) Эндокринологического научного центра Минздравсоцразвития РФ (Москва). В 2010 г. определение концентрации йода в разовых утренних порциях мочи у школьников Новосибирска проведено с использованием инверсионно-вольтамперметрического метода согласно методическим рекомендациям МУ 08-47/148 (по реестру аккредитованной метрологической службы). Метод аттестован в соответствии с ГОСТом Р 8.563-96 и внесен в Государственный реестр методов метрологического контроля и надзора ФР.1.31.2004.01109. Анализ проводили с использованием аналитического вольтамперметрического комплекса СТА (Томск, Политехнический университет, НПФ “ЮМХ”). Эти исследования были выполнены в научно-исследовательской лаборатории общей патологии и функциональной морфологии (зав. — канд. мед. наук В.Г. Зинчук) Кемеровской государственной меди-

цинской академии. В связи с очень вариабельным уровнем йода в образцах мочи оценивали медиану, а не средние значения [23]. Для оценки тяжести йодной недостаточности нами был использован показатель медианы и частотного распределения концентрации йода в моче. Популяционный показатель медианы йодурии менее 20 мкг/л оценивается как тяжелый йододефицит, от 20 до 50 мкг/л — йододефицит средней степени, от 50 до 99 мкг/л — йододефицит легкой степени и более 100 мкг/л — как отсутствие йододефицита [23]. Все обследуемые нами подростки и взрослые заполняли опросник, в котором отмечали потребление йодированной соли.

Пальпаторно-визуальную оценку размеров ЩЖ проводили по классификации ВОЗ (2001). Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проведено на ультразвуковом сканере “Сономед-400” (Россия) датчиком 7,5 МГц. По данным УЗИ, в понятие “очаговая патология” включены фокальные изменения структуры ЩЖ (диаметр образования менее 1 см) и узловая патология (диаметр образования более 1 см). Определение базального уровня тиреотропного гормона (ТТГ), общего  $T_4$  в сыворотке крови проводили с использованием стандартных наборов фирмы Immunotech (Чехия) иммунохемилюминесцентным методом на аппарате люминометр-фотометр LM-01A (Immunotech, Beckman Coulter Company). Базальный уровень ТТГ 0,167–4,05 мЕд/л, общего  $T_4$  — 60–160 нмоль/л.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета SPSS (V.11,0 и 13,0) и включала создание базы данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации и статистический анализ. Оценку различий средних значений количественных показателей проводили с помощью процедуры однофакторного дисперсионного анализа. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: *t*-критерий Стьюдента в случае нормального распределения количественных показателей или ранговый критерий *H* Крускала–Уоллиса — модификация критерия *U* Манна–Уитни для более чем двух независимых выборок — в случае распределения, отличного от нормального. Нормальность распределения определяли по методу Колмогорова–Смирнова. Для изучения связей между переменными использовали процедуры парного корреляционного анализа (непараметрический критерий Спирмена).

### Результаты и их обсуждение

В 1994–1995 гг. по данным нашего обследования медиана йодурии у жителей Новосибирска репродуктивного возраста составляла 47 мкг/л, что свидетельствовало об умеренном йододефиците. У 83%

взрослых жителей молодого возраста (25–34 лет) показатели йодурии были менее 100 мкг/л. Фокальные изменения структуры ЩЖ (по данным УЗИ) наблюдались у 10%. При скрининговом обследовании лиц молодого возраста субклинический гипотиреоз впервые был выявлен у 1,5%: у 2% женщин и 1% мужчин. У 1,5% обследованных впервые диагностирован субклинический гипертиреоз: у 2% женщин и 1% мужчин. В изучаемой выборке у молодых женщин субклинический гипотиреоз и субклинический гипертиреоз выявляли в 2 раза чаще, чем у мужчин соответствующего возраста. Носительство антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) обнаружено у 3,5%. Не выявлено различий в частоте повышенного уровня АТ-ТПО у мужчин и женщин: 3 и 4% соответственно ( $p = 0,7$ ).

В 2005 г. из числа анкетированных 560 человек у каждого второго (280 человек) по случайной выборке нами было определено содержание йода в моче. Медиана йодурии во взрослой популяции (45–69 лет) составила 107 мкг/л. Среди образцов мочи в 46% показатели йодурии оказались менее 100 мкг/л, в 13% проб — менее 50 мкг/л.

Отмечена недостаточная информированность населения о необходимости потребления йодированной соли. Так, доля лиц в возрасте 45–69 лет, указавших, что они потребляют йодированную соль, составила 33%. В 30% случаев мужчины не знали, какую соль покупает супруга.

Распространенность диффузного увеличения ЩЖ в основном I степени в обследованной популяционной выборке составила 25% (141 человек), среди мужчин частота диффузного зоба — 14% (39 человек), среди женщин — 37% (102 человека). Диффузно-узловой зоб методом пальпации определен у 3% (15 человек). По данным УЗИ ЩЖ распространенность очаговой патологии составила 32% (89 человек), в том числе узловой патологии — 15% (40 человек), фокальных изменений — 17,5% (49 человек). С учетом того, что по данным пальпации частота узловой патологии составила 5% (15 человек), по результатам УЗИ — 15% (40 человек), выявляемость узловой патологии визуально-пальпаторным методом составила 38% от всех случаев, диагностированных с помощью УЗИ ( $p < 0,001$ ). Полученные нами данные согласуются с мнением других авторов, что при проведении УЗИ ЩЖ выявляемость узловых образований увеличивается в 5–10 раз по сравнению с данными пальпации [20]. По полученным нами данным, во взрослой городской популяции констатируется высокая распространенность гипотиреоза — 9%, в том числе впервые диагностированного субклинического гипотиреоза — 5%. У женщин гипотиреоз обнаруживали почти в 5 раз чаще,

чем среди мужчин (14 и 3% соответственно). Гиперфункция ЩЖ зарегистрирована у 1,4%. Впервые выявленный гипертиреоз диагностирован у 1,1% обследованных [11].

В 2009–2010 гг. с целью оценки потребления йодированной соли проанкетированы подростки (14–17 лет), мальчиков – 47%, девочек – 53%. Доля лиц, указавших, что потребляют йодированную соль, составила 47%. Многие подростки (53%) не употребляют йодированную соль или не знают, какую соль используют дома при приготовлении пищи. По данным пальпации диффузный зоб выявлен у 20% подростков (9% мальчиков и 29% девочек). В той же репрезентативной выборке подростков определена экскреция йода с мочой. Медиана йодурии у подростков составила 93 мкг/л. Среди образцов мочи в 61% определены показатели йодурии менее 100 мкг/л, в 7% проб – менее 50 мкг/л.

В 90-е годы йододефицит и высокая распространенность зоба обнаружены на многих территориях Западной и Восточной Сибири: в Тюменской области, Красноярском крае, Кемеровской области, Республике Тыва, Саха (Якутия), Бурятии [10, 12, 14, 16]. Эпидемиологическими исследованиями по программе “Контроль и профилактика йододефицитных заболеваний в Тюменской области” в районах Крайнего Севера выявлен йодный дефицит тяжелой степени [7]. По результатам 1996 г. дети коренного населения Ямало-Ненецкого автономного округа имели наиболее тяжелую йодную недостаточность. В 93,4% случаев у детей ненцев определялись показатели йодурии менее 50 мкг/л [19]. В эти же годы у детей препубертатного возраста кетов и селькупов, проживающих на берегах Енисея и его притоков в Туруханском районе Красноярского края, медиана йодурии составила 30 мкг/л [10]. С 1996 г. в этих районах проводится йодная профилактика, на фоне профилактики отмечена положительная динамика – уже в 1998 г. медиана йодурии у школьников составила 115 мкг/л [10]. Особенно тяжелая ситуация с йододефицитными заболеваниями сложилась в Республике Тыва, где сотрудниками НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН в 1997 г. выявлен очаг тяжелой йодной недостаточности. Йодная недостаточность отмечена у 100% обследованных, медиана йодурии составила 1,6 мкг/л. Распространенность зоба среди детей препубертатного возраста составила 42,1%, среди подростков – 98,5%, среди взрослых – 39,8%. Выявлены случаи кретинизма, гипотиреоза, огромного многоузлового зоба [8]. В начале 90-х годов сотрудниками лаборатории эндокринологии НЦКЭМ СО РАМН обследованы дети и подростки Новосибирска. Недостаточность йода легкой и, реже, умеренной степени установлена бо-

лее чем у половины детей препубертатного возраста и у 30% подростков [15].

Опыт многих стран мира свидетельствует о том, что наиболее эффективным путем решения проблемы дефицита йода является проведение адекватной массовой, групповой и индивидуальной профилактики дефицита йода при объективном контроле эффективности проводимых мероприятий. В конце 90-х годов и в нашей стране наметилась положительная динамика в проведении массовой профилактики йододефицитных состояний: в продаже регулярно имеется йодированная соль, появляются другие продукты питания, обогащенные йодом. В целях реализации декларации ВОЗ Правительство Российской Федерации в 1999 г. приняло постановление №1119 “О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода”, подписанное В.В.Путиным, в котором определены комплексные меры по ликвидации дефицита йода на территории страны. Для массовой профилактики йододефицитных заболеваний в России рекомендована йодированная соль, что отвечает требованиям ВОЗ. Ситуационный анализ обеспечения йодированной солью населения (2002 г.) показал, что, хотя производство и поставки йодированной соли в России с 1997 по 2002 г. увеличились с 20 до 140 тыс. тонн в год, они покрывают лишь около 30% потребности в этом продукте [1]. В России с переходом на международные нормативы йодирования соли заметно повысилось ее качество. В 2002 г. лишь около 10% образцов соли из более 40 тыс. исследованных имели неадекватное содержание йода [1]. На фоне йодопрофилактики в целом наметилась положительная динамика, однако повторные исследования, проведенные в конце 90-х – начале 2000-х годов в Сибири, показали, что уровень обеспеченности населения йодом оставался еще недостаточным [5, 6, 10, 12–14, 17, 21]. По полученным нами в 2005 г. данным, только треть жителей Новосибирска обращали внимание на вид приобретаемой соли, а уровень потребления йода не достигал рекомендуемого популяционного критерия для предотвращения йододефицита [9]. В 2010 г. проведено анкетирование подростков, при этом отмечен низкий уровень внимания к виду потребляемой соли. Как известно, эффективной профилактической программой является тогда, когда более 90% населения потребляет качественную йодированную соль [1, 4].

Таким образом, результаты эпидемиологических исследований, полученные в период с 1995 по 2010 г., свидетельствуют о том, что в Новосибирске сохраняется йодный дефицит легкой степени выраженности и отмечается характерная для регионов с легким и умеренным йододефицитом распространенность диффузных и узловых зобов (по результа-



там пальпации ЩЖ и при проведении УЗИ ЩЖ). Дети, рожденные в середине 90-х годов, выросли в условиях легкого йододефицита, и в подростковом возрасте у 61% сохраняются показатели йодурии менее 100 мкг/л. Вскоре подростки вступают в репродуктивный возраст, очень важно проводить мероприятия, направленные на пропаганду здорового образа жизни и профилактику состояний, значимым фактором риска которых является йодный дефицит.

## Заключение

Согласно результатам, полученным в ходе многолетних исследований, выполненных в НИИ терапии СО РАМН под руководством акад. РАМН Ю.П. Никитина, Новосибирск относится к регионам с йододефицитом легкой и умеренной степени тяжести. На фоне проводимой массовой йодной профилактики отмечено повышение уровня йодурии у жителей Новосибирска. Но на данный момент йододефицит до сих пор не ликвидирован. Полученные результаты о сохраняющемся йододефиците у подростков и взрослых крупного центра Западной Сибири свидетельствуют о необходимости принятия программ по профилактике йододефицитных состояний как на государственном, так и на региональном уровне. Необходимо продолжение настойчивой работы с населением по профилактике йодного дефицита.

## Список литературы

1. Герасимов Г.А. Йодирование соли — эффективный путь ликвидации йододефицитных заболеваний в России. Пробл. эндокринолог. 2002; 48 (6): 7–10.
2. Герасимов Г.А. Эпидемиология, профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в Российской Федерации. Тироид Россия 1997. 39–40.
3. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко И.Ю. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика): Метод. пособие. М., 2000.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Т.А. и др. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска. М., 2004.
5. Затолокина Е.Н., Квиткова Л.В., Зинчук В.Г. Оценка йодной недостаточности и патологии щитовидной железы у школьников Тисульского района Кемеровской области. Сиб. мед. журн. 2009; 8: 109–111.
6. Квиткова, Л.В., Зинчук С.Ф., Затолокина Е.Н. Проблема йодного дефицита у жителей сельского региона. Сиб. мед. журн. 2009; 1: 70–72.
7. Лузина И.Г. Состояние зобной эндемии на Крайнем Севере Западной Сибири: Автореф. дис. ... канд. мед. наук., М., 1998.
8. Манчук В.Т., Осокина И.В. Состояние зобной эндемии в Республике Тыва. Пробл. эндокринолог. 1999; 4: 24–27.
9. Никитин Ю.П., Рымар О.Д., Мустафина С.В. и др. Обеспеченность йодом взрослого населения Новосибирска. Вopr. питания 2008; 2 (77): 64–66.
10. Осокина И.В., Манчук И.В. Йододефицитные заболевания в республике Хакасия. Пробл. эндокринолог. 2003; 3 (49): 22–24.
11. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Симонова Г.И. и др. Диагностическая ценность определения липидов крови при высоконормальных и субклинических уровнях тиреотропного гормона для профилактики и лечения нарушений липидного обмена. Клин. и эксперим. тиреолог. 2010; 6 (4): 34–39.
12. Савченков М.Ф., Селятицкая В.Г., Колесников С.И. Йод и здоровье населения Сибири. Новосибирск: Наука, 2002.
13. Свириденко Н.Ю., Шишкина А.А., Платонова Н.М. и др. Мониторинг йододефицитных заболеваний в Республике Тыва на фоне йодной профилактики. Пробл. эндокринолог. 2002; 48 (5): 29–33.
14. Селятицкая В.Г. Йододефицит и тиреоидная патология у пришлых жителей Мирнинского района республики Саха (Якутия): итоги 15-летнего наблюдения. Бюл. СО РАМН 2010; 30 (3): 99–104.
15. Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Одинцов С.В. и др. Частота увеличения щитовидной железы и экскреция йода с мочой у детей Новосибирска. Пробл. эндокринолог. 1997; 5: 3–5.
16. Суплотова Л.А. Эпидемиология йододефицитных заболеваний в различных климатогеографических районах Западной Сибири: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1997.
17. Суплотова Л.А., Шарофилова Н.В., Некрасова М.Р. Мониторинг программы профилактики йодного дефицита в Западной Сибири. Пробл. эндокринолог. 2002; 6: 13–16.
18. Трошина Е.А. Заболевания, связанные с дефицитом йода: уроки истории и время принятия решений. Пробл. эндокринолог. 2011; 1: 60–65.
19. Туровинина Е.Ф., Суплотова Л.А., Новаковская Н.А. Динамика зобной эндемии коренного и пришлого населения Крайнего Севера. Сиб. мед. журн. 2006; 6: 32–35.
20. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Видар-М, 2005.
21. Чернявская Е.Ю. Влияние патологии щитовидной железы на становление репродуктивного здоровья девочек-подростков, жительниц йододефицитного региона (Горная Шория): Автореф. дис.... канд. мед. наук. Барнаул, 2004.
22. Delange F., Burgi H. Iodine deficiency disorders in Europe. Bull. WHO 1989; 67 (3): 317–325.
23. Dunn J.T. Frits van der Haar. A practical guide to the correction of iodine deficiency. International Council for Control of iodine deficiency disorders// ISBN 90-70785-05-6.
24. Dunn J., Crutchfield H., Gutekunst R., Dunn A. Methods for measuring Iodine in urine. In: International council for control of iodine deficiency disorders, 1993. 1–71.
25. Wawschinek O., Eber O., Petek V. Bestimmung der Ham jodausscheidung mittel seiner modifizierten Cer — Arsenitmethode. Ber. OGKC 1985; 8: 13–15.