

УДК 618.2:618.36-007/2)-06:616.441-07:616.15-07

DOI: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130552

Кравченко В.І., Медведєв Б.К.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Біологічна роль йоду та йодна недостатність як патогенетичний фактор виникнення тиреоїдної патології у вагітних та її профілактика

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(2):111-118. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130552

Резюме. У статті знайшли відображення найбільш важливі наукові відомості про значення йоду в біологічній природі, його участь у різноманітних біологічних процесах, в утворенні тиреоїдних гормонів та реалізації їх ефектів на рівні різних органів і клітин, що пояснюють виникнення йодозалежних захворювань. Значна увага в статті приділяється ролі йоду в синтезі тиреоїдних гормонів при вагітності та з'ясуванню причин підвищеної потреби в цьому елементі при даному стані. Проведений аналіз результатів багаторічних епідеміологічних досліджень, спрямованих на вивчення йодного забезпечення вагітних у різних регіонах України, співробітниками відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Значна кількість цих досліджень виконана за підтримки МОЗ України, Дитячого фонду ЮНІСЕФ в Україні, а також центру CDC в Атланті (США), який протягом понад 15 років здійснював контроль за якістю досліджень одного з найважливіших показників йодного статусу населення України — йодурії. Стаття підготовлена як науковий інформаційний матеріал для ендокринологів, акушерів-гінекологів, гігієністів, сімейних лікарів, громадськості, МОЗ України у зв'язку з необхідністю законодавчого вирішення проблеми профілактики йодозалежних захворювань в Україні.

Ключові слова: йодна недостатність; йодозалежні захворювання; вагітність; профілактика

Біологічна роль йоду в регуляторних процесах живих організмів та людини

Особливості атомної структури йоду обумовлюють його найважливіше місце в навколишній природі та організмі. Цей елемент — один із найбагатших на електрони атомів серед поширених у природі. Він є донатором електронів для багатьох реакцій та ферментів, завдяки чому виконує антиоксидантну функцію в клітинах різного рівня, починаючи від морських водоростей і закінчуючи хребетними організмами. Деякі дослідники вважають, що молекулярний йод та йодні сполуки відіграли важливу роль на ранньому етапі виникнення життя, у фотосинтезі, в утворенні кисню і диханні, як механізм для використання світла та зниження рівня пошкоджуючих окисних форм кисню [1, 2].

Під час розвитку ранніх форм життя йод дуже легко реагував із водою і простими біологічними спо-

луками та завдяки його активним окисно-відновним яkostям він став важливим елементом передачі сигналів від клітини до клітини і критичним компонентом для формування багатоклітинних організмів. На ранньому етапі виникнення рослини та безхребетні використовували йод для свого розвитку або зберігали його як похідні чи прекурсори молекули йодтирозину, що діяли подібно до тиреоїдних гормонів [3]. Вже під час розвитку водоростей з'явився йодтирозин, який, як і йодид калію, мав основне значення для розвитку та життя одноклітинних та багатоклітинних організмів, включаючи стародавні ціанобактерії та водорості, з якими безпосередньо пов'язане виникнення життя на нашій планеті. Під час еволюції у хребетних виникли механізми для синтезу тиреоїдних гормонів — тироксину і трийодтироніну.

Крім того, як багатий на електрони елемент йод відіграє важливу роль у захисті поліненасичених лі-

підів, мембран, білків та ДНК від окислення. Завдяки цьому йод є важливим у розвитку тканин, у тому числі в еволюції людського мозку [4]. У спрощеному вигляді можна сказати, що йод надходить до організму з їжею та водою у вигляді органічних та неорганічних сполук. З крові за допомогою натрій-йод-симпортеру йодиду проти градієнта концентрації потрапляють у фолікулярні клітини щитоподібної залози (ЩЗ). Окислювання йодиду здійснюється тиреоїдною пероксидазою, що використовує перекис водню, який утворюється під час окисного обміну в залозі. Йодування органічних структур відбувається на межі між клітиною і колоїдом, де цього процесу зазнає в основному щойно синтезований тиреоглобулін, який надходить шляхом екзоцитозу в просвіт фолікула. У результаті цього синтезуються неактивні попередники гормонів — монойодтирозин і дийодтирозин, які в подальшому вступають у реакцію окисної конденсації за допомогою пероксидази. Перебіг цієї реакції відбувається у середині молекули тиреоглобуліну і призводить до утворення різних йодтиронінів, включаючи тироксин (T_4) і трийодтиронін (T_3). Значна частина тиреоглобуліну зберігається в залозі, відіграючи роль прогормона [5].

Вивільнення активних гормонів у кров відбувається через піноцитоз фолікулярного колоїду на апікальному краї клітини з утворенням колоїдних краплин. Колоїдні краплини з'єднуються з тиреоїдними лізосомами, утворюючи фаголізосоми, у яких тиреоглобулін гідролізується протеазами і пептидазами. Кінцевий етап реалізується виділенням вільних йодтиронінів — T_4 і T_3 у кров [6]. Завдяки утворенню тиреоїдних гормонів йод, що є важливою складовою їх частиною, включається в регуляцію великої кількості біологічних реакцій в організмі людини і тварин.

Потрапляючи в кров, тиреоїдні гормони майже повністю зв'язуються з тироксинзв'язувальним глобуліном, альбуміном, преальбуміном, ліпопротеїдами, імуноглобулінами. Незв'язаними залишаються лише 0,02–0,03 % T_4 та 0,2–0,3 % T_3 [7]. При цьому зв'язок трийодтироніну з цими білками в 10–20 разів слабший, ніж у тироксину. Метаболічний статус тиреоїдних гормонів більш тісно корелює з концентрацією саме вільного гормона. Дисоціація комплексу T_3 з білком відбувається більш легко, та T_3 виявляється в 4–5 разів більш активним, ніж T_4 . Трийодтиронін зв'язується із рецепторами тиреоїдних гормонів TRs із десятикратно вищою афінністю, ніж тироксин, і є транскрипційно активним та більш надійним гормоном ЩЗ для рецепторів цих гормонів. Вільна фракція тиреоїдних гормонів через клітинну мембрану надходить у середину клітини, з'єднується з цитоплазматичними рецепторами та мігрує в ядро клітини, де цей комплекс взаємодіє з певними ділянками ДНК та активує відповідні гени, запускаючи синтез білків ферментів [7]. Рецептори гормонів (TRs) — TR- α та TR- β , які належать до суперродни ядерних рецепторів гормонів, через приєднання специфічних лігандів регулюють експресію багатьох генів: AR (андрогени), ER (естрогени), PR (прогес-

терон), GR (глюкокортикоїди), MR (мінералокортикоїди), RXR (ретиноева кислота), VDR (кальціотріол ($1,25(\text{OH})_2$ -вітамін D_3)), TR (тироксин)).

Нещодавно одержано дані, що допомогли встановити деякі молекулярні механізми, за допомогою яких гормони ЩЗ регулюють процес транскрипції як корепресори, також ідентифіковано коактиватори, досліджено їх вплив на процес ацетилювання ядерних білків — пістонів [8]. Деякі ефекти дії тиреоїдних гормонів мають швидкоплинну дію, яка не потребує транскрипції. Завдяки утворенню практично в кожній клітині та органі специфічних до тиреоїдних гормонів рецепторів, а також генів, чутливих до цих комплексів, виникли механізми регуляції різних процесів в організмі [9]. Сучасні дослідження надали змогу ідентифікувати велику кількість нових генів-мішеней, що беруть участь у широкому колі клітинних шляхів та функцій. Деякі ефекти гормонів ЩЗ здійснюються на рівні плазматичної мембрани, в цитоплазмі, мітохондріях, на рівні трансдукції біологічних сигналів, активації каскаду цАМФ-залежної протеїнкінази.

Відповідно до цих механізмів тиреоїдні гормони впливають на енергетичні процеси. Шляхом збільшення поглинання кисню вони викликають вироблення енергії, необхідної для процесів життєдіяльності організму. Тиреоїдні гормони активують утворення ендogenous холестерину, необхідного для синтезу статевих та стероїдних гормонів, збільшують розпад глікогену в печінці та надходження глюкози в кров, стимулюють секрецію інсуліну, посилюють синтез багатьох структурних білків, вуглеводів, ліпідів, вітамінів, впливають на водний та мінеральний обмін.

Завдяки багатоцільовій дії ці гормони відіграють важливу роль у різних фізіологічних процесах. Під час ембріогенезу та на ранньому етапі життя дитини вони мають величезний вплив на метаболічні процеси, забезпечують диференціювання та розвиток різних органів і тканин (особливо центральної нервової системи). Тиреоїдні гормони проявляють монотропний та хронотропний ефекти на серце, збільшують кількість бета-адренергічних рецепторів, підвищують артеріальний тиск, активують роботу симпатичної нервової системи, активують процеси в центральній нервовій системі, інколи змінюючи психіку людини [10].

Під час філогенезу сформувалися дві системи участі йоду в регуляції утворення ТГ: супратиреоїдна і місцева інтратиреоїдна. У першій системі безпосередньо йодид бере участь у синтезі тиреоїдних гормонів і за допомогою негативного зв'язку цих гормонів впливає на синтез тиреотропін-релізінг-гормона гіпоталамуса (TRH). При низькому рівні тиреоїдних гормонів у крові активується синтез тиреотропного гормона гіпофіза (ТТГ). ТТГ стимулює функцію, диференціацію та ріст ЩЗ [11].

Крім того, йод безпосередньо впливає на тканинні процеси, інтратиреоїдний механізм регуляції шляхом його поглинання за допомогою натрій-йод-симпортеру (NIS) та включення в біохімічні реакції

[12]. Зміни вмісту органічного йоду в ЩЗ індукують порушення активності механізму транспорту йодиду в ЩЗ, а також впливають на її ріст, захват амінокислот, метаболізм глюкози і синтез нуклеїнових кислот. У цих процесах беруть активну участь тканинні фактори росту (ФР), зокрема інсуліноподібний ростовий фактор 1-го типу, епідермальний фактор росту, фактор росту фібробластів і трансформуючий ростовий фактор β , які мають важливий стимулюючий вплив на клітини ЩЗ. Йод, потрапляючи в тиреоцит, крім йодтиронінів, утворює сполуки з ліпідами (йодолактони), які є інгібіторами інсуліноподібного фактора росту 1 та інших ФР. Ці фактори запускають проліферативні процеси та викликають гіперплазію тиреоцитів. Крім того, йодовані ліпіди пригнічують у тиреоциті цАМФ-залежні процеси, що запобігає стимулюючим ефектам ТТГ за умов достатнього інтра-тиреоїдного вмісту йоду. Одночасно активується процес ангиогенезу в ЩЗ, що також сприяє формуванню еутиреоїдного зоба [13].

На сьогодні найбільш активно обговорюється участь йоду в окисно-відновних реакціях, процесах апоптозу, регуляції росту клітин. Існують дослідження, що свідчать про його значну роль у боротьбі з інфекційними хворобами — йод допомагає мінімізувати ураження інфекціями кишково-шлункового тракту та очей. Показово, що для цього організм використовує також NIS, який допомагає йодиду надійти до відповідних органів, включитися у відповідні реакції з його окисленням до молекулярної форми з протимікробною дією. Крім того, за участю йоду та різних ферментів можуть утворюватися численні активні комплекси, які здатні знешкодити мікроорганізми [12].

У зв'язку з універсальністю та багатофункціональною дією тиреоїдних гормонів недостатність основної їх складової частини — йоду призводить до виникнення не тільки патології ЩЗ, але й до широкого спектра патологічних порушень, які отримали назву йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) [14].

Патогенез підвищеної потреби в йоді протягом вагітності

Вагітність як процес, що призводить до зародження нового життя, обумовлює суттєві зміни в організмі жінки. Виникнення та розвиток вагітності пов'язані з роботою нової залози внутрішньої секреції — жовтого тіла вагітності, що формується в яєчнику на місці яйцеклітини. Утворення підвищеної кількості естрогенів, прогестерону впливає на рівень глобулінів, що зв'язують стероїдні та тиреоїдні гормони. Це зменшує кількість вільних біологічно активних гормонів та за принципом оберненого зв'язку стимулює відповідні периферичні залози [15]. Зокрема, при стимуляції ЩЗ виникає підвищена потреба в йоді як субстраті для синтезу тиреоїдних гормонів. Дослідження D. Glinoe та співавторів виявили, що рівень T_3 і T_4 після 10-го тижня гестації зменшується до нижньої межі норми [16].

При достатній кількості йоду вказані зміни легко компенсуються і рівень в T_4 залишається не-

змінним. Одним із компенсаторних механізмів відносної гіпотироксинемії є збільшення синтезу активного T_3 і, таким чином, підвищення співвідношення T_3/T_4 [17]. З метою забезпечення еутиреозу під час вагітності відбувається постійний приріст продукції тиреоїдних гормонів, зумовлений змінами в регуляції функції ЩЗ. Розпочинаючи з 12-го тижня вагітності, збільшення потреби в цих гормонах може бути також частково пов'язане з прискоренням периферичного метаболізму T_4 або трансплацентарним перенесенням йоду та материнських ТГ до плода. У цей час тиреоїдні гормони визначаються в тканинах плода вже до 12-го тижня внутрішньоутробного розвитку, коли власна ЩЗ не здатна повною мірою забезпечити плід [18]. Особливо важливу роль тиреоїдні гормони відіграють у період внутрішньоутробного та раннього постнатального життя дитини. У пренатальному періоді під контролем тиреоїдних гормонів відбуваються процеси ембріогенезу, диференціація та визрівання практично всіх органів і систем. Винятковий вплив мають гормони ЩЗ на формування та визрівання мозку. У першому триместрі вагітності на стадії ембріонального життя повноцінна анатомо-морфологічна закладка центральної нервової системи забезпечується гормонами материнської ЩЗ, а подальший фетальний розвиток тканини мозку та процеси мієлінізації компонентів міжнейрональних зв'язків залежать від гормональної активності ЩЗ плода. Визначальним фактором для успішного перебігу обох фаз пренатального життя та раннього постнатального періоду, безперечною запорукою адекватного забезпечення організму, що розвивається, гормонами ЩЗ є достатнє насичення його фізіологічною кількістю йоду, який через плаценту надходить до плода [19]. У другій половині вагітності важливим додатковим фактором гіперстимуляції ЩЗ є зміна метаболізму ТГ.

При зниженому надходженні йоду у вагітної порушуються адекватні механізми компенсації, концентрація вільних T_4 та T_3 знижується до середини вагітності і підтримується на низькому рівні до пологів. Це супроводжується станом відносної гіпотироксинемії, при цьому відбувається стимуляція секреції ТТГ з активацією дії цього гормону на ЩЗ. Тому недостатнє надходження йоду протягом вагітності є додатковим стимулом для ЩЗ [20]. Внаслідок цього у йододефіцитних регіонах поширеність дифузного зоба в жінок в другій половині вагітності може сягати до 60 і більше відсотків, при цьому відновлення обсягу ЩЗ до прегравідарного рівня не відбувається [21].

Тиреоїдна патологія, що виникає за умов йодного дефіциту, суттєво впливає на перебіг вагітності, адже ЩЗ не здатна адекватно пристосуватися.

У жінок дітородного віку, які проживають у йододефіцитних регіонах, на перший план виступає порушення функції репродуктивної системи (безплідність, спонтанні аборти). При настанні вагітності йодний дефіцит може спричинити такі ускладнення, як невиношування, ранній токсикоз,

гестоз, анемія, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода [22]. У разі медикаментозного лікування та насичення організму йодом вагітність можлива, хоча здебільшого перебіг її ускладнений. Невиношування вагітності — ще один прояв порушення репродуктивної системи жінки в йододефіцитному регіоні. Для здорових вагітних жінок, котрі проживають в умовах хронічного дефіциту йоду, характерна тенденція до формування анемії в третьому триместрі, що також справляє негативну дію не тільки на організм матері, але й на організм плода. Необхідно також враховувати, що йодна недостатність є з'єднувальною ланкою між тиреоїдними порушеннями в матері і плода. Плід забезпечується йодом винятково за рахунок материнського організму. Тому кількість спожитого йоду відіграє важливу роль під час вагітності [23].

Необхідність йоду для плода зумовлена тим, що в першому триместрі під впливом тиреоїдних гормонів формуються найбільш важливі структури головного мозку (кора, мозолисте тіло, підкіркові ядра, смугасте тіло, субарахноїдальні шляхи), очі, лицевий скелет, легенева тканина. У другому триместрі формуються нейрони церебральної кори і базальних гангліїв. На цьому ж етапі за обов'язкової участі тиреоїдних гормонів диференціюється завитка і формується слух. У третьому триместрі остаточно диференціюється кора головного мозку, дитина отримує здатність до асоціативного й абстрактного мислення [24].

У результаті вказаних змін потреба в йоді при настанні вагітності зростає до 150–250 мкг на добу [25].

Дослідження йодної забезпеченості вагітних в Україні

З урахуванням того, що в масштабах національної охорони здоров'я вплив тиреоїдної патології на репродуктивне здоров'я жінки набуває особливого значення, моніторинг йодної забезпеченості та ліквідація такого чинника, як йодний дефіцит, сприятимуть значному покращанню репродуктивних та демографічних показників населення.

Дослідження йодного забезпечення вагітних в Україні були виконані вперше співробітниками Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка під час виконання Державної програми профілактики йодозалежних захворювань, прийнятої Кабінетом Міністрів України на 2002–2005 роки. Проведене порівняльне дослідження йодного забезпечення та стану ЩЗ у 93 вагітних (основна група) та 80 невагітних жінок (контрольна група) по Київській області. Установлено, що 39,8 % жінок протягом виношування вагітності вживали різні полівітаміни, однак із них тільки 3 (3,23 %) користувалися вітамінами із вмістом йоду в дозі 150 мкг. Йодовану сіль з їжею вживали періодично 29 (31,2 %) жінок, а морепродукти — 45 (48,4 %).

Недостатній обсяг споживання йодовмісних продуктів знайшов своє відображення у величині екскреції мікроелемента із сечею. Серед обстежених нами вагітних жінок 17,2 % (16 осіб) мали рівень

йоду в сечі, менший за 20 мкг/л, тобто перебували в стані важкого дефіциту йоду, ще 24,7 % (23 особи) мали йодну недостатність помірного ступеня, а 20,4 % (19 жінок) — легкого ступеня тяжкості. Загалом 62,4 % жінок наприкінці вагітності мали незадовільну забезпеченість організму йодом, перебували в стані йодного дефіциту різного ступеня вираженості. У 37,6 % вагітних рівень екскреції йоду із сечею перевищував 100 мкг/л, що свідчило про достатнє споживання мікроелемента для забезпечення організму жінки.

Дані опитування вагітних щодо характеру харчування показали, що 31,2 % жінок періодично використовували для приготування їжі йодовану сіль, 48,4 % — нерегулярно споживали продукти моря. Таким чином, можна констатувати, що більше двох третин жінок під час вагітності не вживали необхідної кількості йоду.

Ще один критерій, що показує наявність та ступінь тяжкості йодної недостатності, — це збільшення вмісту в сироватці крові тиреоглобуліну. Рівень сироваткового тиреоглобуліну виступає чутливим індикатором надмірної стимуляції ЩЗ у відповідь на зменшену кількість йоду. При недостатньому надходженні мікроелемента вміст тиреоглобуліну збільшується, починаючи вже з першого триместру, однак найбільшій концентрації він набуває наприкінці третього триместру, а напередодні пологів підвищений рівень тиреоглобуліну в крові мали більше половини вагітних в ендемічних зонах.

У проведеному нами дослідженні в Київській області [26] підвищення вмісту тиреоглобуліну в сироватці крові понад нормальний діапазон (0–10 мкг/л) спостерігалось в значній кількості вагітних жінок — у 88,9 %. З них 7,78 % (7 осіб) мали рівень тиреоглобуліну від 10 до 19,9 мкг/л, що відповідає легкому дефіциту йоду, 18,89 % (17 осіб) — від 20 до 39,9 мкг/л (тобто мали помірний ступінь йодної недостатності), і у найбільшій кількості вагітних (62,2 % — 56 осіб) вміст тиреоглобуліну в сироватці перевищував 40 мкг/л, що свідчило про тяжку і тривалу нестачу мікроелемента.

Наявність підвищеного рівня тиреоглобуліну у вагітних контрольної групи вказувала на те, що збільшена потреба в йоді при вагітності обумовлювала наявність йодного дефіциту в жінок і в цій групі обстежених. Результати визначення розмірів ЩЗ за допомогою ультразвукової діагностики показали, що збільшення рівня тиреоглобуліну виступає яскравою прогностичною ознакою зобогенного впливу вагітності. Те саме стосується і величини екскреції йоду із сечею: зменшення вмісту йоду в сечі з прогресуванням вагітності і гормональних потреб при недостатньому його надходженні перебуває в обернено пропорційній залежності до розмірів залози. На тлі вагітності йодний дефіцит виступає фактором стимуляції ЩЗ: середній обсяг залози у вагітних жінок становив $13,20 \pm 0,35$ см, тоді як у невагітних — $11,83 \pm 0,46$ см. Така ж закономірність спостерігалась і при поглибленні ступеня тяжкості недостатності йоду: середній обсяг залози пропо-

рційно зростав при зниженні показника екскреції йоду із сечею та збільшенні вмісту тиреоглобуліну.

Динамічне спостереження за 230 вагітними північного регіону України — з Київської, Житомирської та Чернігівської областей — показало специфічні для йодного дефіциту порушення в репродуктивній сфері в жінок, а саме, крім зоба, анемію, невиношування вагітності, термінові та передчасні пологи, гестози. Зниження функціонально тиреоїдної активності в жінок, які впродовж вагітності отримують недостатньо мікроелемента, призводило до дисбалансу у фетоплацентарній системі, а це, зі свого боку, сприяло розвитку гестозів, загрози переривання вагітності в будь-якому терміні, слабкості пологової діяльності та екстрагенітальним захворюванням. Серед обстежених жінок була виділена основна група вагітних (із йодним дефіцитом) — 135 та контрольна (без йодного дефіциту) — 95 жінок. В основній групі фетоплацентарна недостатність спостерігалася в 39,26 % жінок, загроза невиношування вагітності — у 31,85 %, анемія — у 58,52 %, гестоз — у 17,78 %, термінові передчасні пологи — у 11,85 %. У контрольній групі ускладнення відмічалися значно рідше: відповідно в 13,9; 11,2; 11,7; 5,7; 5,8 % обстежених [27].

Аналіз 167 історій породіль та їх немовлят у Львівській області показав ще більш неприємні факти щодо йодної профілактики серед вагітних. Третя частина вагітних жінок взагалі не проходила огляд ендокринолога під час вагітності та не була повідомлена про необхідність споживання йодованої солі та йодовмісних препаратів. Тому вживання йодовмісних препаратів вагітними мало спорадичний характер [28]. Хронічний дефіцит йоду і відсутність планомірної системи його профілактики негативно відображалися на здоров'ї майбутньої матері і дитини. Так, у Яворівському районі патологія серед породіль зареєстрована в 42,3 %, причому в 14,1 % була наявна анемія, у 8,5 % — дифузний зоб 1–2-го ступеня, у 7,5 % — пієлонефрит, у 5,6 % — пізній гестоз, 5,6 % жінок мали раннє відходження вод під час пологів. Патологія немовлят у цьому районі становила 32,4 %, майже 10,0 % мали внутрішньоутробне гіпоксичне ураження центральної нервової системи, 8,5 % — надмірну масу тіла при народженні, 2,8 % — геморагічний синдром, у 2,8 % була загроза внутрішньоутробного інфікування, у 1,4 % — затримка внутрішньоутробного розвитку. Аналіз історій 167 пологів і новонароджених виявив значний рівень ускладнень серед породіль (42,3 — 65,4 %) і немовлят (33,4 — 61,5 %). На нашу думку, цей факт може бути результатом того, що недостатнє йодне забезпечення організму під час вагітності значно поглиблюється і призводить до репродуктивних і неонатальних розладів.

Такі ж невтішні результати з йодною профілактикою у вагітних зафіксовані в південно-східній частині України — у Дніпропетровській області [29]. Серед обстежених 137 вагітних жінок на різних термінах вагітності 81,2 % з них мали незадовільне забезпечення організму йодом (медіана йодурії —

77,5 мкг/л). Це підтверджує концепцію посилення йодного дефіциту із настанням вагітності за умов відсутності профілактичних заходів. Серед обстежених рівень екскреції йоду із сечею нижче 20 мкг/л мали 13,8 % осіб, йодурію в діапазоні від 20 до 49 мкг/л — 21 % осіб, від 50 до 99 мкг/л — 29,7 % обстежених. Оптимальний рівень йодурії спостерігався лише у 18,8 % обстежених.

Подальші дослідження йодної забезпеченості у 2010–2015 роках показали, що лише 27,7 % результатів йодурії в групі вагітних, які використовували йодовмісні препарати, та 20,4 % у групі вагітних, які не вживали препарати з йодом, за показниками йодурії перебували в межах 150–249 мкг/л. Фактично менше третини обстежених вагітних мали достатнє йодне забезпечення. Близький відсоток даних із достатньою йодурією в обох групах вказував на неефективність застосованої профілактики. Частота зоба у вагітних із профілактикою та без неї за даними ультразвукової діагностики становила 33,3 %, разом із дифузним зобом у 9,4 % жінок спостерігались випадки вузлового зоба [30]. Загалом тільки 24 % жінок приймали препарати, які дійсно містять йод. Медіана йодурії становила 85,9 мкг/л, це вказує на наявність йодного дефіциту низького ступеня. Якщо взяти ці критерії для звичайної популяції жінок, то навіть серед жінок без вагітності 27 % знаходились у зоні середнього ступеня йодного дефіциту та 29 % — легкого ступеня. Однак для вагітних норми споживання йоду становлять 150–250 мкг/добу. І в цих інтервалах знаходилася лише 31,8 % вагітних. Тому можна припустити, що вагітні відчували більш виражену недостатність йоду в харчуванні і більшість із них перебували в зоні середнього ступеня тяжкості йодного дефіциту.

Отже, йодний дефіцит у вагітних — поширене явище в Україні. Одним із серйозних наслідків його є самовільні викидні, передчасні пологи та народження неповноцінних недоношених дітей. Держава усунулася від проблеми профілактики йодозалежних захворювань. Наслідки не вирішеної проблеми йодного дефіциту при вагітності в подальшому обертаються гальмуванням психічного розвитку дітей, зниженням їх вродженого інтелекту (IQ). Часткова втрата вродженого інтелекту залишається і при подальшому розвитку організму.

Вченими Національної академії медичних наук України разом із фахівцями із Сполучених Штатів Америки розраховані економічні наслідки цього явища для України. Тільки за рахунок зниження продуктивності праці внаслідок дефіциту йоду в Україні втрати становлять понад 1,2 млрд грн. Разом із тим інвестування в програму профілактики дефіциту йоду дозволять зменшити витрати бюджету України до 80 % коштів, потенційно втрачених у результаті зниженої продуктивності праці.

Для ліквідації недостатності йоду в харчуванні вагітних потрібне запровадження масової, групової та індивідуальної йодної профілактики. Крім того, для адекватного йодного забезпечення під час вагітності необхідні проведення моніторингу над-

ходження йоду в організм, забезпечення кращого інформування вагітної про шкоду йодного дефіциту для неї та дитини.

Профілактика йодного дефіциту при вагітності

Вирішення проблеми профілактики ЙДЗ при вагітності невіддільно пов'язано з розв'язанням цієї задачі для всього населення. Світова практика показала, що найбільш ефективним, загальнодоступним і безпечним засобом масової профілактики ЙДЗ є загальне споживання йодованої кухонної солі [19, 31]. Успішно виконаною профілактична програма вважається тоді, коли понад 90 % населення споживає якісну йодовану сіль. Якщо вміст йоду в солі оптимальний, то на тлі її масового споживання медіана концентрації йоду в сечі повинна бути у межах від 100 до 300 мкг/л [32]. Приблизно 70 % всіх домогосподарств в усьому світі мають можливість споживати достатню кількість йодованої солі. У 2013 році 111 країн мають достатній рівень споживання йоду, на що вказує національна або субнаціональна медіана концентрації йоду в сечі школярів — 100–299 мкг/л [33]. Для прикладу, в Туркменістані 100 % населення використовує йодовану сіль, а медіана йодурії становить 170 мкг/л. Частота випадків зоба в цій країні знизилася до спорадичної і становить 2,5 % [34].

На сьогодні Україна знаходиться серед небагатьох країн світу, де не прийняті законодавчі акти щодо масової йодної профілактики. В Україні наявні дійсні можливості для виготовлення достатньої кількості йодованої солі не тільки для власної потреби, але й для експорту в інші країни. Налагоджений випуск солі зі стандартом її йодування 40 ± 15 мг йоду на 1 кг солі у вигляді йодату калію. Використання йодату калію підвищує якість йодованої солі, збільшує терміни її зберігання та реалізації. При правильній технології йодування солі неможливо передозувати йод і тим самим викликати які-небудь ускладнення [19].

Масова йодна профілактика сприяє ліквідації йодного дефіциту в харчуванні населення, нормалізації обсягів ЩЗ, суттєвому зниженню частоти випадків зоба та, зокрема, суттєво поліпшує йодне забезпечення вагітних.

Однак у районах із помірним йодним дефіцитом, незважаючи на застосування засобів масової йодної профілактики, поліпшення ситуації із забезпеченням йодом жінок при вагітності та жінок-годувальниць дефіцит йоду в харчуванні повністю не задовольняється, тому виникає потреба в оптимізації профілактичних заходів і використанні групової та індивідуальної йодної профілактики. У цьому разі можуть бути використані, крім засобів масової йодної профілактики, альтернативні носії йоду — таблетовані препарати йодиду калію.

Важливим моментом при цьому є стабільність і точність вмісту йоду в застосованому препараті, що забезпечує надходження необхідної кількості йоду в організм вагітної.

На нашу думку, застосування натуральних препаратів, що містять достатню кількість йоду, також дозволить не тільки ефективно вирішити проблему йодного дефіциту в певних регіонах України, але й досягти високого рівня комплайенсу серед пацієнтів. Однак щодо вагітності, то багато спеціалістів негативно ставляться до застосування водоростей та морепродуктів для постійного забезпечення йодом через нестабільний вміст йоду в цих продуктах та можливість їх забруднення важкими металами та іншими шкідливими речовинами, що можуть знаходитися в морі.

Стосовно побічних ефектів застосування йодовмісних препаратів існує принаймні чотири типи ускладнень як наслідок тривалого застосування фармакологічних доз йоду: йодіндукований тиреоїдит, йодіндукований тиреотоксикоз, йодіндукований зоб, йодіндукований гіпотиреоз. Такі ефекти можуть спостерігатися відносно рідко та при високих дозах надходження йоду в організм. При нетривалій дії великих кількостей екзогенного йоду стан еутиреозу без фонової патології ЩЗ зберігається [35].

Це обумовлено феноменом уникнення щитоподібною залозою гострого блокуючого впливу надлишку екстратиреоїдного йоду на органіфікацію йодиду і подальший синтез гормонів (адаптація до гострого ефекту Вольфа — Чайкова). Однак доза йодиду калію понад 500 мкг/добу може мати несприятливий вплив у зв'язку з можливим розвитком транзиторного гіпотиреозу немовляти за ефектом Вольфа — Чайкова шляхом пригнічення секреції тиреоїдного гормону плода. Тому для уникнення розвитку гіпотиреозу в плода дози йодиду калію для вагітних повинні бути контрольовані.

Застосування препаратів йоду в ендемічних районах у початковому періоді може супроводжуватися збільшенням частоти тиреотоксикозу, що має транзиторний характер. Існуючі дані щодо збільшення під впливом підвищеного вмісту йоду поширеності аутоімунних захворювань ЩЗ є суперечливими [36].

Призначення фізіологічних доз йоду з метою профілактики і лікування дифузного ендемічного зоба у вагітних, які проживають у йододефіцитних регіонах, є виправданим й ефективним, а користь від корекції йодної недостатності значно перевищує ризик розвитку йодіндукованих захворювань. Загалом існуючі ефекти вказують на необхідність контрольованого підходу до проведення йодної профілактики у вагітних. Щодо цього організація системи масової та групової профілактики в популяції спричиняє проблему вибору системи моніторингу за її ефективністю.

З урахуванням невирішеності проблеми масової йодної профілактики та наявності тільки однієї сертифікованої лабораторії (в Інституті ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка), що здійснює кількісне визначення йоду в сечі, може бути абсолютно виправданим та достатнім епідеміологічний моніторинг вагітних у різних ре-

гіонах країни за участю цієї лабораторії. Наголошуючи на необхідності вирішення проблеми профілактики йододефіциту у вагітних, слід відзначити рішення Генеральної Асамблеї ООН 1989 року про права дитини: кожна дитина має право на необхідне забезпечення йодом, що гарантує їй нормальний розвиток.

В аспекті поданої статті потрібно продовжити, що кожна вагітна жінка має право на відповідне харчування для гарантії надходження необхідної кількості йоду та забезпечення нормальної секреції гормонів ЩЗ для того, щоб її майбутня дитина мала можливість для нормального розумового розвитку.

В Україні існують всі передумови для ліквідації йодного дефіциту шляхом загального йодування солі. Для цього потрібне політичне рішення, щоб керівництво країни було готове прийняти необхідний законодавчий або нормативний акт, згідно з яким вся сіль для споживання населенням повинна бути йодованою. Необхідні додаткове забезпечення вагітних засобами групової йодної профілактики та періодичний епідеміологічний контроль за станом їх йодного забезпечення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid*. 2013 Aug;23(8):938-46. doi: 10.1089/thy.2012.0579.
2. Agbor GA, Taga I, Nguindex DR, Zaidi MA, Lehman LG, Altosaar I, Ngogang JY. Effect of iodine supplementation on antioxidant status of normal and alloxan monohydrate in toxicated rats. *International Journal of Pharmacology*. 2011,7(6):726-731. doi: 10.3923/ijp.2011.726.731.
3. Rohner F, Zimmermann M, Jooste P, et al. Biomarkers of nutrition for development--iodine review. *J Nutr*. 2014 Aug;144(8):1322S-1342S. doi: 10.3945/jn.113.181974.
4. Delange F. The role of iodine in brain development. *Proc Nutr Soc*. 2000 Feb;59(1):75-9. PMID: 10828176.
5. Anyetei-Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *J Endocrinol*. 2018 Apr;237(1):R19-R34. doi: 10.1530/JOE-17-0708.
6. Zhang J, Roggero VR, Allison LA. Nuclear Import and Export of the Thyroid Hormone Receptor. *Vitam Horm*. 2018;106:45-66. doi: 10.1016/bs.vh.2017.04.002.
7. Grimaldi A, Buisine N, Miller T, Shi YB, Sachs LM. Mechanisms of thyroid hormone receptor action during development: Lessons from amphibian studies. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul;1830(7):3882-92. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.04.020.
8. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*. 2010 Apr;31(2):139-70. doi: 10.1210/er.2009-0007.
9. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Mar;21(3):166-73. doi: 10.1016/j.tem.2009.11.004.
10. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol*. 2011 Jan;25(1):1-14. doi: 10.1210/me.2010-0095.
11. Waung JA, Bassett JH, Williams GR. Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Apr;23(4):155-62. doi: 10.1016/j.tem.2011.11.002.
12. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012 Sep;122(9):3035-43. doi: 10.1172/JCI60047.
13. Astapova I, Hollenberg AN. The in vivo role of nuclear receptor corepressors in thyroid hormone action. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul; 1830(7):3876-3881. doi:10.1016/j.bbagen.2012.07.001.
14. World Health Organization. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3d ed. Geneva: WHO Press; 2007. 98p.
15. Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F, et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol*. 2009 Apr;160(4):611-7. doi: 10.1530/EJE-08-0709.
16. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr*. 2007 Dec;10(12A):1542-6. doi: 10.1017/S1368980007360886.
17. Oral E, Aydoğan Mathyk B, Aydoğan BI, et al. Iodine status of pregnant women in a metropolitan city which proved to be an iodine-sufficient area. Is mandatory salt iodisation enough for pregnant women? *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(3):188-92. doi: 10.3109/09513590.2015.1101443.
18. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Jul;58(7):979-84. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601933.
19. Luzanchuk IA, Kravchenko VI, Medvedev BK, Postol SV. Iodine status and state of iodine prophylaxis among pregnant women. *Endokrynologia*. 2016;21(1):38-44. (in Ukrainian).
20. Pankiv VI. Iodine deficiency prevention in pregnant women. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2008;(14):92-99. (in Ukrainian).
21. Tuccilli C, Baldini E, Truppa E, et al. Iodine deficiency in pregnancy: Still a health issue for the women of Cassino city, Italy. *Nutrition*. 2017 Nov 27;50:60-65. doi: 10.1016/j.nut.2017.11.007.
22. Anaforoğlu İ, Algün E, İnceçayır Ö, Topbaş M, Erdoğan MF. Iodine status among pregnant women after mandatory salt iodisation. *Br J Nutr*. 2016 Feb 14;115(3):405-10. doi: 10.1017/S0007114515004559.
23. Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Sharma SK, Srinivasan K, Zimmermann MB. The iodized salt programme in Bangalore, India provides adequate iodine intakes in pregnant women and more-than-adequate iodine intakes in their children. *Public Health Nutr*. 2015 Feb;18(3):403-13. doi: 10.1017/S136898001400055X.
24. Bouhouch RR, Bouhouch S, Cherkaoui M, et al. Direct iodine supplementation of infants versus supplementation of their breastfeeding mothers: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Mar;2(3):197-209. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70155-4.
25. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Apr;3(4):286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
26. Kravchenko VI, Myronjuk NI, Turchyn VI, Luzanchuk IA, Tkachuk LA. Dynamics of iodine status in the northern regions

of Ukraine affected by the Chernobyl accident. *Endokrynologia*. 2006;11(1):124-133. (in Ukrainian).

27. Kravchenko VI. Iodine deficiency and health of the population of Ukraine. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2008;(18):9-18. (in Ukrainian).

28. Myronjuk NI, Kravchenko VI, Turchyn VI, Kalacheva IV, Hobta SI. Assessment of the level of iodine sufficiency in population and consumption of iodine-containing products in the western region of Ukraine according to national research. *Problemy endokrynnoi patologii*. 2005;(1):42-50. (in Ukrainian).

29. Tananakina NV, Kravchenko VI, Luzanchuk IA, Lubjanova IP, Karakash'jan AN, Kalachova IV. The frequency of cases of goiter and iodine sufficiency in the south-eastern regions of Ukraine at the beginning of National Programme of Iodine Prevention. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2005;(1):34-38. (in Ukrainian).

30. Kravchenko VI. Iodine deficiency as a cause of high prevalence of thyroid pathology in the population of regions affected by the Chernobyl accident. *Zhurnal Nacional'noi Akademii' Medychnykh Nauk Ukrainy*. 2016;22(2):222-229. (in Ukraine).

31. Pashkovs'ka NV. Thyroid pathology and pregnancy. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2012;(48):53-61. (in Ukrainian).

32. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):493-501. doi: 10.1056/NEJMoa1106104.

33. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid*. 2013 May;23(5):523-8. doi: 10.1089/thy.2013.0128.

34. Gerasimov GA, Zimmermann MV. Prevention of iodine deficiency diseases: solved and unsolved problems. *Problemi Endokrinologii*. 2007;53(6):31-33. (in Russian).

35. Katagiri R, Yuan X, Kobayashi S, Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: a systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One*. 2017 Mar 10;12(3):e0173722. doi: 10.1371/journal.pone.0173722.

36. Flechas J. Autoimmune thyroiditis and iodine therapy. *Journal of Restorative Medicine*. 2013 Oct; 2(1):54-59(6). doi: 10.14200/jrm.2013.2.0106.

Отримано 28.01.2018 ■

Кравченко В.И., Медведев Б.К.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Биологическая роль йода и йодная недостаточность как патогенетический фактор возникновения тиреоидной патологии у беременных и ее профилактика

Резюме. В статье нашли отображение наиболее важные научные сведения о роли йода в биологической природе, его участии в различных биологических процессах, в образовании тиреоидных гормонов и реализации их эффектов на уровне различных органов и клеток, которые объясняют возникновение йодозависимых заболеваний. Значительное внимание уделяется роли йода в синтезе тиреоидных гормонов при беременности и выяснению причин повышенной потребности в этом элементе при данном состоянии. Проведен анализ результатов многолетних эпидемиологических исследований, направленных на изучение йодного обеспечения беременных в различных регионах Украины, сотрудниками отдела эпидемиологии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ

им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». Значительное количество этих исследований выполнено при поддержке МЗ Украины, Детского фонда ЮНИСЕФ в Украине, а также центра CDC (Атланта, США), который на протяжении более 15 лет осуществлял контроль за качеством исследований одного из самых важных показателей йодного статуса населения Украины — йодурии. Статья подготовлена как научный информационный материал для эндокринологов, акушеров-гинекологов, гигиенистов, семейных врачей, общественности, МЗ Украины в связи с необходимостью законодательного решения проблемы профилактики йодозависимых заболеваний в Украине.

Ключевые слова: йодная недостаточность; йодозависимые заболевания; беременность; профилактика

V.I. Kravchenko, B.K. Medvedev

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The biological role of iodine and iodine deficiency as pathogenetic factor of thyroid pathology in pregnant women and its prevention

Abstract. The article presents the most important information about the role of iodine in biological nature, its participation in different biological processes, formation of thyroid hormones and their effects on different organs and cells. Much attention is given to the role of iodine in thyroid hormones synthesis and to declaring the causes of increased need of iodine in pregnant women. The results of long-term epidemiological studies on the iodine deficiency in pregnant women in different regions of Ukraine were analyzed. These researches were carried out by the officials of endocrine epidemiology department of the SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism

of the NAMS of Ukraine". A great number of these researches were provided by the Ministry of Health of Ukraine, UNICEF, CDC (Atlanta, USA). The CDC realized quality control of iodine excretion — one of the most important markers of iodine status in population. The article presents scientific information for endocrinologists, gynaecologists, hygienists, family doctors, the public, the Ministry of Health of Ukraine because of necessity to implement legislative solution to the problem of iodine diseases prevention.

Keywords: iodine deficiency; iodine deficiency disorders; pregnancy; prevention