

ратимо ингибирует фермент иозинмонофосфатдегидрогеназу, за счет чего блокируется синтез гуанозиновых нуклеотидов. Эта блокада осуществляется лишь в присутствии препарата в крови. Иммуносупрессивное действие ММФ осуществляется путем подавления функций Т- и В-клеток и проявляется снижением числа цитотоксических Т-лимфоцитов и продукции антител. У взрослых больных его применяют в активном периоде болезни по 2,0—2,5 г/сут, для поддерживающей терапии — по 0,5—1,0 г/сут.

По обобщенным данным литературы, ММФ получали примерно 100 больных с поражением почек. У всех уменьшилась протеинурия, стабилизировался показатель сывороточного креатинина, улучшилось общее состояние больных СКВ [17]. Побочные действия и осложнения были такими же, что и при лечении азатиоприном, но несколько чаще встречались лимфопролиферативные заболевания [12], нефротоксичность наблюдалась в 2 раза реже, чем при лечении циклоспорином А.

Заслуживает внимания и такой метод поддерживающей терапии, когда в добавление к П проводят интермиттирующие пульсы ЦФ (один пульс в 2 мес и реже, сроком до 2 лет и дольше) [4—12], но преимуществ этого метода терапии перед приемом П внутрь в комбинации с азатиоприном не установлено [3].

И хотя вышеприведенные данные литературы по использованию селективных иммуносупрессантов сегодня в основном касаются нефрологических больных, следует сказать, что именно изучение поражения почек и понимание происходящих при этом иммунных нарушений во многом раскрывают патогенез большинства РЗ, особенно из числа «коллагенозов», и их ответ на подобную иммуносупрессивную терапию. В то же время полученные в трансплантологии, а затем и в нефрологии обнадеживающие результаты лечения позволяют предположить, что в ближайшем будущем селективные иммуносупрессанты найдут достойное применение и в ревматологии, в том числе и у детей с СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricjournal.ru> № 6/2005, приложение № 8.

© Коллектив авторов, 2004

*В.И. Широкова, В.И. Голоденко, В.Ф. Демин, Н.В. Морозова, А.Ф. Фитин,
О.В. Чельцова, С.А. Столярова*

ЙОДНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ

ФГУЗ ДКБ № 38 Центр экологической педиатрии Федерального медико-биологического агентства, кафедра педиатрии ИУВ Федерального медико-биологического агентства, кафедра детских болезней РГМУ, Москва

Йод, открытый почти 200 лет назад, относится к категории незаменимых для организма человека элементов, являясь облигатным компонентом для синтеза тиреоидных гормонов (ТГ) — тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Йодиды и другие неорганические соединения йода депонируются в соединительной ткани, однако только в щитовидной железе (ЩЖ) йодиды окисляются до состояния более высокой валентности и осуществляется биосинтез тиреоглобулина.

ТГ обладают широким спектром действия, наиболее важными из которых являются анаболический эффект (один из факторов контроля линейного роста, инициируемый через гормон роста), дифференцирующий эффект (через синтез специфических белков и ферментов в пре- и постнатальных периодах; созревание нервной, сердечно-сосудистой

и опорно-двигательной систем), прессорный катехоламинный эффект.

В эмбриональном периоде ТГ оказывают исключительное действие на формирование основных структур мозга, отвечающих за моторные функции и интеллектуальные возможности человека, а также способствуют созреванию «улитки» слухового анализатора [1—4].

В организм человека йод поступает с пищей, водой и воздухом. Суточная потребность в йоде зависит от возраста (табл. 1).

В регионах, расположенных около моря, содержание йода в воздухе может достигать 50 мкг в 1 м^3 , в морской рыбе и морепродуктах — от 40 до 300 мкг на 100 г, меньше в продуктах животного происхождения (от 7 до 20 мкг на 100 г продукта). Наименьшее количество йода содержится в про-

Таблица 1

**Возрастные нормы потребления йода в сутки
(рекомендации ВОЗ, 2001)**

Возрастные периоды	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети от 0 до 5 лет	90
От 6 до 12 лет	120
От 12 лет и старше	150
Беременные и женщины, кормящие ребенка грудью	200

дуктах растительного происхождения. В процессе хранения и тепловой кулинарной обработки содержание йода быстро падает [5].

Более половины территорий Российской Федерации относятся к йоддефицитным регионам (по содержанию йода в воде и почве) с различной степенью выраженности йодного обеспечения [6]. Кроме природной недостаточности к дефициту йода (ДИ) в организме могут привести следующие состояния:

1) заболевания, приводящие к нарушению всасывания йода в кишечнике (кишечные инфекции и паразитарные заболевания, синдром мальабсорбции, заболевания поджелудочной железы, желчного пузыря и печени, муковисцидоз);

2) генетически детерминированные тиреопатии, инфильтрация ЩЖ при гистиоцитозах, саркоидозе;

3) повышенная потребность в йоде в подростковом возрасте, в период беременности и лактации;

4) наличие гиповитаминозов, гипо- и дисмикрорэлементозов;

5) поступление йода в недоступной для всасывания форме;

6) воздействие медикаментозных препаратов и других факторов окружающей среды химической и физической природы, в том числе и радиационное воздействие.

ДИ проявляется снижением функциональной активности ЩЖ, выражающейся недостаточным производством ТГ. В этих условиях включается один из механизмов адаптации ЩЖ — усиление процесса захвата йода и увеличение синтеза ТГ за счет повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Хроническое повышение уровня ТТГ одновременно сопровождается гиперплазией паренхиматозных клеток ЩЖ, что в свою очередь способствует усилению захвата йода (ЩЖ при этом увеличивается в объеме). Усиленный метаболизм и синтез ТГ в ответ на повышение уровня ТТГ способствуют ускорению оборота йода в организме, что позволяет обходиться значительно меньшим его количеством. Более того, если в процессе нормального функционирования ЩЖ преимущественно синтезируется тироксин, то в условиях ДИ изменяется соотношение в синтезе T_4 и T_3 и ЩЖ переходит к более активному синтезу T_3 ,

обладающего большей гормональной активностью, тем самым уменьшая расход йода. Параллельно происходят процессы внетиреоидного дейодирования T_4 в T_3 , все это позволяет успешно адаптироваться к условиям легкого ДИ. ЩЖ при этом функционально и морфологически не страдает, несмотря на увеличение ее размеров. Механизмы компенсации перестают действовать при более выраженном ДИ или при сочетании нескольких факторов, приводящих к выраженному или тяжелому дефициту [3, 4].

Следует помнить еще об одном компенсаторном механизме — эффекте Вольфа — Чайкова: для сохранения эутиреоидного состояния при избыточном поступлении йода в организм ЩЖ блокирует синтез ТГ на этапе дейодирования T_4 в T_3 , в результате данного механизма компенсации может развиваться переходящий гипотериоз, что позволяет в условиях гиперйодизма избежать развития тиреотоксикоза. Сложность системы эндокринной регуляции, обусловленная в том числе и функциональной взаимосвязью эндокринных желез, требует очень деликатного и избирательного вмешательства, в том числе и в тех случаях, когда обоснованность такого вмешательства, казалось бы, не вызывает сомнений на основании формальной логики и общих рассуждений [3—5].

Клинические проявления ДИ в различные возрастные периоды представлены широким спектром патологических состояний (табл. 2).

Таким образом, йоддефицитные заболевания (ИДЗ), по определению ВОЗ, — это все патологи-

Таблица 2

**Спектр клинических проявлений
йодной недостаточности (ВОЗ, 2001)**

Возрастные периоды	Клинические проявления дефицита йода
Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм Микседематозный кретинизм Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возраста	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения радиоактивного йода

ческие состояния, развивающиеся в популяции в результате ДИ, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода [5].

Оценить степень тяжести ДИ возможно только в эпидемиологическом исследовании в конкретной детской популяции (новорожденные и дети 7—10 лет) и на конкретной территории. Исследованию подлежат показатели частоты встречаемости зоба в популяции (табл. 3) методом пальпации и ультразвукового исследования ЩЖ; показатели экскреции йода с мочой (табл. 4), частота изменения уровня ТТГ при неонатальном скрининге (табл. 5). Дополнительным клинико-эпидемиологическим критерием оценки тяжести ДИ служат медианные уровни тиреоглобулина, T_4 и T_3 , последние показатели применяются при проведении углубленного специализированного обследования [6].

Таблица 3

Оценка тяжести йодного дефицита по частоте зоба в популяции

Степень йодного дефицита	Частота, %
Отсутствие	меньше 5
Легкий	5—19,9
Средней тяжести	20—29,9
Тяжелый	больше 30

Таблица 4

Оценка тяжести йодного дефицита по содержанию йода в моче

Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	Выраженность йодного дефицита
100—200	Нормальный уровень потребления
50—99	Легкий
20—49	Средней тяжести
меньше 20	Тяжелый

Таблица 5

Оценка степени тяжести йодного дефицита по уровню ТТГ у новорожденных

Частота неонатального гипотиреоза, (уровень ТТГ выше 5 мЕд/л), %	Выраженность йодного дефицита
До 19,9	Легкий
20,0—39,9	Средней тяжести
Более 40,0	Тяжелый

В районах, свободных от ДИ, частота зоба не должна превышать 5%, показатели экскреции йода с мочой должны быть выше 100 мкг/л, частота неонатального гипотиреоза должна быть менее 3% [7].

Показатель частоты выявления зоба в популяции является непрямым методом, так как отражает прежнюю, а не существующую в данный момент обеспеченность населения йодом. Использование показателя экскреции йода с мочой является обязательным для определения ДИ в обследуемой популяции.

Профилактика йоддефицитных состояний подразделяется на первичную и вторичную, массовую, групповую и индивидуальную [8].

Первичная профилактика — это сбалансированное и полноценное питание, которое позволяет избежать развития йоддефицитной патологии. Наиболее подходящим безопасным способом ликвидации выявленного и доказанного ДИ является потребление морепродуктов (морская рыба, морская капуста). Однако социально-экономическое состояние населения России таково, что уже с 1990 г. произошел резкий спад потребления всеми возрастными категориями базовых пищевых продуктов и к настоящему времени, по биологическим нормам ВОЗ, объем потребления составляет 63%, а по отношению к передовым странам — 59% требуемой биологической нормы, в том числе по белкам, жирам и витаминам. Следовательно, этот вид профилактики в России, как национальная программа, в настоящее время невозможен. Государственная концепция «Политика здорового питания в России», по данным 7-го Всероссийского конгресса (2003 г.), в лучшем случае будет реализована к 2010 г.

Вторичная профилактика — это предупреждение осложнений, выявленных в процессе обследования йоддефицитных состояний.

Индивидуальная йодная профилактика осуществляется отдельным лицам при наличии отягощенного анамнеза, при увеличении ЩЖ I степени путем приема йодсодержащих препаратов, йодированной соли. Данный вид профилактики, как и предшествующий, должен проводиться, или по крайней мере контролироваться, эндокринологом.

Групповая йодная профилактика проводится специалистом в группах риска по развитию йоддефицитных состояний (беременные, кормящие грудью матери, новорожденные и дети до 3 лет, дети пубертатного и юношеского периодов, дети с патологией, приводящей к нарушению обмена йода) путем приема физиологических доз йода.

Массовая йодная профилактика — это профилактика, проводимая на популяционном уровне.

В качестве универсального базового метода йодной профилактики в России постановлением Правительства Российской Федерации № 1119 от 05.10.1999 принята Национальная программа применения йодированной поваренной (пищевой) соли.

Последующими приказами МЗРФ и постановлениями главного государственного санитарного врача

РФ определены конкретные мероприятия и ГОСТ поваренной пищевой йодированной соли с содержанием йода 40 ± 15 мкг/на г соли с использованием йодида/йодата калия в целях повсеместной ее реализации населению, т.е. предполагается к применению йодированная соль всем без исключения жителям России [9]. В этой связи нельзя не упомянуть публикацию «Йоддефицитные заболевания в России», имеющую подзаголовок «Простое решение сложной проблемы», в которой ведущие эндокринологи, поддерживая официальный подход о повсеместной реализации йодированной соли, исходят из постулата о том, что природный ДИ фактически присутствует на всей территории страны. Однако думается, что не все так просто с проблемой ИДЗ и их коррекцией. Даже в постановлении главного государственного санитарного врача России отмечено, что в условиях ДИ проживает свыше 65% населения республики, следовательно, около 34% не испытывает недостатка в йоде. В таком случае эта часть населения будет, без особых исключений, дополнительно получать 150—330 мкг йода в сутки (среднесуточное потребление соли — 6 г) [10]. Следует помнить еще об упомянутом выше компенсаторном механизме — эффекте Вольфа — Чайкова.

Кроме того, среди территорий с ДИ легкой и средней степени тяжести большие контингенты населения проживают в условиях повышенного радиационного фона, связанного с авариями НПО «Маяк», Чернобыльской АЭС, функционированием Семипалатинского и Новоземельского полигонов. По данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра, на этих территориях рост распространенности болезней эндокринной системы обусловлен преимущественно заболеваниями ЩЖ и в несколько раз превышает фоновые показатели. Как скажется неконтролируемая профилактика йодированной солью на население данных территорий? Четких, научно обоснованных прогнозов на настоящее время нет, хотя в публикациях Детского НПЦ противорадиационной защиты возражений против массового применения йодированной соли нет, несмотря на отмечаемую повышенную частоту антителоносительства к антигенам ЩЖ и наличие высокого радиогенного риска формирования аутоиммунного тиреоидита у детей, подвергшихся воздействию радиационного фактора [11, 12].

В очередной раз клиницисты столкнулись с очень сложной задачей выбора правильной тактики профилактических мероприятий и лечения ИДЗ. Декларируемая «простота» решения проблемы ИДЗ (при недостатке йода — гипотиреоз — восполняем депо йода в организме; при избытке — гипертиреоз — фармакологически блокируем избыточный синтез ТГ) противоречит древней заповеди Гиппократов. Врачи обязаны выявлять все возможные причины нарушения функции ЩЖ и тщательно отбирать пациентов, которым показано назначение йодной профилактики. С этой целью необходимо опреде-

лять наличие и степень тяжести ДИ, так как йод, обладая сильными окислительными свойствами, может выступать и в качестве токсического элемента при его передозировке. Прием излишнего количества йода при определенных условиях может привести к развитию индуцированного йодом тиреотоксикоза (ИИТ). В трудах симпозиума по ИИТ (г. Бруклайн, штат Массачусетс, США, 1996 г.), рассматривалась вся доступная информация по эпидемиологии ИИТ. По данным ряда авторов, в некоторых эндемичных районах после начала проведения массовой профилактики йодированной солью и йодированным хлебом увеличилось число больных тиреотоксикозом (преимущественно в старшей возрастной группе, изредка среди подростков). В этих же регионах достоверно возросло количество оперативных вмешательств по поводу тиреотоксикоза, увеличилась «внезапная сердечная смертность». Причем наиболее часто ИИТ встречался в популяциях, длительное время испытывавших ДИ.

Предпосылкой развития ИИТ является наличие функциональной гетерогенности ЩЖ из-за наличия гиперфункционирующих автономных участков (узелков). Именно эти участки лишают ткань ЩЖ очень важного свойства — возможности появления эффекта Вольфа — Чайкова, который защищает от тиреотоксикоза. Если в ЩЖ образуется критический объем автономно функционирующей ткани, то даже потребление йода в пределах физиологической нормы может привести к декомпенсации функциональной автономии (независимое от регулирующих влияний гипофиза продукция ТГ) и развитию тиреотоксикоза транзиторного характера. Длительная стимуляция ЩЖ ТТГ вызывает мутации клеток, которые после восполнения ДИ продуцируют ТГ в повышенном количестве [13].

Клиническая картина ИИТ проявляется потерей массы тела, непереносимостью тепла, сердцебиением, тахикардией, тремором, деминерализацией костной ткани. Таким образом, ИИТ, в рамках программ по йодной профилактике, является серьезной и недооцененной проблемой. Однако все вышеизложенное нельзя рассматривать как противопоказание к профилактике ИДЗ. Необходимость проведения йодной профилактики должна быть аргументированно доказанной [13].

Приверженцы массовой, неконтролируемой профилактики йодированной солью отмечают, что в мировой практике еще не было случая, чтобы всеобщее йодирование соли не привело бы к положительному результату — практически полной ликвидации ДИ. Действительно, ВОЗ рекомендует для развивающихся стран и стран «третьего мира» с низкими социально-экономическими условиями и низким уровнем развития здравоохранения самый дешевый способ профилактики — йодирование соли (хлеба, воды и др.). Большинство цивилизованных стран осуществляли государственные программы по коррекции питания либо применением в животно-

водстве и сельском хозяйстве йодсодержащих дезинфицирующих средств и витаминно-минеральных добавок, в том числе йодом в кормовых рационах скота.

Россия выбрала свой «простой» путь решения проблемы — повторить йодопрофилактику с использованием йодированной соли, но уже без специализированной службы (ликвидированных в 70-е годы противозобных диспансеров). Фактически почти весь объем работы должны будут выполнять педиатры при отсутствии реального дополнительного финансирования [14].

Большинство работ, посвященных проблемам йодной недостаточности и ее роли в качестве монофактора патогенеза эндемического зоба, рассматривают ухудшение состояния здоровья детской популяции без учета общей экологической обстановки (природной и техногенной) на конкретной территории. В то же время доказано, что ряд природных веществ увеличивает тяжесть зобной эндемии. Наиболее уточнена роль в формировании зобной эндемии селена и цинка. Селеноэнзим (дейодиназа 2-го типа) участвует в процессах дейодирования T_4 в T_3 , и в условиях ДИ недостаток селена вызывает снижение функции ЩЖ за счет снижения пролиферации тиреоидных клеток и усиления пролиферации фибробластов. Дефицит цинка также оказывает зобогенное влияние, так как является компонентом металлопротеинов, в том числе ядерного рецептора T_3 , этот эффект особенно проявляется на фоне дефицита белка в суточном рационе. Усилению струмогенного эффекта способствует недостаток или избыток меди, кобальта, марганца, фтора, ртути, лития, мышьяка. Выявлена зависимость между частотой увеличения ЩЖ и содержанием диоксидов серы и азота, аммиака, сероводорода, метилмеркаптана. Изучение струмогенных эффектов органических веществ в объеме конкретных детских популяций практически не проводилось.

Одним из специфических свойств системы тиреоидной регуляции метаболизма является ее многостадийность, при этом каждый из ферментов, участвующих в цепочке реакций, может быть объектом воздействия ксенобиотиков. Дифференциальная диагностика заболеваний ЩЖ в конечном итоге и

заключается в том, чтобы выявить лимитирующую стадию в метаболизме йода и ТГ и тем самым идентифицировать патогенный фактор, действие которого лежит в основе того или иного заболевания.

Несмотря на то что ДИ является наиболее широко распространенным струмогенным фактором, в настоящее время имеет место зобная эндемия смешанного генеза и в различных регионах России она характеризуется проявлением целого комплекса различного, для каждой конкретной территории, экологического дисбаланса [15]. «Экологический зоб. Консенсус» (документ, принятый съездами детских и взрослых эндокринологов 10.1999 и 04.2000), определяя смешанный характер зобной эндемии в России, считает, что в настоящее время невозможна более тонкая диагностика и для эндемичных районов показана «пошаговая терапия» калия йодидом в терапевтической дозе в течение 6 месяцев, а при неудовлетворительном результате — переход на прием L-тироксина до нормализации показателей тиреоидного статуса. Однако и такой подход к решению проблем, связанных с зобной эндемией, не является приемлемым. Необходимо не подстраиваться под ситуацию в связи с недостаточным финансированием и невозможностью «более тонкой диагностики», а изначально нацеливать специалистов на комплексное решение данной проблемы.

Реальным решением поставленной задачи по ликвидации эндемического зоба и йоддефицитной патологии может быть только полноценное медико-экологическое исследование, включающее изучение среды обитания в полном объеме и оценку состояния здоровья детского населения. Внедрение массовой профилактики дисфункции ЩЖ должно предваряться проведением на той или иной территории клинко-эпидемиологического обследования, а не наоборот. Вмешательство вслепую в столь чувствительную и мощную регуляторную систему только на основании ДИ территории недопустимо. В конечном итоге мы должны лечить конкретных пациентов, страдающих конкретными заболеваниями, т.е. с точки зрения доказательной медицины мы должны установить истинные причинно-следственные связи между воздействием среды и потерей здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricjournal.ru> № 6/2005, приложение № 9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Т.И., Козырницкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. — Киев: Чернобыльинтеринформ, 2000. — 160 с.
2. Щеплягина Л.А., Курмачева Н.А, Дейнеко О.Я. и др. //Рус. мед. журнал. — 2003. — Т. 11, № 1. — С — 46—48
3. Жукова Г.Ф., Савчик С.А., Хотимченко С.А. //Микроэлементозы в медицине. — М., 2004. — Т.5. Вып.1. — С. — 1—6.
4. Жукова Г.Ф., Савчик С.А., Хотимченко С.А. //Микроэлементы в медицине. — М., 2004. — Т. 5, № 1. — С. —7—15.
5. Герасимов Г.А., Фадеева В.В., Свириденко Н.Ю. и др. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. — М., 2002. 168 с.
6. Белданова М.В., Анциферов М.Б. //Рус. мед. журнал. — 1999. — том 7, — № 4. — С. — 163—167
7. Петеркова В.А. //Consilium medicum. Приложение ж. Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 36—37.
8. Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А. // Рус. мед. журнал. — 1999. — № 12 (94). — С. 563—566.
9. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.10.1999 № 1119\5037 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода».
10. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 11.07.2000 № 5 «О коррекции качества питьевой воды по содержанию биогенных элементов».
11. Яковлева И.Н. // Актуальные проблемы современной педиатрии. — М., 2002. — С — 108—116.
12. Яковлева И.Н. // 2-й Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 2003. — С — 300—307.
13. Труды симпозиума по индуцированному йодом гипертиреозу. Бруклайн 1996.
14. Свириденко Н.Ю., Герасимов Г.А., Свяховская И.В. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли. Методические указания. — М., 2001.
15. Окминян Г.Ф., Самсонова Л.Н., Пыков М.И. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2003. Т. 49. № 4. — С — 33—36.