

УДК 612.06-616-098-546.47-006.5

DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127094

Турчина С.І.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

Вітамінно-мікроелементні комплекси й лікування дифузного нетоксичного зоба

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):59-66. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127094

Резюме. Актуальність. Вивчено вміст мікроелементів та вітамінів у підлітків із дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ). **Мета дослідження:** обґрунтувати застосування вітамінно-мікроелементних комплексів при лікуванні підлітків із ДНЗ. **Матеріали і методи.** У 109 дівчат та 97 хлопців 9–17 років із ДНЗ оцінено вміст вітамінів (А, Е, В₁ та В₂), есенціальних (Se, Zn) та токсичних (Pb, Cd, Co) мікроелементів з урахуванням функціонального стану тиреоїдної системи та перебігу зоба. **Результати.** На формування та перебіг ДНЗ впливає ступінь вітамінного та мікроелементного дисбалансу. Встановлено, що несприятливий перебіг ДНЗ відбувається на тлі вірогідного зменшення рівня вітамінів А, а також Se та Zn на тлі надмірного накопичення Pb та Cd. Вивчено характер взаємозв'язку між функціональним станом тиреоїдної системи, вмістом вітамінів і мікроелементів у хворих на ДНЗ. Доведено, що лікування та вторинна профілактика ДНЗ передбачає не тільки застосування препаратів калію йодиду, але й корекцію мікроелементно-вітамінного дисбалансу з додатковим призначенням препаратів Se, Zn, вітамінів А, Е та групи В. **Висновки.** Дисбаланс вітамінів та мікроелементів є додатковим фактором формування ДНЗ в умовах легкого йодного дефіциту. Несприятливий перебіг ДНЗ відбувається на тлі зменшення рівня вітаміну А, есенціальних мікроелементів (Se та Zn) та надмірного накопичення токсичних мікроелементів (Pb і Cd). Корекція мікроелементно-вітамінного дисбалансу є необхідною складовою лікування ДНЗ та запобігання його несприятливому перебігу. У разі зменшення рівня селену доцільним є застосування антиоксидантного комплексу Оксилік, а в разі дефіциту цинку додатково призначають Цинкіт.

Ключові слова: дифузний нетоксичний зоб; мікроелементи; вітаміни; лікування; підлітки

Вступ

На сьогодні не викликає сумнівів мультифакторна природа дифузного нетоксичного зоба (ДНЗ). У багатьох дослідженнях доведена роль мікроелементного й вітамінного дисбалансу щодо формування й перебігу зоба, особливо в регіонах з легким йодним дефіцитом [1–4]. Численні фундаментальні дослідження з біохімії, молекулярної фармакології мікроелементів показали, що в профілактиці й терапії йододефіцитних станів не можна не брати до уваги тісний зв'язок метаболізму йоду з метаболізмом інших мікронутрієнтів, які за своєю дією є синергістами йоду.

Обговорюючи внесок мікроелементного дисбалансу у формування зоба, особливо увагу приділяють селену (Se) та цинку (Zn) [5–8]. Найважливіше значення для функціонування щитоподібної залози

(ЩЗ), насамперед для метаболізму тиреоїдних гормонів, має мікроелементна пара йод і селен [9–13]. На той час як йод є необхідним як будівельний матеріал, з якого утворюються два основних гормони ЩЗ — тироксин (Т₄) і трийодтиронін (Т₃), Se має важливе значення для біосинтезу селенобілків тиреоїдного метаболізму. Наприклад, Se-залежні йодтироніни дейодинази контролюють переробку надлишку тиреоїдних гормонів, а внутрішньоклітинний і секретований Se-залежний глутатіон пероксидази залучений в антиоксидантний захист ЩЗ [14, 15]. Особливо важлива роль належить дейодиназі 2-го типу, що каталізує активуюче дейодування Т₄ з утворенням Т₃, тим самим модулюючи наявність Т₃ в окремих тканинах. Дефіцит Se розглядають як фактор економії йоду, але за умови йодного дефіциту супутній дефіцит селену сприяє зниженню функ-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2018
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Турчина Світлана Ігорівна, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділення ендокринології, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», пр. Ювілейний, 52А, м. Харків, 61153, Україна; e-mail: svetlanaturchina00@gmail.com
For correspondence: S. Turchina, MD, PhD, Leading Research Fellow at the Department of Endocrinology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Ubileyniy av., 52A, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: svetlanaturchina00@gmail.com

ції ЩЗ, підвищує чутливість тиреоцитів до некрозу [16]. За умови дефіциту Se знижується проліферація тиреоїдних клітин і посилюється проліферація фібробластів, що сприяє розвитку фіброзу й перешкоджає відновленню тиреоїдної тканини. Слід зазначити, що при глибокому дефіциті Se (менше від 0,02 мг/кг) припиняється синтез селенспецифічних білків (глутатіонпероксидази, йодтироніндейодинази, тіоредоксинредуктази, селенопротеїнів та ін.) [17, 18].

Причинами дефіциту Se є низький вміст білків і жирів у раціоні, хвороби печінки, вплив токсичних металів, радіаційний вплив, дисбактеріоз, алкоголізм, пухлини, парентеральне харчування, а також низький вміст цього мікроелемента в ґрунті, воді та продуктах [19]. Відповідно до результатів проведених в останні роки досліджень, значно збільшилась кількість регіонів, у яких було виявлено дефіцит Se та збільшення частоти тиреоїдної патології [20–24]. Так, незважаючи на те, що основним чинником розвитку ДНЗ у дітей Чернігівської області є йодний дефіцит, супутній дефіцит Se обтяжує йододефіцитний стан та є другим за значимістю зобогенним чинником [23].

У дівчат Харківської області виявлено дефіцит Se та обґрунтовано необхідність виявлення селенодефіцитних територій в Україні [21].

У літературі наведено експериментальні й клінічні дані, що підтверджують гіпотезу про зобогенну дію дефіциту Zn, який є компонентом понад 200 металопроїнів, у тому числі ядерного рецептора T₃ [7, 25], що пояснює необхідність даного мікроелемента для реалізації біологічних ефектів тиреоїдних гормонів. У структурі цього рецептора виявлено так звані цинкові пальці — спеціалізовані фрагменти білка, що хелатують Zn. Фермент супероксиддисмутаза, що містить Zn, забезпечує антиоксидантний захист ЩЗ, а зниження активності цього ферменту збільшує ризик гіперплазії ЩЗ [25, 26]. Висловлюється припущення, що рівень Zn у добовій сечі відбиває функціональний стан ЩЗ, а зниження його екскреції може бути ознакою гіпотиреозу [27]. За даними експериментальних досліджень, дефіцит Zn супроводжується гіпоплазією тимуса й розвитком імунodefіциту, головним чином Т-клітинного, що також негативно впливає на стан тиреоїдної системи. У свою чергу, дефіцит Zn може призводити до посиленого накопичення в організмі кадмію (Cd) та свинцю (Pb) — функціональних антагоністів цинку, особливо на тлі дефіциту білка в раціоні [35]. При надмірному надходженні Pb в організм людини, особливо при хронічній свинцевій інтоксикації, виявляли відхилення від норми вмісту Zn в плазмі й цільній крові, що свідчить про порушення його обміну в організмі [25].

Вплив кобальту (Co) на тиреоїдну систему залежить від його кількості. Так, у незначних концентраціях він бере участь у процесах синтезу тиреоїдних гормонів, і навпаки, при збільшенні його рівня знижується активність тирозинійодинази, що регулює йодування тирозину, а також цитохромоксида-

зи, що бере участь в окисленні йодиду в йодад [28]. Надмірне накопичення Co може призводити до гіпотиреозу та гіперплазії ЩЗ, що зумовлено пригніченням зв'язування йодиду ЩЗ [27].

На сьогодні не викликає сумнівів вплив вітамінів на стан тиреоїдної системи та їх тісний зв'язок із мікроелементами, особливо при патології ЩЗ. Доведено, що поєднаний дефіцит йоду й вітамінів, особливо в період статевого дозрівання [28], істотно порушує функціонування ЩЗ [29]. Зокрема, встановлено, що ендемічний зоб у регіонах, у яких поєднується дефіцит йоду й вітаміну А, має більш тяжкий перебіг, ніж при монодефіциті йоду [25, 26]. Зазначений факт пояснюється тим, що ретинол бере участь у процесах регуляції синтезу тиреоїдного гормону (ТТГ) гіпофізом, активності тиреоїдної дейодинази й білка — транспортера йоду, тим самим модулюючи метаболізм гормонів ЩЗ [30]. Прийом ретиноевої кислоти призводить до активації експресії гена ТТГ, підвищення активності натрій-/йодид-симпортера (тобто білка — транспортера йоду), збільшення рівня сироваткового Т₃, що значно підвищує ефективність лікування хворих на гіпотиреоз [26, 31–33].

Вітамін Е впливає на ядерні рецептори клітинмішеней, зв'язується з фрагментами ДНК і стимулює транскрипцію генів, що кодують білки, які беруть участь у метаболізмі тиреоїдних гормонів. Результатом впливу вітаміну Е на процеси транскрипції є активація біосинтезу гемсинтезуючих ферментів — синтетази й дегідрогенази [34].

Також для нормального метаболізму йоду необхідні вітаміни групи В, що входять до складу багатьох ферментів, зокрема йодтирозиндейодинази, подвійної оксидази, й беруть участь у біосинтезі тиреоїдних гормонів. Вітамін В₂ у складі рибофлавінзалежного ферменту йодтирозиндейодинази вивільняє йодид з моно- і дейодтирозину, що утворюються в процесі біосинтезу гормонів ЩЗ [34]. Вітамін В₁ бере участь у синтезі тиреоїдних гормонів і в антиоксидантному захисті ЩЗ від шкідливої дії вільних радикалів [27, 38]. Фолати (В₉) і В₁₂ у комплексі із вітаміном А впливають на ріст і розвиток ЩЗ та продукування ТТГ гіпофізом [28].

Однак, незважаючи на доведену мультифакторну природу ДНЗ у регіонах із легким йодним дефіцитом, дотепер немає єдиних профілактичних і реабілітаційних програм, спрямованих на усунення всіх несприятливих факторів, що призводять до формування та прогресування зоба. Відповідно до чинних протоколів профілактики та терапії ДНЗ [39] перш за все призначають препарати калію йодиду, що не завжди є ефективним, особливо в разі поєднання декількох несприятливих факторів. Так, нераціональне харчування з переважанням вуглеводистої моделі може відігравати роль додаткового струмогенного фактора, бо воно не тільки посилює йодний дефіцит, але й призводить до дефіциту білка, вітамінів, мікроелементів [40], обтяжуючи тим самим зобну ендемію [41]. І навпаки, додаткове вживання вітамінів і мікроелементів зменшує захворюваність

на тиреопатії та впливає на ефективність лікування. Доведено, що зниження вмісту в їжі продуктів, що містять вітамін А, призводить до порушення структури тиреоглобуліну і, відповідно, синтезу тиреоїдних гормонів, а застосування при лікуванні пацієнтів із гіпотиреозом вітаміну А сприяє підвищенню ефективності терапії [33]. У регіонах із доведеним дефіцитом Se обґрунтовано необхідність проведення адекватних профілактичних та лікувальних заходів із застосування селеновмісних препаратів [21].

Отже, визначення стану вітамінного й мікроелементного балансу у хворих на ДНЗ є актуальним напрямком сучасних наукових досліджень, що має величезне практичне значення, бо дозволяє обґрунтувати застосування вітамінно-мікроелементних комплексів у профілактично-лікувальних програмах для хворих на ДНЗ.

Мета дослідження: обґрунтувати застосування вітамінно-мікроелементних комплексів при лікуванні підлітків із дифузним нетоксичним зобом.

Матеріали і методи

В умовах консультативної поліклініки та ендокринологічного відділення ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» проведено комплексне обстеження та ретроспективний аналіз медичної документації 206 підлітків (109 дівчат та 97 хлопців) віком 9–17 років із ДНЗ, у яких зоб був вперше діагностований у віці 9–13 років — у період пре- або раннього пубертату.

На підставі результатів динамічного спостереження за підлітками, у яких ДНЗ був діагностований в пре- чи ранньому пубертаті, виділено групи:

— I група (з умовно сприятливим перебігом захворювання) — об'єм ЩЗ став відповідати нормативним показникам (26 хлопців та 31 дівчина);

— II група (з умовно несприятливим перебігом захворювання) — хворі, у яких зберігалось збільшення об'єму ЩЗ (42 хлопці та 45 дівчат).

Діагноз «дифузний нетоксичний зоб» було встановлено відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [39]. Ультразвукове дослідження ЩЗ проводили за допомогою ультразвукового сканера SLE-101 РС лінійним датчиком 51 мм із частотою 7,5 МГц. Концентрацію ТТГ, вільних фракцій тиреоїдних гормонів (fT_4 і fT_3) визначали методом імуноферментного аналізу на фотометрі Humagreader (Німеччина) за допомогою комерційних наборів фірми «Алкор Біо» (м. Санкт-Петербург). При визначенні функціонального стану ЩЗ звертали увагу як на рівень ТТГ та тиреоїдних гормонів, так і на їх співвідношення, що дозволило об'єктивізувати діагностику тиреоїдної дисфункції в підлітковому віці. Еутиреоїдний стан діагностували при оптимальному рівні ТТГ (1,2–2,5 мМО/л) та співвідношенні ТТГ/ fT_4 до 0,19 ум.од., мінімальну тиреоїдну недостатність (МТН) — при ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/л та ТТГ/ fT_4 — від 0,19 до 0,29 ум.од., субклінічний гіпотиреоз (СГ) — при ТТГ від 4,0 до 10,0 мМО/л та ТТГ/ fT_4 — понад 0,29 ум.од., маніфестний гіпо-

тиреоз — при підвищенні ТТГ понад 10 мМО/л і зниженні fT_4 [42]. Антитілоутворювальна активність оцінювалась за показниками антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) і тиреоглобуліну (ТГ), які визначались імуноферментним методом за допомогою наборів науково-виробничої лабораторії «Гранум» (м. Харків). Позитивним тест на наявність антитіл вважався при рівні антитіл до ТПО понад 30 МО/л, а антитіл до ТГ — понад 100 МО/л.

У сироватці крові вивчали вміст Zn із застосуванням комерційних наборів BIO-LA-TEST (Чеська Республіка) та DAC-SpectroMed (Молдова). У волоссі — Se, Cd, Co та Pb методом атомно-абсорбційної спектроскопії. Отримані результати досліджень вмісту хімічних елементів у сироватці крові та волоссі порівнювали з референтними значеннями. Рівень ретинолу (вітамін А) і токоферолу (вітамін Е) у крові, а в добовій сечі — тіаміну (B_1) і рибофлавіну (B_2) визначали флуориметричним методом [43].

Комплекс досліджень був проведений з урахуванням основних положень Європейської конвенції із захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986), директиви Ради Європейського економічного товариства із захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986) та відповідно до етичних та морально-правових вимог статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину. Дослідження ухвалені Комітетом з медичної етики при ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Результати обстеження підлітків об'єднано в електронний банк даних, їх математична обробка була проведена за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17.0, Microsoft Excel 2007. Статистичний аналіз припускав оцінку нормальності розподілу змінних, що вивчалися з використанням тесту Колмогорова — Смирнова. За умови нормального розподілу даних вони наведені у вигляді середніх арифметичних значень (M) із середньоквадратичним відхиленням (σ) та середньою похибкою середньоарифметичного (m), за відсутності нормального розподілу даних у ряді наведено показники медіани та квантилів (Me [Lq ; Uq]). Для порівняння середніх значень у двох незалежних групах використовувався t -критерій Стюдента, у трьох та більше групах — ANOVA. Для оцінки вірогідності відмінностей використовувались також непараметричні методи: критерій Уїлкоксона — Манна — Уїтні та Колмогорова — Смирнова (для двох незалежних груп) або критерій Крускала — Уолліса та медіанний тест (для трьох та більше груп). Значущість розбіжностей відсотків оцінювалась за методом кутового перетворення Фішера. Взаємозв'язок між двома ознаками оцінювався за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта Пірсона r (у разі аналізу кількісних ознак) або Кендалла τ (якщо одна з ознак є якісною). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05. Для уточнення взаємозв'язку

між досліджуваними параметрами та ролі окремих факторів у формуванні ДНЗ, його несприятливого перебігу, порушенні статевого розвитку на тлі зоба у підлітків використовувався регресійний аналіз [44].

Результати

З метою визначення впливу вітамінного та мікроелементного дисбалансу на формування й прогресування ДНЗ у підлітків, які мешкають в умовах легкого йодного дефіциту, проведено аналіз показників вітамінів (А, Е, В₁ і В₂), есенціальних (Se, Zn) та токсичних мікроелементів (Pb, Cd, Co) з урахуванням функціонального стану тиреоїдної системи та перебігу зоба.

У результаті індивідуального аналізу показників елементного статусу підлітків із зобом встановлено зниження Se у 39,4 % обстежених. Майже в третини хворих із ДНЗ (27,8 %) підвищувався вміст Co у волоссі. Концентрації Zn у сироватці крові були як зниженими (7,3 %), так і підвищеними (21,8 %). У 63,9 % підлітків із ДНЗ збільшувався вміст Cd, у 38,9 % — Pb, у 28,0 % — Co.

Під час дослідження вмісту вітамінів встановлено, що концентрація вітамінів у підлітків із ДНЗ коливалася в значних межах. Встановлено, що середні по групі показники вітамінів А (1,23 [0,80–1,83] мкмоль/л) та Е (20,48 [12,47–26,75] мкмоль/л) були дещо вищими, ніж у контролі (вітамін А — 0,8 [0,66–1,61] мкмоль/л), $p < 0,02$; вітамін Е — 14,15 [11,37–18,79] мкмоль/л, $p < 0,02$), а концентрації вітамінів В₁ та В₂ не відрізнялись від контрольних значень. Однак під час індивідуального аналізу встановлено зниження рівня вітаміну А у 16,2 % обстежених, вітаміну Е — у 19,1 %, вітаміну В₁ — у 14,3 % та вітаміну В₂ — у 25,0 %.

Також при індивідуальному аналізі рівня вітаміну А в підлітків із ДНЗ у стані еутиреозу встановлено підвищений його вміст у 46,1 % пацієнтів, що вірогідно частіше, ніж у хворих з ознаками МТН (19,2 %; $p_1 < 0,05$), особливо в стані СГ (7,7 %; $p_2 < 0,001$). У підлітків з ознаками МТН виявлено дуже сильну негативну кореляцію рівня вітаміну А з показниками ТТГ ($r = -0,98$; $p < 0,0001$).

Для визначення ролі дисбалансу мікроелементів і вітамінів у перебігу ДНЗ у підлітків зіставлено їх показники у хворих із сприятливим та несприятливим перебігом зоба. Результати проведеного аналізу дозволили встановити, що в підлітків із несприятливим перебігом ДНЗ рівень ретинолу був вірогідно менший, ніж у підлітків зі сприятливим перебігом захворювання (рис. 1).

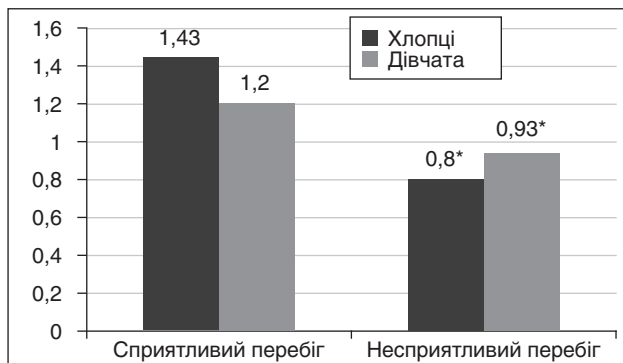


Рисунок 1. Показники вмісту ретинолу у хворих на ДНЗ із різними ступенями зоба

Примітка: * — вірогідність відмінностей показників у групах із сприятливим та несприятливим перебігом ($p < 0,05$).

Також у підлітків із несприятливим перебігом ДНЗ був вірогідно нижчим рівень Se, а Cd та Pb, навпаки, вищим, ніж у підлітків зі сприятливим перебігом зоба (табл. 1). Зміни вмісту Se та Cd сприяли зменшенню співвідношення Se/Cd, що було найбільш притаманне хворим із несприятливим перебігом захворювання (0,51 [0,35–1,23] ум.од.) проти показників у хворих зі сприятливим перебігом захворювання (2,47 [1,08–2,43] ум.од., $p < 0,05$).

Під час проведення покрокової регресійної процедури отримано рівняння, що з високим рівнем вірогідності свідчить про негативний вплив збільшення накопичення токсичних мікроелементів (Cd, Co) у поєднанні зі зниженням концентрації Se на прогресування збільшення об'єму ЩЗ ($V_{\text{ЩЗ}} = 0,5 \text{ ТТГ} + 11,6 \text{ Co} + 14,4 \text{ Cd} - 4,6 \text{ Se}$; $R^2 = 97,9 \%$; $p < 0,01$).

Отже, несприятливий перебіг захворювання має місце на тлі надмірного накопичення Cd та Pb, що супроводжується антагоністичними відношеннями із Se (Cd-Se; $r = -0,49$; $p < 0,02$; Pb-Se; $r = -0,28$; $p < 0,1$).

Відповідно до сучасних поглядів, антагонізм між есенціальними та токсичними мікроелементами може бути обумовлений конкурентним зв'язуванням транспортних білків, не виключаючи трансмембранні транспортні системи, причетні до депонування есенціальних мікроелементів, що підтверджено багатьма клінічними та експериментальними дослідженнями [14].

Вивчення взаємозв'язку між функціональним станом тиреоїдної системи і вмістом вітамінів і мікроелементів у хворих на ДНЗ дозволило вста-

Таблиця 1. Рівень мікроелементів у підлітків із ДНЗ з урахуванням перебігу ДНЗ (мкг/г), $M \pm m$, Me [Lq; Uq]

Група	Показник			
	Se	Cd	Pb	Co
I	0,75 ± 0,40 0,84 [0,07; 1,30]	0,25 ± 0,04 0,22 [0,15; 0,30]	0,66 ± 6,84 39,20 [31,8; 72,50]	0,41 ± 0,05 0,39 [0,18; 0,59]
II	0,35 ± 0,40 0,17* [0,09; 0,52]	0,43 ± 0,03 0,42* [0,37; 0,52]	60,38 ± 10,88 61,30* [33,90; 74,60]	0,41 ± 0,06 0,39 [0,26; 0,51]

Примітка: * — вірогідність відмінностей між групами ($p < 0,05$).

новити, що в підлітків зі сприятливим перебігом захворювання вміст fT4 був прямо пов'язаний із рівнями Zn та вітаміном А (fT4 = 4,8 віт. А + 0,9 Zn; $R^2 = 92,0\%$; $p < 0,01$); у хворих з ознаками тиреоїдної дисфункції та несприятливим прогнозом — із Zn, співвідношенням Se/Cd, вітаміном B₁; обернено — із Pb (fT4 = 9,6 віт. B₁ + 1,4 Zn + 0,4 Se/Cd — 0,1 Pb; $R^2 = 99,1\%$; $p < 0,01$). Дослідження кореляційних зв'язків між складовими регресійного рівняння визначило наявність негативної кореляції між Zn та Pb ($r = -0,50$; $p < 0,005$), що підтверджує дані літератури про антагоністичні відношення між есенціальними та токсичними мікроелементами. Так, зменшення концентрації йоду, Se та Zn відбувається при надмірному накопиченні Cd, Pb та інших токсичних металів, що здатні заміщати іони Zn у фінгерних білках клітинних ядер, транскрипційних факторах і гормонзв'язуючих білках, що порушує внутрішньоклітинну трансдукцію сигналів і експресію генів, призводить до зниження рівня тиреоїдних гормонів та підвищення продукції ТТГ у гіпофізі [47, 48].

Обговорення

Отже, отримані результати підтверджують сучасний погляд на ДНЗ як на мультифакторне захворювання, на формування та перебіг якого значною мірою впливає ступінь вітамінного та мікроелементного дисбалансу. Доведено, що несприятливий перебіг ДНЗ відбувається на тлі вірогідного зменшення рівня вітаміну А й таких есенціальних мікроелементів, як цинк та селен, які беруть безпосередню участь у біосинтезі тиреоїдних гормонів та реалізації їх дії. Надмірне накопичення токсичних мікроелементів (свинцю та кадмію), які за своєю дією є антагоністами зазначених есенціальних мікроелементів, негативно впливає на ефективність лікування та перебіг зоба.

Зазначене дозволяє розглядати ДНЗ як наслідок комплексного мікроелементозу та свідчить про необхідність розробки нових підходів до корекції мікроелементно-вітамінного дисбалансу при лікуванні порушень ЩЗ. Так, у разі зменшення рівня Se, Zn, вітаміну А та вітамінів групи В, збільшення вмісту токсичних металів (Cd, Pb) підліткам із несприятливим прогнозом ДНЗ до препаратів йодиду калію додатково призначаються препарати Se, Zn, вітаміну А та групи В у разових вікових дозах у вигляді монотерапії при ізольованому дефіциті нутрієнтів або в комплексі — у разі їх поєданого зниження.

Відповідно до даних літератури [25], саме одночасне застосування препаратів йодиду калію, Se та Zn найбільш доцільне при надмірному накопиченні токсичних металів (Cd, Pb). Призначення означеного комплексу (йодид калію + Se + Zn) сприяє не тільки нормалізації рівня есенціальних мікроелементів, але й зниженню концентрацій токсичних, що підтверджено клінічними і експериментальними дослідженнями. Саме комплексне призначення препаратів приводить до істотного зменшення вміс-

ту всіх трьох токсичних мікроелементів у волоссі, нормалізації рівня есенціальних нутрієнтів та морфофункціонального стану ЩЗ.

Для корекції мікроелементного та вітамінного дисбалансу рекомендовано застосовувати фармакологічні препарати компанії Worwag Pharma (Німеччина), створені за високотехнологічною фармацевтичною методикою. Перш за все це стосується комплексу ОксидЛік, що є синергійною комбінацією антиоксидантів (Se, вітаміни Е і С, лікопін та бета-каротин), які перебувають в емульгованому стані в оточенні есенціальних фосфоліпідів та поміщені в желатинову капсулу, що забезпечує високий рівень засвоєння препарату. Одна капсула ОксидЛіку містить: природного Se (у вигляді дріжджів) 50 мкг, вітаміну С — 300 мг, вітаміну Е (природного походження токоферол, дистилат із рослинної олії) — 6 мг, провітаміну А — 2 мг (диспергований бета-каротин), лікопін (каротиноїду з екстракту томатів) — 2 мг.

Слід зазначити, що до складу ОксидЛіку входить органічний Se в комплексі з цистеїном і метіоїном, завдяки чому мікроелемент активно залучається в біохімічні процеси синтезу селеновмісних протеїнів та сприяє суттєвому підвищенню маркерів селенового статусу без загрози накопичення в клітинах токсичного вільного гідроселеніт-аніону, а синергізм між Se та вітамінами А, Е і С збільшує засвоєння мікроелемента та дозволяє використовувати ОксидЛік у комплексному лікуванні захворювань ЩЗ.

Важливим компонентом комплексу ОксидЛік є лікопін (представник групи каротиноїдів), що характеризується високою антиоксидантною активністю й відсутністю токсичної дії навіть у високих дозах. Лікопін і бета-каротин — найбільш біологічно активні форми каротиноїдів. Бета-каротин утворює лабільний пул, який під впливом ферменту каротинози конвертує каротин у вітамін А залежно від потреби організму та дозволяє запобігти надмірному вмісту вільної фракції бета-каротину в крові, що має прооксидантні властивості та сприяє утворенню проканцерогенів. Бета-каротин і лікопін взаємно потенціюють антиоксидантну активність один одного, а вітамін С відновлює активність токоферолів і каротиноїдів, уповільнює окислення ліпопротеїнів, що переносять ці жиророзчинні вітаміни. Дуже важливим є й той факт, що ОксидЛік містить фізіологічно безпечні дози Se та вітамінів А, Е та С. Відповідно до даних доказової медицини, перевищення необхідного дозового порога є неприпустимим, особливо в дітей та підлітків. Це має дуже велике значення при лікуванні підлітків із ДНЗ з огляду на широкий діапазон коливання вмісту ретинолу та токоферолу — від знижених до вірогідно збільшених показників. Режим застосування препарату — 1 капсула під час їжі 1 раз на добу, що виключає передозування.

У разі наявності доведеного дефіциту Zn додатково призначають Цинкіт (Worwag Pharma, Німеччина) у формі шипучих розчинних таблеток, що містять 44,0 мг цинку сульфату (10,0 мг цинку).

Приймати Цинкіт для вторинної профілактики та корекції цинкдефіцитних станів рекомендовано по 1 шипучій таблетці 1 раз на добу. Підліткам з 14 років з ознаками затримки росту та статевого дозрівання добову дозу доцільно збільшувати до 2 шипучих таблеток вранці та ввечері після їжі. У цьому разі ОксиЛік призначають по 1 капсулі після обіду. Зазначена схема дозволяє уникнути конкуренції між есенціальними мікроелементами (Zn і Se) та забезпечує високий рівень засвоєння мікронутрієнтів. Лікування проводять протягом двох місяців і повторюють 2–3 рази на рік у випадку несприятливого перебігу ДНЗ.

Застосування зазначених препаратів для лікування хворих на ДНЗ у комплексі з базовою терапією препаратами калію йодиду є не тільки безпечним, але й ефективним, бо дозволяє як запобігти формуванню вітамінно-мікроелементного дисбалансу, так і провести його корекцію.

Висновки

1. Дисбаланс вітамінів та мікроелементів є додатковим фактором формування ДНЗ за умови легкого йодного дефіциту.

2. Несприятливий перебіг ДНЗ відбувається на тлі зменшення рівня вітаміну А, есенціальних мікроелементів (Se та Zn) та надмірного накопичення токсичних мікроелементів (Pb та Cd).

3. Корекція мікроелементно-вітамінного дисбалансу є необхідною складовою лікування ДНЗ та запобігання його несприятливому перебігу.

4. У разі зменшення рівня Se доцільним є застосування антиоксидантного комплексу ОксиЛік, а в разі дефіциту цинку додатково призначають Цинкіт.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

- Veldanova MV. Endemic goitre as microelementosis. *Meditinskii nauchnyi i uchebno-metodicheskii zhurnal*. 2001;(6):150-173. (in Russian).
- Gromova OA, Torshin Iu, Kosheleva NG. Molecular iodine synergists: new data about effective prevention and therapy of iodine deficiency disorders in pregnancy. *RMJ*. 2011;19(1):51-59. (in Russian).
- Rustembekova SA, Ametov AS, Tliashinova AM. Disbalance of elements in thyroid pathology. *RMJ*. 2008;16(16):1078-1081. (in Russian).
- UNICEF Ukraine. Micronutrient malnutrition. Elimination of iodine deficiency: request for applications. UNICEF Ukraine; 2009. 22 p.
- Detkov VYu, Skalny AV, Lomakin YuV. Essential trace elements in the hair of children from Saint-Petersburg. *Trace elements in medicine*. 2012;13(3):41-44. (in Russian).
- Jain RB. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Jun;159(1-3):87-98. doi: 10.1007/s12011-014-9992-9.
- Ertek S, Cicero AF, Caglar O, Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)*. 2010 Jul-Sep;9(3):263-8. PMID: 20688624.
- Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009 Sep;9(3):277-94. PMID: 19594417.
- Pankiv VI. Problem of combined selenium and iodine deficiency in the development of thyroid pathology. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2014;(61):75-80. doi: 10.22141/2224-0721.5.61.2014.76859. (in Russian).
- Shabalina EA, Morgunova TB, Orlova SV, Fadeyev VV. Selenium and thyroid gland. *Klinicheskaia I eksperimentalnaia tiroidologia*. 2011;7(2):7-18. (in Russian).
- Chanoine JP. Selenium and thyroid function in infants, children and adolescents. *Biofactors*. 2003;19(3-4):137-43. PMID: 14757964.
- Lacka K, Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Pol Merkur Lekarski*. 2015 Jun;38(228):348-53. PMID: 26098657.
- Rahul S, Geeta J. Selenium in health and disease. *Kuwait Med J*. 2007;39(1):10-18.
- Saxena R, Jaiswal G. Selenium and its role in health and diseases. *Kuwait Med J*. 2007;39(1):10-18.
- Kvicala J, Zamrazil V. Effect of iodine and selenium upon thyroid function. *Cent Eur J Public Health*. 2003 Jun;11(2):107-13. PMID: 12884559.
- Schomburg L, Kohrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol Nutr Food Res*. 2008 Nov;52(11):1235-46. doi: 10.1002/mnfr.200700465.
- Aydin K, Kendirci M, Kurtoğlu S, Karaküçük EI, Kiriş A. Iodine and selenium deficiency in school-children in an endemic goiter area in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Jul-Aug;15(7):1027-31. PMID: 12199330.
- Guastamacchia E, Giagulli VA, Licchelli B, Triggiani V. Selenium and Iodine in Autoimmune Thyroiditis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(4):288-92. PMID: 26088475.
- Combs GF, Midthune DN, Patterson KY, et al. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentration in healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1808-14. doi: 10.3945/ajcn.2008.27356.
- Marushko IuV, Ostapenko IuIu. The role of selenium in clinical practice. *Dytiachyi likar*. 2012;5(18):32-36. (in Russian).
- Goncharova OA, Il'ina IM. Selenium and autoimmune thyroiditis. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2010;(30):71-74. (in Ukrainian).
- Goncharova OA. Justification for identifying selenodeficient areas in Ukraine and organizations corrective measures (literature review and own data). *Problemi endokrinnoi patologii*. 2016;1(55):63-70. (in Russian).
- Osadtsiv OI, Vasilkova GM, Kravchenko VI, Andrusishina IM, Ulanovich TV, Osadtsiv IV. Research of environment trace elements influence on diffuse goiter development at children of the Chernigov region. *Endokrynologia*. 2012;17(2):7-15. (in Ukrainian).
- Kravchenko VI, Osadtsiv OI, Andrusishina IM. Study of the impact of selenium deficiency on diffuse goiter development in children of Chernigov region. *Endokrynologia*. 2012;17(3):7-12. (in Ukrainian).
- Karachentsev YuI, Goncharova OA, Podoroga YeI, Ilyina IM, Nikishina LE. Selenium supply of certain areas of Sumy region and features of thyroid pathology prevalence. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2013;(53):17-20. doi: 10.22141/2224-0721.5.53.2013.84474. (in Russian).

26. Barysheva ES. The role of microelements in the functional and structural homeostasis of the thyroid gland (clinical and experimental research). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2010;(31):15-25. (in Russian).
27. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;24(1):117-32. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.012.
28. Aminzadeh M, Karamzadeh Z, Amirhakimi GH, Zare-Javid A. Is there a Difference in Zinc and Vitamin A Status between Children with and without Goiter. *J Food Nutr Disor*. 2013;2:5. doi: 10.4172/2324-9323.1000127.
29. Lippi G, Montagnana M, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Prevalence of folic Acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am J Med Sci*. 2008 Jul;336(1):50-2. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31815c3b5b.
30. Burtseva TI, Notova SV, Skal'nyy AV, Burlutskaya OI. Hygienic estimation of provision with vitamins in Orenburg schoolchildren. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2009;8(2):44-48. (in Russian).
31. Muhlbauser M, da Silva AC, Marassi MP, Lourenço AL, Ferreira AC, de Carvalho DP. Retinoic acid modulation of thyroid dual oxidase activity in rats and its impact on thyroid iodine organification. *J Endocrinol*. 2010 Jun;205(3):271-7. doi: 10.1677/JOE-09-0421.
32. Silva AC, Marassi MP, Muhlbauser M, Lourenço AL, Carvalho DP, Ferreira AC. Retinoic acid effects on thyroid function of female rats. *Life Sci*. 2009 May 8;84(19-20):673-7. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.010.
33. Biebinger R, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF, Zimmermann MB. Vitamin A repletion in rats with concurrent vitamin A and iodine deficiency affects pituitary TSHbeta gene expression and reduces thyroid hyperstimulation and thyroid size. *J Nutr*. 2007 Mar;137(3):573-7. PMID: 17311942.
34. Zimmermann MB. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary-thyroid axis. *Int J Vitam Nutr Res*. 2007 May;77(3):236-40. doi: 10.1024/0300-9831.77.3.236.
35. Koh M, Takitani K, Miyazaki H, Yamaoka S, Tamai H. Liver X receptor up-regulates α -tocopherol transfer protein expression and α -tocopherol status. *J Nutr Biochem*. 2013 Dec;24(12):2158-67. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.008.
36. Thomas SR, McTamney PM, Adler JM, Laronde-Leblanc N, Rokita SE. Crystal structure of iodotyrosine deiodinase, a novel flavoprotein responsible for iodide salvage in thyroid glands. *J Biol Chem*. 2009 Jul 17;284(29):19659-67. doi: 10.1074/jbc.M109.013458.
37. Jindahra P, Dejthevaporn C, Komindr S, Songchitsomboon S, Witoonpanich R. Polyneuropathy from thiamin deficiency associated with thyrotoxicosis. *J Med Assoc Thai*. 2005 Oct;88(10):1438-41. PMID: 16519393.
38. Turan M, Cayir A, Cetin N, et al. An investigation of the effect of thiamine pyrophosphate on cisplatin-induced oxidative stress and DNA damage in rat brain tissue compared with thiamine: thiamine and thiamine pyrophosphate effects on cisplatin neurotoxicity. *Hum Exp Toxicol*. 2014 Jan;33(1):14-21. doi: 10.1177/0960327113485251.
39. Torshin IY, Gromova OA, authors; Skvortcova VI, Suhikh GT, editors. *Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice*. New York: Nova Science Publishers; 2009. 250 p.
40. Ministry of Health of Ukraine. Order № 254 dated April 27, 2006. On the approval of protocols for the provision of medical assistance to children in the specialty "Pediatric Endocrinology". Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html. Accessed: April 27, 2006. (in Ukrainian).
41. Samsonov MA. Conception of the balanced nutrition and its value in the study of mechanisms of curative food action. *Voprosy pitaniia*. 2001;5:3-9. (in Russian).
42. Shchepliagina LA, Makulova ND, Maslova OI. State of cognitive sphere in children from districts with the iodine deficiency. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal*. 2007;(2):29-41. (in Russian).
43. Kamins'kyj OV, Afanas'jev DJe, Kovalenko OM, Tepla OV, Cheren'ko SM, authors; Kamins'kyj OV, editor. *Standarty nadannja medychnoi' dopomogy hvorym z patologicnymy stanamy shhytopodibnoi' zalozy v umovah dii' negatyvnyh chynnykiv dovkillja: metodychnyj posibnyk [Standards for the provision of medical care to patients with pathological conditions of the thyroid gland under conditions of exposure to negative environmental factors: a methodical manual]*. 2nd ed. Kyiv: Start-98; 2015. 224 p. (in Ukrainian).
44. Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al, authors; Karpishchenko AI, editor. *Meditynskie laboratornye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike. Tom 2 [Medical laboratory technologies: manual for clinical laboratory diagnostics. Vol. 2]*. 3d ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 792 p. (in Russian).
45. Nasledov A. SPSS 19: Professional'nyi statisticheskii analiz dannykh [SPSS 19: Professional statistical analysis of data]. SPb: Piter; 2008. 416 p. (in Russian).
46. Moskva KhA, Kikhtiak OP, Makar RD. Influence of the fixed combination of iodine and selenium on the course of autoimmune thyroiditis in iodine deficiency region. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2014;(64):38-42. doi: 10.22141/2224-0721.8.64.2014.77861. (in Ukrainian).
47. Muratova ShT, Ismailov SI. Influence of Graves' disease on psychocognitive state of children and adults (literature review). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2015;(70):86-89. doi:10.22141/2224-0721.6.70.2015.72645. (in Russian).
48. Troshina YeA, Platonova NM, Soloviyeva SI, Abdulkhabirova FM. Intellectual development of the school students with diffusive clinically euthyroid goiter in the regions with different iodine occurrence. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2009;6(2):43-48. (in Russian).

Отримано 15.12.2017 ■

Турчина С.И.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Витаминно-микроэлементные комплексы и лечение диффузного нетоксического зоба

Резюме. *Актуальность.* Изучено содержание микроэлементов и витаминов у подростков с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ). *Цель исследования:* обосновать применение витаминно-микроэлементных комплексов при лечении подростков с ДНЗ. *Материалы и методы.*

У 109 девушек и 97 юношей 9–17 лет с ДНЗ оценено содержание витаминов (А, Е, В₁ и В₂), эссенциальных (Se, Zn) и токсичных (Pb, Cd, Co) микроэлементов с учетом функционального состояния тиреоидной системы и течения зоба. *Результаты.* На формирование и течение

ДНЗ влияет степень витаминного и микроэлементного дисбаланса. Установлено, что неблагоприятное течение ДНЗ имеет место на фоне достоверного уменьшения содержания витамина А, Se и Zn на фоне чрезмерного накопления Pb и Cd. Изучен характер взаимосвязи между функциональным состоянием тиреоидной системы, содержанием витаминов и микроэлементов у больных ДНЗ. Доказано, что лечение и вторичная профилактика ДНЗ предусматривает не только применение препаратов калия йодида, но и коррекцию микроэлементно-витаминного дисбаланса с дополнительным назначением препаратов Se, Zn, витаминов А, Е и группы В. **Выводы.** Дисбаланс витаминов и микроэлементов является дополнительным

фактором формирования ДНЗ в условиях легкого йодного дефицита. Неблагоприятное течение ДНЗ происходит на фоне снижения уровня витамина А, эссенциальных микроэлементов (Se и Zn) и избыточного накопления токсичных микроэлементов (Pb и Cd). Коррекция микроэлементно-витаминного дисбаланса является необходимой составляющей лечения ДНЗ и предупреждения его неблагоприятного течения. В случае уменьшения уровня Se целесообразно применение антиоксидантного комплекса ОксидЛик, а при дефиците цинка дополнительно назначают Цинкит.

Ключевые слова: диффузный нетоксический зоб; микроэлементы; витамины; лечение; подростки

S.I. Turchina

State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Vitamin-mineral premix and treatment of diffusive nontoxic goiter

Abstract. Background. The content of microelements and vitamins was studied in adolescents with diffuse nontoxic goiter (DNG). The purpose of the study is to substantiate the use of vitamin-mineral premixes in the treatment of adolescents with DNG. **Materials and methods.** In 109 girls and 97 boys aged 9–17 years with DNG, the content of vitamins (A, E, B1 and B2), essential (Se, Zn) and toxic (Pb, Cd, Co) trace elements was evaluated taking into account the functional state of the thyroid system and the goiter course. **Results.** The degree of vitamin and microelement imbalance influences the formation and course of DNG. It was found that the unfavorable course of DNG occurs against the background of a significant decrease in the content of vitamin A, Se and Zn and excessive accumulation of Pb and Cd. The nature of the relationship between the functional state of the thyroid system, the content of vitamins and microelements were studied in patients with DNG. It is proved

that treatment and secondary prevention of DNG involves not only the use of potassium iodide preparations, but also correction of vitamin-mineral imbalance with additional prescription of Se, Zn, group A, E and B vitamins. **Conclusions.** Imbalance of vitamins and microelements is an additional factor in the formation of DNG in conditions of mild iodine deficiency. The unfavorable course of DNG occurs against the background of a decrease in the level of vitamin A, essential trace elements (Se and Zn) and excessive accumulation of toxic trace elements (Pb and Cd). Correction of vitamin-mineral imbalance is a necessary component of the treatment for DNG and prevention of its unfavorable course. In case of a decrease in the Se level, it is advisable to use the antioxidant complex OxyLyc, and in case of zinc deficiency, Zinkit is prescribed additionally.

Keywords: diffuse nontoxic goiter; microelements; vitamins; treatment; adolescents