

Материалы международной научной конференции «Социально-медицинские аспекты состояния здоровья и среды обитания населения проживающего в йод-дефицитных регионах России и стран СНГ» Тверь, 23-24 октября 3003 г., стр. 87-91

*Шахтарин В.В.¹, Фадеев А.А.², Боровикова М.П.³, Ширяева Л.В.³, Омарасхабов Н.О.³, Билык Е.А.⁴,
Симакова Г.М.¹, Николаева Н.В.¹*

КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЙОДНОЙ И СЕЛЕНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ДЛЯ НОРМАЛИЗАЦИИ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹*Медицинский радиологический научный центр РАМН (г.Обнинск);*

²*Центр Государственного санитарно-эпидемиологического надзора Калужской области (г.Калуга);*

³*Департамент здравоохранения и лекарственного обеспечения Калужской области (г.Калуга);*

⁴*ООО Научно-производственное предприятие «Медбиофарм» (г.Обнинск).*

Заболевания щитовидной железы встречаются у 10-15 % населения Калужской области и являются наиболее наглядным проявлением йодного дефицита. В целом, спектр заболеваний, вызванных недостатком йода, весьма широк. Наиболее тяжелые из них напрямую связаны с нарушениями репродуктивной функции или развиваются перинатально: врожденные аномалии, эндемический кретинизм, неонатальный зоб, гипотиреоз, снижение фертильности.

Исследования последних лет показали, что помимо йодной недостаточности в Российской Федерации имеет место недостаток селена в почвах, и, как следствие этого, имеет место дефицит этого элемента у значительной части населения. По данным эпидемиологических исследований, проведенных сотрудниками Института питания РАМН, не менее чем у 80% населения РФ обеспеченность селеном ниже оптимальной [11]. Суточная потребность в селене человека составляет около 150-200 микрограммов. Для нормального функционирования ферментов нужно, чтобы уровень селена в крови был минимум 160-170 мкг на литр крови. У россиян он колеблется в пределах 40-60 мкг.

Селен - биологически активный микроэлемент входит в состав большинства гормонов и ферментов (активный центр которых состоит из 4-х атомов селена). Биологически важная роль селена связана также с его антиоксидантными свойствами, обусловленными участием селена в построении, в частности, одного из ключевых антиоксидантных ферментов - глутатионпероксидазы. Дефицит селена ведет к усилению перекисного окисления липидов - неферментативному цепному процессу, неадекватное развитие которого грозит грубым и необратимым повреждением мембран клеток, т. е. развитию типовых процессов поражения клетки, лежащих в основе возникновения многих патологических состояний.

Связь дефицита селена с нарушением функции щитовидной железы не подлежит сомнению (Makropoulos W. et al.,1997, Campos-Barros A. et al.,1997, Thomson C.D. et al.,1996, Kwocala J. et al.,1996, Kralik A. et al.,1996, Eder K. et al.,1995). Фермент йодотиронин 5-дийодиназа, отвечающий за периферическую продукцию трийодтиронина (Т₃), содержит селен (Mitchel J.H. et al.,1996). Обнаружена значимая линейная корреляция между снижением соотношения Т₃/Т₄ и уровня селена, нарастающая с возрастом (Oliveri O. et al.,1995).

В 1999 г. специалистами МРНЦ РАМН и ООО НПП «Медбиофарм» разработана новая технология йодирования молочного белка казеина, позволяющая получать препарат с 7-8% содержанием йода. Соединение получило название «Йодказеин». «Йодказеин» представляет собой йодированный по тирозиновым основаниям молочный белок казеин. Йодказеин зарегистрирован МЗ РФ, как биологически активная добавка «Йод-актив».

Препарат «Йод-актив» хорошо себя зарекомендовал для индивидуальной профилактики йодной недостаточности, а также для реабилитации детей, подростков и взрослых с диффузным эутиреоидным зобом, обусловленным йодной недостаточностью (Shakhtarin V.V., Tsyb A.F., et al., 2002).

В 2001 году в указанных выше научных центрах создан принципиально новый оригинальный препарат, органическое соединение селена - 9-фенил-симметричного октагидроселеноксанта, которое получило название «Селексен». Селексен, поступивший в организм, ведет себя, как метаболически активно функционирующее депо селена, с двумя самостоятельно проявляемыми в организме специфическими функциями. Специфические функции заключаются в способности селексена не только являться источником селена и тем самым активировать каталитическую активность глутатионпероксидазы, но и самостоятельно выполнять в организме ее роль. На обезвреживание одной молекулы свободного радикала затрачивается две молекулы восстановленного глутатиона, тогда как одна молекула селексена способна нейтрализовать не менее четырех молекул активных радикалов, выполняя, таким образом, глутатионсберегающую функцию. По низкой токсичности, биологической эффективности и ширине спектра действия селексен выгодно отличается от существующих селеносодержащих препаратов. Препарат приблизительно в 100 раз менее токсичен, чем селенит натрия и селеноаминокислоты. В 2001 году селексен зарегистрирован МЗ РФ как биологически активная добавка «Селен-актив».

Существующие научные данные позволяют предположить, что комплексное использование йодказеина и селексена позволят патогенетически воздействовать на патологические процессы, обуславливающие заболевания щитовидной железы, и приводить к нормализации ее морфо-функционального состояния.

Целью настоящей работы является изучение сочетанного использования органических соединений йода и селена для уменьшения заболеваний щитовидной железы, нормализации ее функционального состояния.

Первоначально для экологической оценки содержания йода в Калужской области было изучено содержания йода и селена в питьевой воде г. Калуги, г. Жиздры и Ульяновском районе. Всего было выполнено исследование 25 проб воды на содержание йода и содержания селена. Пробы воды отбирались из колодцев, артерианских скважин, из городской водопроводной системы. Исследования выполнены в Центре Госсанэпиднадзора Калужской области с использованием стандартных методов: для определения селена - ГОСТ 19413-89, для определения йода - МУК 4.1.747-99. Полученные результаты свидетельствуют о крайне низком содержании йода и селена в питьевой воде на территории области - во всех случаях содержание селена менее 0,0001 Мг/дм³, йода - менее 0,1 Мг/дм³. Если считать, что косвенным пороговым критерием удовлетворительной обеспеченности пищевых цепочек йодом считается концентрация йода в почве не менее 5 мг/кг, а селена не менее 0,5 мг/кг, то полученные результаты свидетельствуют о выраженной природной недостаточности указанных микроэлементов в Калужской области. Проведенное экологическое исследование объясняет причину широкого распространения тиреоидной патологии на территории Калужской области.

Для изучения эффективности сочетанного использования органических соединений йода и селена для уменьшения заболеваний щитовидной железы и связанной с ней гормонально обусловленной патологии, в качестве объекта исследования выбраны, лица стоящие на учете по поводу заболевания эутиреоидным йоддефицитным зобом.

Исследование проведено на базе детской городской больницы г. Калуги и ТМО г. Жиздра. Первоначально на основании медицинской документации, были выделены группы детей и подростков с эутиреоидным зобом, которым было предложено принять участие в исследовании и получено от них информированное согласие (у детей согласие получено от родителей). Все дети и подростки, включенные в исследование, были обследованы по единому протоколу исходно и через 2,5, 5 месяцев от начала программы реабилитации. Обследование включало: ультразвуковое исследование щитовидной железы с волюнометрией, исследование тиреоидных гормонов и антител к щитовидной железе, осмотр эндокринолога, определение йода в моче с расчетом медианы йодурии.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполнялось на аппаратах: SAL 38 В и SSA 240 А фирмы «Тошиба» (Япония), оснащенных секторными механическими датчиками 7,5 МГц с водными насадками WBK-51 или WBK-52.

Ультразвуковая биометрия выполнялась по единой методике, предложенной Brunn J. et al. (1981) и модифицированной в отделении лучевых методов диагностики МРНЦ РАМН (Цыб А.Ф. и соавт., 1990). Определение линейных размеров ЩЖ проводилось в положении пациента лежа на спине с подложенным под плечи валиком высотой 7-10 см. Оценку степени увеличения объемов ЩЖ

проводили с учетом средних групповых показателей объема щитовидной железы здоровых мужчин и женщин в возрасте от 4 до 70 лет и при гиперплазиях (Цыб А.Ф. и соавт., 1996).

Для исследования функционального состояния гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы исследовали: тиреотропный гормон - ТТГ, свободный тироксин - FT₄. Использовали наборы «RIA-gnost» фирмы CIS bio international, Франция. Для оценки аутоиммунного поражения тиреоидной ткани исследовали: антитела к тиреоглобулину (АТкТГ), антитела к тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулин (ТГ). Использовали наборы «RIA-gnost» фирмы CIS bio international, Франция.

Йодная обеспеченность оценивалась на основании расчета медианы содержания йода в моче. Исследование йода в моче проводили с помощью модифицированного цериево-арсенатного метода с использованием проточного фотометра СЕ-1010 (Англия). Использовались также обессоливатель воды (серия 200, Германия), термостат на 120°C Liebig, химические реактивы фирмы Merck. Для исследования использовали утреннюю порцию мочи, которая собиралась в 2,0 мл пластиковые пробирки и хранилась до исследования при температуре минус 20°C.

Осмотр эндокринолога проводился на всех этапах исследования.

Всем лицам, включенным в исследование, после первичного обследования был назначен «Йод-актив» по 2 таблетки в день, что обеспечивало ежедневно 100 мкг йода и «Селен-актив» по 1 таблетке в день, что обеспечивало 50 мкг селена ежедневно. Всего в исследование включено 56 детей и подростков, проживающих в г. Калуга, и 75 детей и подростков, проживающих в г. Жиздра. Всего обследовано девочек 46, мальчиков 17, девочек подростков 32, мальчиков подростков 26. Контрольную группу составили 22 человека с наличием аналогичной патологии щитовидной железы, которые на протяжении 5 месяцев получали препараты неорганического йода - калий йод, йодмарин в общепринятых дозировках. Из них девочек 11, мальчиков 7, девочек подростков 4.

По результатам ультразвукового, клинического обследования было установлено, что основной тиреоидной патологией щитовидной железы, у детей и подростков г. Калуги, включенных в основную группу является эутиреоидный зоб, встречаемость которого составила 88% и 100 % у девочек и мальчиков соответственно и 34 и 100 %% у девочек-подростков и мальчиков подростков соответственно. Кроме того, у 2 (4%) девочек диагностированы киста и у 2 (4%) тиреоидит. Из числа девочек-подростков по одному случаю диагностированы тиреоидит и киста. У детей контрольной группы основную тиреоидную патологию также составлял диффузный зоб, узловой зоб установлен у 1 (9%) девочки. Результаты исследования тиреоидных гормонов, выполненные у детей и подростков основной и контрольной группы свидетельствуют о сохранении у них нормальной функциональной активности гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы: в основной группе среднее содержание ТТГ $1,91 \pm 0,12$ мЕд/мл и СвТ₄ $15,14 \pm 0,30$ нмоль/мл, в контрольной - ТТГ $1,96 \pm 0,25$ мЕд/мл и СвТ₄ $15,51 \pm 0,31$ нмоль/мл. В тоже время результаты исследования содержания в крови антител к тиреоглобулину и к тиреопероксидазе свидетельствует о наличии у части из них аутоиммунного процесса в отношении ткани щитовидной железы. Так, в основной группе АТкТГ превышают верхнюю границу нормы у 7 человек (13,2%), а АТкТПО - у 8 человек (15%). В контрольной группе наблюдается аналогичная картина - повышенное содержание АТкТГ наблюдается у 16,7 %, а к АТкТПО - в 27,8% случаях.

Результаты исследования йодурии у детей, подростков г. Калуги свидетельствуют о наличии у них йодной недостаточности легкой степени. Медиана йодурии составляет в основной группе 54 мкг/дл, в контрольной - 53 мкг/дл. Полученные данные еще раз свидетельствуют, что наблюдаемая тиреоидная патология вероятнее всего обусловлена йодным дефицитом.

В качестве контроля эффективности профилактики йодной недостаточности на 2 и 3 этапах исследования контролировали показатели йодурии. Установлено, что у детей, подростков основной и контрольной групп г.Калуги показатели йодурии на этапах исследования повышаются. Так, через 5 месяцев от начала профилактики медиана йодурии у детей и подростков основной группы составила 103 мкг/дл, в контрольной группе - 104 мкг/дл, что свидетельствует о нормализации йодной обеспеченности. Важно отметить, что обе используемые схемы профилактики в равной степени ликвидируют йодную недостаточность.

Результаты ультразвукового и клинического обследования свидетельствуют, что у детей и подростков на фоне приема «Йод-актива» и «Селен-актива» отмечается положительная динамика со стороны

тиреоидной системы. Наблюдается уменьшение размеров щитовидной железы, улучшение ее структуры. Через 5 месяцев после приема препарата нормализуются размеры щитовидной железы у девочек в 55% , у мальчиков - в 71%, у девочек подростков - в 100% и у мальчиков подростков в 67% случаев соответственно. Кроме того, перестают определяться узловые образования и кисты железы, что свидетельствует о нормализации морфологической структуры щитовидной железы. Показатели TTG и FT₄ у детей данной группы существенным образом не изменились. Однако отмечается снижение случаев превышения нормальных значений содержания в крови в крови АТкТГ и АТкТПО. Так, число детей и подростков с содержанием в крови выше нормы АТкТГ уменьшилось к моменту завершения исследования с 7(13,2%) до 4 (8,9%) человек, АТкТПО - с 8 (15,0%) до 4 (9,3%) человек.

Динамика морфо-функционального состояния щитовидной железу у детей и подростков, принимавших препараты неорганического йода менее выражена. К концу 5 месяца профилактики нормализация размеров щитовидной железы наблюдается в меньшей степени и у меньшего процента обследованных, чем у детей предыдущей группы, уменьшаются структурные изменения ткани щитовидной железы. Практически не меняется процент обследованных лиц с повышенным содержанием в крови АТкТГ и АТкТПО.

Результаты проведенного наблюдения за детьми и подростками г.Жиздра, получающих программу профилактики йодного дефицита на основе использования «Йод-актива» и «Селен-актива» также свидетельствуют об эффективности последней. Установлено, что наблюдается выраженная динамика уменьшения размеров щитовидной железы, как у детей, так и у подростков. Так, на момент завершения профилактики объем щитовидной железы уменьшился до нормальных размеров у 61% девочек, 80% мальчиков и у 56 % девочек-подростков и 78% мальчиков-подростков. На момент завершения исследования у наблюдаемых детей и подростков уменьшилась встречаемость узловых образований (узловой зоба, киста, очаговый тиреоидит). Если на момент начала исследования те или иные узловые образования наблюдались в целом у 22 детей и подростков, то на момент окончания исследования только у 10 человек. У детей данной группы содержание ТТГ на момент завершения исследования достоверно снизилось: с $1,93 \pm 0,14$ мЕ/мл до $1,23 \pm 0,07$ мЕ/мл ($p < 0,05$). В то же время содержание в крови обследуемых FT₄ существенным образом не изменилось: исходное содержание $17,28 \pm 0,25$ нмоль/мл, через 5 месяцев - $17,07 \pm 0,35$ нмоль/мл. Отмечалась положительная динамика изменения содержания в крови АТкТГ и АТкТПО. Если на первом этапе исследования увеличенное содержание АТкТГ наблюдалось у 7 человек, то на момент завершения исследования только у 4, повышенные АТкТПО наблюдались первоначально у 6 человек, к моменту завершения исследования - у 3.

Необходимо подчеркнуть, что наблюдаемая положительная динамика со стороны щитовидной железы получена на фоне более чем умеренного повышения йодной обеспеченности. Это может быть следствием того, что исходный йодный дефицит у обследованных детей и подростков был более выражен, чем у обследованных г. Калуги и находился на уровне средней степени тяжести, ближе к тяжелой - 23 мкг/дл (по нормам ICCIDD показатели медианы йодурии от 50 мкг/дл до 20 мкг/дл соответствуют, а менее 20 мкг/дл - тяжелой средней тяжести йодной недостаточности). Через пять месяцев от начала программы профилактики медиана йодурии увеличилась у обследуемых до 62 мкг/дл, т.е. стала соответствовать йодной недостаточности средней тяжести. Сопоставление степени изменения медианы детей и подростков г. Калуги, получающих профилактику на основе «Йод-актива» и детей г. Жиздра показывает, что в абсолютном значении изменение медианы йодурии в рассматриваемых группах сопоставимо: увеличение медианы йодурии у детей и подростков г.Калуги составило 49 мкг/дл, у детей и подростков г.Жиздра - 39 мкг/дл). Но дети и подростки г. Калуги исходно находились в условиях легкой степени йодной недостаточности и ежедневная доза 100 мкг йода (2 таблетки «Йод-актива») была им достаточна, тогда как для детей и подростков, живущих в условиях практически тяжелой степени йодной недостаточности, та же самая ежедневная доза йода в 100 мг йода в сутки мала для нормализации йодной обеспеченности.

Результаты, полученные при исследовании, выполненном в г.Жиздре, очень интересны в следующем отношении. Как свидетельствуют результаты исследования, пятимесячное сочетанное применение «Йод-актива» и «Селен-актива» приводит к выраженной положительной динамике тиреоидной патологии, традиционно связываемой с йодным дефицитом. И это наблюдается в условиях, когда применяемая доза йода не позволяет полностью ликвидировать йодную недостаточность, но переводит недостаток йода в легкую степень. И на фоне, казалось бы, йодной недостаточности легкой степени, мы наблюдаем выраженную положительную динамику со стороны щитовидной железы. Полученные

результаты позволяют обосновано предположить, что наблюдаемая положительная динамика является проявлением нормализации селенового метаболизма в обследованных детей и подростков.

Относительная ограниченность численности основной и контрольной групп, не позволяют однозначно сделать заключение о преимуществе использования программ профилактики и реабилитации йоддефицитных состояний органическими препаратами йода и селена для уменьшения заболеваний щитовидной железы и связанной с ней гормонально обусловленной патологии перед использованием для этих целей неорганических препаратов йода, однако такое заключение более чем вероятно. Необходимо дальнейшее расширение исследований, основанных на принципах доказательной медицины.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Brunn J., Plock U., Ruf G. et al. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels Realtime-Sonographie. Dtsch. med. Wschr., 1981, Bd.106, S. 1338
2. Campos-Barros A , et al; Effects of selenium and iodine deficiency on thyroid hormone concentrations in the central nervous system of the rat. Eur J Endocrinol, 1997 Mar
3. Kralik A , et al; Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. Horm Metab Res, 1996 May
4. Kwocala J; [Status and selenium intake as related to the thyroid gland in the population of Znojmo] Vnitr Lek, 1996 Nov
5. Makropoulos W , et al; Selenium deficiency and thyroid function in acute renal failure. Ren Fail, 1997 Jan
6. Mitchell JH , et al; Selenoenzyme expression in thyroid and liver of second generation selenium- and iodine-deficient rats. J Mol Endocrinol, 1996 Jun
7. Olivieri O , et al; Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones. Clin Sci (Colch), 1995 Dec
8. Thomson CD , et al; An evaluation of urinary measures of iodine and selenium status. J Trace Elem Med Biol, 1996 Dec
9. Голубкина Н.А., Парфенова Е.О., Решетник Л.А. Вопр. питания. 1998, 4: 24–26.
10. Гореликова Г.А., Маюрникова Л.А., Поздняковский В.М. Вопр. питания. 1997; 5: 18–21.
11. Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А., Голубкина Н.А., Кушлинский Н.Е., Соколов Я.А. Селен в организме человека. М., изд. РАМН. 2002; 224 с.
12. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Матвеев Е.Г. и др. Ультразвуковой метод определения объема и массы щитовидной железы при диспансеризации населения. В кн.: "Ультразвуковая диагностика. Методические рекомендации", 1990, стр. 195.
13. Цыб А.Ф., Розиев Р.А. и др. Функциональная пригодность йодказеина для профилактики йодной недостаточности. Вестник РАМН. -2001. - № 6, 28-34.