

ИЗМЕНЕНИЕ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ЗА ПЕРИОД С 1970 ПО 2010 Г.

**С.В. Дора¹, Е.И. Красильникова^{1,2}, Е.И. Баранова^{1,2},
Е.А. Григорьева¹, М.Б. Гудиева¹, А.Р. Волкова¹**

¹ ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Минздравсоцразвития РФ

² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ,
Санкт-Петербург

Дора С.В. — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; Красильникова Е.И. — доктор мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова; Баранова Е.И. — доктор мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова; Григорьева Е.А. — студентка VI курса Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; Гудиева М.Б. — очный аспирант кафедры факультетской хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; Волкова А.Р. — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Впервые оценка йодообеспечения Санкт-Петербурга была проведена в 1999 г. сотрудниками кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (СПбГМУ) им. И.П. Павлова, медиана йодурии составила 105 мкг/л. При повторной оценке йодообеспечения, проведенной в 2010 г. в Санкт-Петербурге, установлено достоверное увеличение показателя йодурии — 148 мкг/л в сутки. Было проведено сопоставление показателей йодообеспечения населения Санкт-Петербурга и особенностей течения болезни Грейвса (БГ), развившейся у больных до начала мероприятий по устранению йододефицита (до 1999 г.) и на фоне проведения активной йодопрофилактики. Обследовано 310 больных БГ, диагноз которым был поставлен в период с 1970 по 2010 г. Установлено, что количество ремиссий заболевания в период с 1970 до 2010 г. значительно уменьшилось. Так, если до 1990 г. количество больных с ремиссией заболевания составляло 21,7%, то после 2006 г. таких больных было только 3,9%. Отдельно проанализирована группа больных с рецидивирующим течением заболевания. Среди больных, заболевших до 1990 г., рецидив заболевания развился через $207,00 \pm 35,18$ мес, в группе заболевших в 1990–1995 гг. — через $73,00 \pm 13,95$ мес, среди заболевших в 1996–2000 гг. — через $28,59 \pm 5,19$ мес, а в период 2006–2011 гг. — через $7,75 \pm 1,21$ мес. Исследование показало, что за прошедшие 30 лет отмечается существенное изменение характера течения БГ. Можно предположить, что выявленные особенности в определенной степени могут быть связаны с изменением йодообеспечения региона.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, йододефицит, медиана йодурии, йодообеспечение.

The change of character of a passing of a Grave's disease in St. Petersburg from 1970 till 2010

**S.V. Dora, E.I. Krasilnikova, E.I. Baranova, E.A. Grigorieva,
M.B. Gudieva, A.R. Volkova**

The first time the assessment of an iodine status of St. Petersburg was carried out in 1999 by the staff of faculty therapy of Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P Pavlov. The median urinary iodine concentration was 105 mkg/l. In 2010 the iodine status of St. Petersburg was carried out again: the median urinary iodine concentration was significantly higher — 148 mkg/l. In this regard it was reasonable to carry out comparison of indicators of a iodine status St. Petersburg and the features of a course of a Grave's disease before the beginning

of actions for elimination of iodine deficiency (till 1999) and during active of iodine prophylaxis. There were 310 patients with a Grave's disease, they were diagnosed during the period from 1970 to 2010. From 1980 to 2010 the number of remissions of a disease gradually decreased: till 1990 the number of remissions was 21.7% whereas from 2006 to 2011 the remissions were noted at 3.9 % of patients with a diffuse toxic goiter. The group of patients with disease recurrence was separately analysed. Till 1990 among the patients with recurrence of a disease developed in 207.00 ± 35.18 months, in the group of the diseased in 1990–1995 – in 73.00 ± 13.95 months, in the group among the diseased in 1996–2000 – in 22.86 ± 3.46 months, in the group 2001–2005 – in 28.59 ± 5.19 month, and in 2006–2011 – in 7.75 ± 1.21 months.

The carried-out research showed that for the last 20 years the essential change of character of a course of a Grave's disease noted. It is possible to suppose that the revealed features, most likely are connected with the change of a iodine status of the region.

Key words: *Grave's disease, iodine deficiency, median urinary iodine concentration, iodine status.*

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают первое место в структуре эндокринных болезней [1, 2]. Распространенность и структура тиреоидной патологии зависят от многих факторов, к которым прежде всего относятся генетическая предрасположенность, возраст, пол, йодообеспечение региона, присутствие в пище зобогенных веществ, таких как тиоционаты и тиогликозиды [3–5].

Болезнь Грейвса (БГ) относится к аутоиммунным заболеваниям и имеет хорошо изученную генетическую основу [6–11]. В последние годы появились исследования, свидетельствующие о возможном влиянии увеличения потребления йода на индукцию и особенности течения БГ [1, 12]. Показано, что значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита может ускорить манифестацию БГ у предрасположенных лиц, а также повлиять на характер течения заболевания [1, 13–16]. В исследовании, проведенном австралийскими учеными, выявлено, что на фоне проведения мероприятий по профилактике недостаточности йода распространенность БГ увеличилась с 5 до 25,8%, при этом частота развития тиреотоксикоза вследствие автономных узлов, напротив, уменьшилась с 12,5 до 3,9% [17]. Однако концепция об увеличении частоты аутоиммунных тиреопатий при увеличении потребления йода поддерживается далеко не всеми исследователями [1, 18].

В связи с этим представлялось целесообразным провести сопоставление показателей йодообеспечения такого мегаполиса, как Санкт-Петербург, и особенностей течения БГ до начала мероприятий по устранению йододефицита (до 1999 г.) и на фоне проведения активной йодопрофилактики.

Впервые эпидемиологическое исследование, посвященное оценке йодообеспечения Санкт-Петербурга, было проведено в 1999 г. [19]. В результате обследования 400 детей, родившихся и постоянно проживающих в Санкт-Петербурге, не выявлено дефицита йода – медиана йодурии составила 105 мкг/л, однако у 39% обследованных йодурия была ниже

100 мкг/л. Повторное исследование йодообеспечения Санкт-Петербурга было выполнено в 2010 г., т. е. спустя 12 лет после принятия постановления Правительства Российской Федерации “О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода” (1999 г.). При обследовании 304 школьников установлено, что медиана йодурии составила 148 мкг/л, что достоверно превышало показатели, полученные в 1999 г., при этом показатели йодурии менее 100 мкг/л имелись только у 15,8% обследованных [20].

Материал и методы

Обследовано 310 больных БГ (243 женщины – 78,4% и 67 мужчин – 21,6%), диагностированной в период с 1970 по 2011 г. Все больные на момент постановки диагноза проживали в Санкт-Петербурге не менее 5 лет. Был проведен тщательный анализ анамнестических данных (характер начала заболевания, особенности его течения, факт табакокурения). Оценивали исходные показатели лабораторного и инструментального обследования, их динамика на фоне проводимой терапии. Ретроспективно оценивали следующие показатели: содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного T_4 , свободного T_3 , антител к рецептору ТТГ в сыворотке крови. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) рассчитывался объем ЩЖ.

О наличии ремиссии БГ свидетельствовали сохранение эутиреоза после отмены анти тиреоидных препаратов, низкий уровень антител к рецептору ТТГ, отрицательная проба с T_3 .

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы SPSS 16.0 (SPSS Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака) или в виде медианы (25-й, 75-й процентиля) – при распределении, отличающемся от нормального. Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводили с применением *t*-критерия Стьюдента и *U*-теста

Манна—Уитни соответственно. Сравнение частотных показателей в независимых выборках проведено с помощью критерия Пирсона χ^2 , а при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы <5 — с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Все больные проходили обследование и лечение на кафедре факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

В зависимости от года дебюта БГ все обследованные были разделены на 5 групп: 1-я группа — пациенты, у которых диагноз БГ был установлен до 1990 г., 2-я группа — с 1990 по 1995 г., 3-я группа — с 1996 по 2000 г., 4-я группа — с 2001 по 2005 г., 5-я группа — с 2006 по 2011 г. Общая характеристика больных представлена в таблице.

В исследовании выявлена положительная корреляционная связь между годом начала заболевания и возрастом пациента ($p = 0,001$, $R = 0,23$). Так, до 1990 г. средний возраст составлял $33,29 \pm 1,30$ года, а после 2005 г. — уже $44,08 \pm 1,27$ года ($p = 0,001$). Возможно, это связано с изменением йодообеспечения региона, в котором проживали больные, и на фоне улучшения йодообеспечения у пациентов со скрытым течением заболевания могла развиваться манифестация БГ. Данная закономерность была выявлена как у мужчин, так и у женщин. Проведенный анализ объема ЩЖ свидетельствовал о тенденции к росту этого показателя, как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, за анализируемый период выявлено трехкратное увеличение числа лиц с проявлениями эндокринной офтальмопатии.

Было проведено изучение частоты ремиссий БГ, с этой целью все больные были разделены на 3 группы: А — пациенты со стойкой ремиссией заболевания, Б — пациенты с рецидивирующим течением заболе-

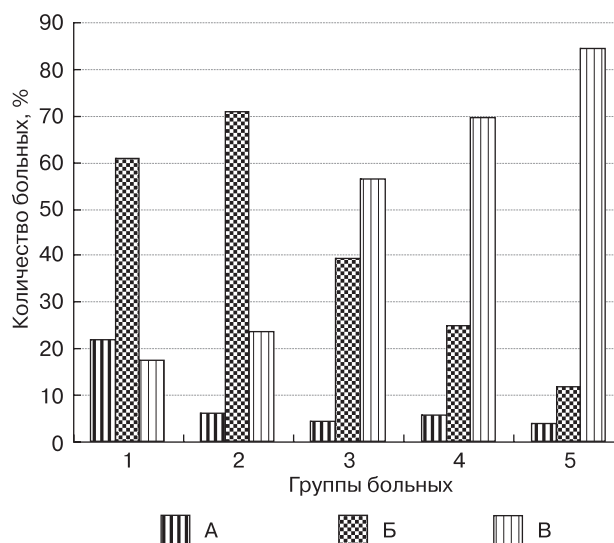


Рис. 1. Оценка характера течения БГ в зависимости от года возникновения заболевания.

Здесь и на рис. 2–3: 1 — пациенты, у которых диагноз был установлен до 1990 г.; 2 — в 1990–1995 гг.; 3 — в 1996–2000 гг.; 4 — в 2001–2005 гг.; 5 — в 2006–2011 гг. А — пациенты со стойкой ремиссией заболевания; Б — пациенты с рецидивирующим течением заболевания; В — больные с отсутствием ремиссии заболевания.

вания, В — больные с отсутствием ремиссии заболевания (рис. 1).

Как видно из представленных данных, количество больных с ремиссией заболевания в период с 1970 по 2011 г. постепенно снижалось: до 1990 г. количество таких больных составило 21,7%, тогда как в период с 2006 до 2011 г. ремиссии были отмечены только у 3,9% больных. И наоборот, удельный вес лиц с отсутствием ремиссии заболевания прогрессивно: если до 1990 г. таких больных было только 17,4%, то в 2006–2011 гг. они уже составляли 84,4% обследованных. При этом количество больных с ре-

Клиническая характеристика обследованных пациентов с БГ

Показатель	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 18)	3-я группа (n = 60)	4-я группа (n = 99)	5-я группа (n = 108)
Средний возраст начала заболевания, годы	33,29 ± 1,30	41,41 ± 2,19	38,65 ± 1,76	43,66 ± 1,42	44,08 ± 1,27
Исходный объем ЩЖ, см ³ :					
у женщин	20,49 ± 2,32	49,05 ± 5,37	39,78 ± 3,10	33,75 ± 2,47	27,08 ± 1,77
у мужчин	26,67 ± 5,90	—	37,20 ± 3,57	36,89 ± 5,17	38,10 ± 2,62
Наличие офтальмопатии, %	16,7	64,7	38,8	37,5	48
Наличие стойкой ремиссии, %	21,7	5,9	4,3	5,6	3,9
Отсутствие ремиссии, %	17,4	23,5	56,5	69,4	84,4
Рецидив заболевания, %	60,9	70,6	39,2	25	11,7
Продолжительность ремиссии заболевания, мес	207,00 ± 35,18	73,00 ± 13,95	22,86 ± 3,46	28,59 ± 5,19	7,75 ± 1,21

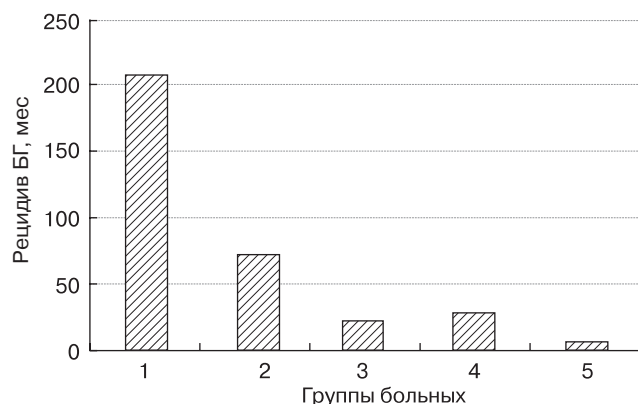


Рис. 2. Длительность периода ремиссии БГ в зависимости от года развития заболевания.

цидивизирующим течением БГ за анализируемый период уменьшилось с 60,9% (до 1990 г.) до 11,7% (2006–2011 гг.), что обусловлено резким увеличением числа больных с отсутствием ремиссии заболевания.

Был проведен подробный анализ данных подгруппы пациентов с ремиссией заболевания. Установлено, что за период с 1970 по 2011 г. продолжительность периода ремиссии заболевания значительно сократилась (см. таблицу и рис. 2).

Таким образом, проведенное исследование показало, что за прошедшие 30 лет отмечается существенное изменение характера течения БГ. Так, если до 1990 г. количество больных с ремиссией заболевания составило 21,7%, то в 2006–2011 гг. таких больных было всего 3,9%, при этом достоверно сократилась ее продолжительность. В то же время достоверно возрос процент больных с отсутствием ремиссии заболевания.

Выявленные изменения в характере течения заболевания могут, в определенной степени, быть связаны с изменением йодообеспечения региона. Если до 2000 г. Санкт-Петербург относился к регионам с пограничным йодообеспечением, то после принятия постановления Правительства Российской Федерации “О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода” (1999 г.) в результате проводимых в городе профилактических мероприятий по устранению йододефицита медиана йодурии в Санкт-Петербурге увеличилась со 104 до 148 мкг/л [20].

Безусловно, помимо значения уровня йодообеспечения, определенную роль в изменении характера течения БГ могут играть другие факторы, и прежде всего табакокурение (рис. 3).

Установлено, что до 1990 г. количество больных, которые никогда не курили, было достоверно больше (77,3%), чем за последние 5 лет (60%), и соответственно за последние 5 лет процент курящих больных увеличился.

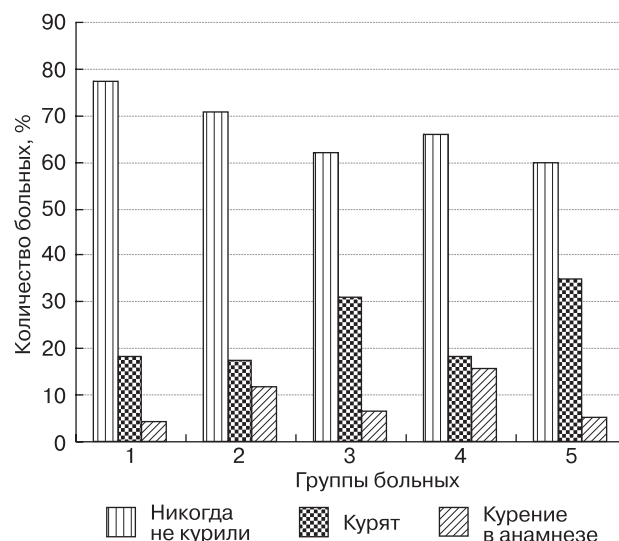


Рис. 3. Распространенность табакокурения среди пациентов с БГ за период с 1970 по 2011 г.

Изучению роли табакокурения в индуцировании аутоиммунных заболеваний ЩЖ посвящено довольно много исследований [21–23]. Установлено, что курение может способствовать реализации генетической предрасположенности к БГ. По данным литературы, курение повышает риск развития БГ в 1,9 раза, а развития эндокринной офтальмопатии при уже имеющемся заболевании — в 7,7 раза [24–26], что может в определенной степени объяснять выявленное трехкратное увеличение числа лиц с эндокринной офтальмопатией в рамках настоящего исследования.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований, направленных на выработку новых подходов к определению тактики ведения пациентов с БГ в условиях изменившегося йодообеспечения, а также поиск других объяснений выявленным фактам.

Список литературы

1. *Фадеев В.В.* Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Видар-М, 2005.
2. *Вандерпамп М.* Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза. Интернет-журнал Тиронет, 2009; 2 (веб-сайт: <http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/2009g/2/>).
3. *Kohle J. et al.* Flavonoids as a risk factor for goiter and hypothyroidism. Merck. Eur. Thyroid. Symposium, 2000. 41–53.
4. *Lindsay R.H. et al.* Antithyroid effects of coal-derived pollutants. J. Toxicol. Environ. Health. 1992; 37: 467–481.

5. *Longer P. et al.* Industrial pollution by polychlorinated biphenyls and the thyroid status of adult and adolescent populations. Merck Eur. Thyroid Symposium, 2000. 79–91.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., 2008.
7. *Anthony P.* Autoimmune Diseases in Endocrinology (Contemporary Endocrinology)/ P. Anthony – Weetman: Humana Press, 2008.
8. Handbook of Hyperthyroidism: Etiology, Diagnosis and Treatment (Endocrinology Research and Clinical Developments) / Eds.: L. Mertens, J. Bogaert. Nova Science Publishers Inc., 2010.
9. Harrison's Endocrinology / Eds.: J. L. Jameson, D. L. Kasper, A.S. Fauci, E. Braunwald. McGraw-Hill Medical; Revised edition edition, 2006.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Александрова Г.Ф. Диффузный токсический зоб. Клини. мед. 1992; 5: 65–70.
11. Петунина Н.А. Консервативное лечение диффузного токсического зоба: возможности, проблемы, пути решения. Эффектив. фармакотер. в эндокринол. 2009; 3: 14–20.
12. *Zaletel K. et al.* Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. Croat. Med. J. 2011; 52 (5); 615–621.
13. *Boukis M.A. et al.* Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 57: 859–862.
14. *Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.* The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 526–534.
15. *Vanderpump M.P. et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin. Endocrinol. 1995; 43: 55–68.
16. *Riccabona G. et al.* Endemic goiter in Austria's youth? Padiatr. Padiol. 1981; 16 (2): 189–194.
17. *Riccabona G. et al.* Changes in thyroid surgery during iodine prophylaxis of endemic goiter. Wld. J. Surg. 1983; 7 (2): 195–200.
18. *Vollenweider R. et al.* Fokale Lymphozytare Thyreoiditis und Jodsaltzprophylaxe. Vergleichende Untersuchungen an Strumaresektaten des Institutes fur Pathologie der Universitat Zurich. Schweiz Med. Wsehr. 1982; 112: 482–488.
19. Волкова А.П. Йододефицит: миф и реальность. Врачебные ведомости 2002; 2: 50–53.
20. Дора С.В., Красильникова Е.И., Волкова А.П. и др. Результаты эпидемиологического исследования по оценке йодного обеспечения Санкт-Петербурга. Клини. и эксперим. тиреоидол. 2011; 7 (3): 37–41.
21. The World Bank Group. Economics of Tobacco Control. Country data. [http://www1.worldbank.org/tobacco/brieflist_db.asp].
22. *Lauberg L. et al.* The Danish investigation of iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. Eur. J. Endocrinol. 2006; 155 (2): 219–228.
23. *Vestergaard P. et al.* Smoking and thyroid disorders – a meta – analysis. Eur. J. Endocrinol. 2002; 146 (2): 153–161.
24. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Болезнь Грейвса. Рус. мед. журн. 2002; 10 (27): 353.
25. *Bartalena L. et al.* Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. Ann. Intern. Med. 1988; 129 (2): 632–635.
26. *Wiersinga W.M. et al.* Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. Thyroid. 2002; 12 (10): 855–860.