



**Я. І. Томашевський, Р. Д. Макар,
О. В. Сафонова, Н. Я. Томашевська, О. З. Паранька**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Йододефіцитний гіпотироз у жителів Прикарпаття: результати першого етапу диспансерного обстеження із застосуванням піруватдегідрогеназного та α -кетонуричного тестів

Вступ. Йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) посідають одне з провідних місць серед проблем охорони здоров'я у багатьох регіонах світу. До них належать: зоб, послаблення функції щитоподібної залози, порушення психічних функцій у дітей і дорослих, вроджені аномалії, кретинізм, відставання у фізичному й статевому розвитку, порушення менструального циклу, викидні, неплідність, анемія, алергія, гіпоглікемія, схильність до застудних і онкологічних захворювань, косоокість, порушення когнітивної функції [2].

Як відомо, основна маса йоду, як життєво необхідного мікроелемента харчування, концентрується у щитоподібній, грудній залозах і слизовій шлунка [2], а виводиться переважно через нирки [2].

Йод незамінний для формування, дозрівання та функціонування центральної нервової системи, оскільки тиродні гормони контролюють морфофункціональне дозрівання мозку на всіх етапах гестації: до 12–15 тижнів гестації – під впливом тиродних гормонів матері, упродовж наступних 15–40 тижнів – тиродних гормонів матері та плода, у постнатальному періоді самостійною стає гормональна активність новонародженого [2]. Під час вагітності збільшується нирковий кліренс йоду, тому в третини жінок у цей період виникає субклінічний гіпотироз і формується зоб [1–3]. Йодний дефіцит у плода може зумовлювати виникнення косоокості та глухонімоти у дитини [2].

Основні причини, які зумовлюють йодний дефіцит в організмі людини, – низький вміст йоду в ґрунті, ґрунтових водах і продуктах харчування. Йодний дефіцит поглиблюють куріння, забруднення довкілля зобогенними речовинами (гумінові та хлорорганічні сполуки, сланці, нафта), інсектициди, пестициди, недостатнє очищення питної води, висо-

кий вміст хлорорганічних сполук і бактерійне забруднення. Дефіцит білків у раціоні порушує транспорт йоду в щитоподібну залозу.

Згідно з результатами дослідження ВООЗ [1, 3], близько 30,0 % населення Землі мають ризик виникнення ЙДЗ, близько 20 млн людей розумово відсталі внаслідок дефіциту в організмі йоду [3]. Дослідження Наукового центру радіаційної медицини НАМН України (2010) показали, що вся територія України – переважно зона поміркованого йодного дефіциту й охоплює 2 млн населення. Поширеність маніфестного гіпотирозу в загальній популяції коливається від 3,0 до 8,0 %, а з урахуванням субклінічних форм – від 10,0 до 12,0 % [1].

У гірських районах йодний дефіцит значно більший [2], у Прикарпатті епідеміологічні показники частоти йододефіцитних гіпотирозів потребують уточнення.

Мета дослідження. З'ясувати частоту йододефіцитного прихованого та маніфестного гіпотирозу в Прикарпатті на основі результатів першого етапу диспансерного обстеження із застосуванням експресних методів піруватдегідрогеназного (ПДГ) та α -кетонуричного тестів [4]; дати пропозиції з метою його профілактики.

Матеріал і методи дослідження. Згідно з програмою Академії профілактичної медицини НТШ, кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Львівського ендокринологічного центру, на першому етапі диспансеризації населення Прикарпаття обстежено 292 особи (55,6 % чоловічої та 44,4 % жіночої статі віком від 6 до 80 років). Використано уніфіковані тести ПДГ-активності крові та сумарного вмісту α -кетокислот у сечі [4], які дають змогу диференціювати йододефіцитний прихований і

маніфестний гіпотироз, вітамінонезалежну інсулінорезистентність і В1-гіповітаміноз за показниками зниженої функціональної активності ПДГ комплексу та надмірної секреції з сечею α -кетокислот.

В основу методу визначення функціональної активності піруват-і α -кетоглутарат дегідрогенази мітохондрій покладено принцип відновлення фериціаніду калію ($K_3[Fe(CN)_6]$), що нерозривне з окисненням кетокислот. У прописі наведені не тільки назви реактивів, але й склад проби, що підлягає інкубації. У дослідну та контрольну пробірки вносять реактиви, подані в табл. 1.

Таблиця 1

Реактиви і склад проби, що підлягає інкубації

№ з/п	Реактиви	Вміст у пробі, мл
1	KCl, 0,15 М або 1,12 % розчин	1,0
2	Фериціанід калію, 6,7 ммоль/л або 220,6 мг% розчин (M=329,26): 50,0 мг реактиву в 22,67 мл H ₂ O	0,70
3	MgSO ₄ , 0,2 М або 2,41% розчин (10,0 мл 25,0 % розчину розвести водою до 103,8 мл)	0,10
4	Кров із пальця	0,04

Дослідну пробу інкубують 20 хв за температури 37,0 °С у водяній бані або термостаті (для спрощення процедури пацієнт може тримати пробірку в п'ястку або під пахвою). Після інкубації реакцію зупиняють, вносячи у пробірку 0,3 мл 50% розчину трихлороцтової кислоти (ТХО). У контрольну пробірку ТХО вносять безпосередньо після взяття крові.

Після цього проби центрифугують і фотометрують проти H₂O на фотоелектроколометрі (ФЕК, синій світлофільтр, 440,0 нм, кювета із довжиною оптичного шляху 5,0 мм) або спекрофотометрі 417,0 нм. Кількість відновленого фериціаніду калію визначають за калібрувальною кривою, активність ферменту реєструють у мкмоль/(с.-л) або мккат/л (табл. 2).

Таблиця 2

Кількість відновленого фериціаніду калію для калібрувальної кривої

№ з/п	Розведення стандартного розчину фериціаніду, 6,7 мкмоль/л		Вміст фериціаніду в пробі, мкмоль	Оптична густина
	стандарт, мл	H ₂ O, мл		
1	0,1	1,9	0,67	0,05
2	0,2	1,8	1,34	0,10
3	0,3	1,7	2,01	0,15
4	0,4	1,6	2,68	0,20
5	0,5	1,5	3,35	0,25
6	0,6	1,4	4,02	0,30
7	0,7	1,3	4,69	0,35

Наведені показники оптичної густини використовують для побудови калібрувальної кривої розведень стандартного розчину фериціаніду (табл. 3).

Таблиця 3

Шкала оптичної густини розведень стандартного розчину фериціаніду в пробі

Оптична густина	Соті частини показника оптичної густини									
	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
	Вміст фериціаніду в пробі, мкмоль									
0,0	-	0,13	0,27	0,04	0,54	0,67	0,08	0,94	0,94	1,21
0,1	1,34	1,47	1,61	1,74	1,88	2,01	2,14	2,28	2,41	2,55
0,2	2,68	2,81	2,95	3,08	3,22	3,35	3,48	3,62	3,75	3,89
0,3	4,02	4,15	4,29	4,42	4,56	4,69				

Результати досліджень (табл. 3) підтверджують наявність лінійної залежності значень оптичної густини від показників вмісту фериціаніду в пробі.

Визначено ціну соті частки (0,01) шкали ФЕК у мкмоль/(с.-л) ПДГ-активності крові:

$$\text{ПДГ-активність крові} = \frac{6,7 \times 0,7 \times 0,01 \times 1000}{0,35 \times 0,04 \times 1200} = 2,79167 \text{ мкмоль/(с.-л) відповідно до 0,01 шкали ФЕК,}$$

де 6,7 – концентрація фериціаніду, мкмоль/мл; 0,7 – об'єм розчину фериціаніду в пробі, мл; 0,01 – коефіцієнт для перерахунку на соту частку шкали ФЕК; 1000 – коефіцієнт для обчислення в мкмоль/л; 0,35 – оптична густина стандартного розчину фериціаніду (4,69 мкмоль у пробі); 0,04 – кількість крові, витраченої для аналізу, мл. Складено формулу для обчислення ПДГ-активності крові:

$$\text{ПДГ-активність крові} = \frac{(K-D) \times 6,7 \times 0,7 \times 0,01 \times 1000}{0,35 \times 0,04 \times 1200} = (K-D) \times 2,79167 \text{ мкмоль/(с.-л),}$$

де K – оптична густина контролю; D – оптична густина досліді; інші показники аналогічні до показників попередньої формули.

Розрахунки полегшує табл. 4.

Таблиця 4

ПДГ-активність крові, мкмоль/(с.-л) = (K-D) x 2,79167

Різниця показників ФЕК для досліді і контролю (K-D)									
0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09	
ПДГ-активність крові, мкмоль/(с.-л)									
2,79	5,58	8,38	11,2	14,0	16,8	19,5	22,3	25,1	

У здорових людей ПДГ-активність крові відзеркалюється оптичною густиною в межах 0,03–0,06, що становить 8,4–16,8 мкмоль/(с.-л), $M = 12,6 \pm 0,15$ мкмоль/(с.-л), $p \leq 0,01$.

Сумарний вміст α -кетокислот у сечі визначали оптимізованим візуальним методом. Піруват і α -кетоглутарат сечі конденсуються з 2,4-динітрофенілгідразином (ДНФГ) з утворенням гідразону, який у лужному середовищі дає червоно-оранжеве забар-

влення розчину. Його інтенсивність пропорційна до концентрації кетокислоти. Реактиви: 1. Розведена соляна кислота (HCL, 8,33 %); 2. Солянокислий 0,1% розчин ДНФГ: 50,0 мг реактиву розчиняють у 30,0 мл розведеної HCL при слабкому підігріванні суміші. Розчин залишають до наступного дня, тоді його об'єм доводять водою до 50,0 мл; 3. Розчин натрію гідроксиду (NaOH) – 12,0 %: 1,2 г NaOH у 10,0 мл H₂O; 4. Стандартний розчин пірувату – 80,0 мг%: 50,0 мг пірувату натрію (відповідає 40,0 мг піровиноградної кислоти) розчиняють у 50,0 мл H₂O. Зберігають у холодильнику. У день дослідження готують п'ять еталонних розчинів пірувату:

	4 мг%	8 мг%	12 мг%	16 мг%	20 мг%
	E1	E2	E3	E4	E5
1. Стандартний розчин пірувату, мл	0,25	0,50	0,75	1,00	1,25
2. H ₂ O, мл	4,75	4,50	4,25	4,00	3,75

У 6 пробірок (5,0 мл) – дослідну (Д) і п'ять еталонних вносять:

	Д	E1	E2	E3	E4	E5
1. H ₂ O, мл	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
2. ДНФГ, мл (2,4-динітрофенілгидразин)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
3. Сеча, мл	0,1	-	-	-	-	-
4. Еталонні розчини, мл	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Вміст пробірок змішують після додавання кожного реактиву і на 20 хв залишають у темному місці з кімнатною температурою. Після цього у пробірки додають по 1,0 мл розчину NaOH 12,0%, змішують, через 5 хв порівнюють інтенсивність забарвлення досліді з еталоном.

Приклад обчислення:

$$\text{Сумарний вміст } \alpha\text{-кетокислот у сечі, мг} = \frac{\text{мг}\% \times \text{Д}}{100}$$

де Д – об'єм порції сечі, мл.

Приклад. Нічний діурез – 300,0 мл; рівень α -кетокислот – 8,0 мг%.

$$\frac{8,0 \text{ мг}\% \times 300 \text{ мл}}{100} = 24,0 \text{ мг.}$$

Результати дослідження та їх обговорення. У здорових людей нічна екскреція з сечею α -кетокислот становить 12,0–24,0 мг. У випадку інсулінорезистентного циклу Корі (глюконеогенезу) нічна α -кетонурія перевищує 24,0 мг. Постпрандіальна 2-годинна α -кетонурія в нормі становить 6–11 мг та віддзеркалює функціональний стан циклу трикарбонових кислот і α -кетоглютаратдегідрогеназного комплексу. Інсулінорезистентність цього циклу супроводжується гіпер- α -кетонурією (> 11,0 мг). У випадку йододефіцитного гіпотирозу 2-годинна екскреція із сечею α -кетокислот зменшується (< 6,0 мг) (табл. 5).

Показники йододефіцитного прихованого та маніфестного гіпотирозу за ПДГ та α -кетонуричним тестом

Йододефіцитний гіпотироз			
Прихований*		Маніфестний**	
1. $\frac{6,0}{3,41}$	17. $\frac{9,0}{4,65}$	1. $\frac{3,0}{4,08}$	
2. $\frac{6,0}{3,98}$	18. $\frac{9,0}{5,20}$	2. $\frac{3,6}{7,80}$	
3. $\frac{6,0}{4,44}$	19. $\frac{9,0}{5,32}$	3. $\frac{4,2}{3,48}$	
4. $\frac{6,0}{4,65}$	20. $\frac{9,8}{4,65}$	4. $\frac{4,2}{4,64}$	
5. $\frac{6,0}{7,40}$	21. $\frac{9,8}{6,10}$	5. $\frac{4,2}{7,23}$	
6. $\frac{6,6}{4,64}$	22. $\frac{10,0}{3,40}$	6. $\frac{4,8}{3,41}$	
7. $\frac{7,0}{3,51}$	23. $\frac{10,0}{5,32}$	7. $\frac{5,0}{3,98}$	
8. $\frac{7,0}{4,64}$	24. $\frac{10,0}{5,90}$	8. $\frac{5,0}{3,98}$	
9. $\frac{7,0}{7,23}$	25. $\frac{10,0}{6,25}$	9. $\frac{5,0}{4,07}$	
10. $\frac{7,2}{6,25}$	26. $\frac{10,0}{6,25}$	10. $\frac{5,0}{6,25}$	
11. $\frac{7,2}{7,40}$	27. $\frac{10,0}{6,25}$	11. $\frac{5,0}{7,40}$	
12. $\frac{7,6}{6,25}$	28. $\frac{10,0}{6,25}$	12. $\frac{5,0}{3,61}$	
13. $\frac{8,0}{7,23}$	29. $\frac{10,0}{6,30}$	13. $\frac{5,6}{3,98}$	
14. $\frac{8,4}{2,03}$	30. $\frac{10,0}{4,65}$	-	
15. $\frac{8,4}{6,97}$	31. $\frac{11,0}{4,65}$	-	
16. $\frac{8,8}{4,65}$	32. $\frac{11,0}{6,30}$	-	
Всього	n = 32 (10,96 %)	Всього	n = 13 (4,45 %)

Примітки: * у чисельнику – сумарний вміст α -кетокислот у 2-годинній постпрандіальній сечі (6,0–11,0 мг), у знаменнику – ПДГ-активність крові (2,03–7,40 мккат/л), n. ** у чисельнику – сумарний вміст α -кетокислот у 2-годинній постпрандіальній сечі (3,0–5,6 мг), у знаменнику – ПДГ-активність крові (3,41–7,80 мккат/л), n.

Отже, з 292 обстежених у 15,41% виявлено йододефіцитний гіпотироз, із яких у 10,96 % – прихований, у 4,45 % – маніфестний.

Рекомендовано такий бланк реєстрації показників вуглеводного обміну в «Програмі загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань»:

1. α -кетонурия		
Часовий інтервал	Об'єм сечі, мл	Показники α -кетонурії: вміст, мг; рівень, мкмоль/л
1.1. Передпрандіальний, 2-годинний, 7.00 – 9.00 (норма)	40,0–90,0	2,8–5,7; 450,0–750,0
1.2. Постпрандіальний, 2-годинний, 9.00 – 11.00 (норма)	50,0–100,0	6,0–11,0; 550,0–850,0
1.3. Постпрандіальний, 6-годинний, 7.00 – 13.00 (норма)	100,0–150,0	7,0–15,0; 550,0–850,0
1.4. Післяобідній, 13.00 – 18.00 (норма)	200,0–250,0	6,0–16,0; 500,0–800,0
1.5. Вечірній, 18.00 – 23.00 (норма)	150,0–250,0	6,0–14,0; 500,0–800,0
1.6. Нічний, 23.00 – 7.00 (норма)	250,0–450,0	12,0–24,0; 500,0–800,0
1.7. Добовий, 24 год. (норма)	800,0–1200,0	31,0–69,0; 500,0–700,0
2. Рівень глюкози у крові 120-ї хвилини: Норма: 3,8–5,6 (4,7 \pm 0,1) ммоль/л		
3. Піруватдегідрогеназна активність крові 120-ї хвилини Норма: 8,01–16,30 мккат/л		

У 2012 р. Академія профілактичної медицини НТШ завершила апробацію “Програми загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань”, основними розділами якої є застосування самоконтролю вуглеводного обміну “ α -кетонуричним тестом” та розповсюдження серед студентів і всього населення ендемічних регіонів “Йодоментолу-25” і “Йодогліцерину-25” (для дітей). Для їх приготування у домашніх умовах слід змішати відповідно 25,0 мл настоянки м'яти перцевої або гліцерину (придбати в аптеці) з 0,5 мл (25,0 крапель) 5,0% спиртового розчину йоду. Одна крапля такої суміші містить 25,0 мкг чистого йоду.

Контроль точності дозування: у 100,0 мл 5,0 % спиртового розчину йоду міститься 5,0 г йоду і 2,0 г калію йодиду (65,30 мг йоду в 1,0 мл або 32,65 мг у 0,5 мл, враховуючи, що відносна молекулярна маса йоду – 126,9044, калію – 39,102, калію йодиду – 166,02, коефіцієнт I: KI = 0,765).

Концентрація йоду в “Йодоментолі-25” – 128,0 мг% (1280,0 мкг йоду в 1,0 мл). 1,0 мл “Йодоментолу-25” містить 51 краплю з очної піпетки. У результаті: 1280,0 : 51,0 = 25 мкг чистого йоду в одній краплі

“Йодоментолу-25” і “Йодогліцерину-25”. Препарати слід вживати щоденно перед сном з метою профілактики зобу та інших йододефіцитних захворювань. Дітям грудного віку (до року) призначають по 3 краплі “Йодогліцерину-25” (75,0 мкг на добу), віком від 1 до 6 років – 4 краплі (100,0 мкг йоду), від 6 до 12 років – 5 крапель (125,0 мкг), від 12 до 18 років – 8 крапель (200,0 мкг), дорослим – 6 крапель (150,0 мкг), жінкам упродовж усього періоду вагітності й годування грудьми – 10 крапель (250,0 мкг). Діти вживають краплі з молоком, дорослі – з водою. Препарати йоду заборонено приймати хворим з тиротоксикозом.

Взірці рецептів:

1. “Йодоментол-25”

Rp.: Sol. Iodispirituosae 5,0% – 0,5 ml (25 крапель)
T-гаеMenthaepiperitae 25,0 ml

M. D. S. По 6 крапель (150,0 мкг йоду) перед сном для дорослих.

2. “Йодоментол-25” для населення США, що використовує аптечний 3,0% розчин йоду.

Rp.: Sol. Iodispirituosae 3,0% – 0,83 ml (42 краплі)
T-гаеMenthaepiperitae 25,0 ml

M. D. S. По 8 крапель (200,0 мкг йоду) перед сном дітям віком 12–18 років.

3. “Йодогліцерин-25”

Rp.: Sol. Iodispirituosae 5,0% – 0,5 ml (25 крапель)
Glycerini 25,0 ml.

M. D. S. По 3 краплі (75,0 мкг йоду) з молоком дітям грудного віку перед сном.

4. “Калій Йодоментол-25”

Rp.: Kaliiiodidi 0,043
T-гаеMenthaepiperitae 25,0 ml

M.D.S. По 5 крапель (125,0 мкг йоду) з ложкою води перед сном дітям віком від 6 до 12 років.

5. “Калій Йодогліцерин-25”

Rp.: Kaliiiodidi 0,043
Glycerini 25,0 ml

M. D. S. По 4 краплі (100,0 мкг йоду) з ложкою молока перед сном дітям віком від 1 до 6 років.

Наведену програму профілактики йододефіцитних захворювань рекомендується використовувати для всього населення України, особливо в ендемічних районах – Львівській, Волинській, Закарпатській, Івано-Франківській, Тернопільській та Чернівецькій областях.

Висновки. 1. Дослідження показали, що у жителів Прикарпаття частота йододефіцитного прихованого гіпотирозу становить 10,96 %, маніфестного – 4,45 %. 2. З метою профілактики йододефіцитних захворювань, починаючи з дитячого віку, запропоновано широке застосування “Йодоментолу-25” та “Саліхрому-50”.

Список літератури

1. Вернигородський В. С. Нейровитан в комплексном лечении и реабилитации больных гипотиреозом / В. С. Вернигородський, М. В. Власенко, Н. М. Фетисова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 65–68.
2. Йодо-фолиевый дефицит – актуальная мультидисциплинарная проблема современной медицины / Л. В. Ващенко, Л. П. Бадочина, Л. И. Вакуленко [и др.] // Современная педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 1–4.
3. Паньків В. І. Практична тиреоїдологія / В. І. Паньків. – Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2011. – 224 с.
4. Уніфікована програма загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань (Ендокринологічний профіль) / за ред. Я. І. Томашевського. – 2-ге вид. – Львів : НТШ, 2011. – 22 с.

Стаття надійшла до редакції журналу 19.02.2014 р.

Йододефіцитний гіпотироз у жителів Прикарпаття: результати першого етапу диспансерного обстеження із застосуванням піруватдегідрогеназного та α -кетонуричного тестів

**Я. І. Томашевський, Р. Д. Макар, О. В. Сафонова,
Н. Я. Томашевська, О. З. Паранька**

З'ясована частота йододефіцитного гіпотирозу у жителів Прикарпаття на основі результатів першого етапу диспансерного обстеження із застосуванням експресних методів піруватдегідрогеназного (ПДГ) та α -кетонуричного тестів. Описано метод визначення функціональної активності піруват-і α -кетоглутарат-дегідрогенази мітохондрій. З'ясовано, що частота йододефіцитного прихованого гіпотирозу становить 10,96 %, маніфестного – 4,45 %. З метою профілактики йододефіцитних захворювань, починаючи з дитячого віку, запропоновано широке використання “Йодоментолу-25” та “Саліхром-50”.

Ключові слова: піруватдегідрогеназний тест, α -кетонуричний тест, гіпотирозидизм.

Iodine Deficiency Hypothyroidism in Residents of the Prykarpattia Region: Results of the First Phase of the Clinical Examination Using Pyruvate Dehydrogenase and α -ketonuria Tests

Y. Tomashevskyy, R. Makar, O. Safonova, N. Tomashevskya, A. Paran'ka

In the article the expediency of the pyruvate dehydrogenase and α -ketonuria express tests use for the residents of the Prykarpattia region with iodine deficiency hypothyroidism on base of the results of the first phase of clinical examination was substantiated. The method of determining the functional activity of pyruvate and α -ketoglutarate dehydrogenase of mitochondria was described. It was established, that the incidence of the hidden iodine deficiency hypothyroidism was 10.96 %, of the manifest – 4.45 %. To prevent the iodine deficiency disorders since childhood, we suggest the widespread use of Yodomentol-25 and 50-Salihrom.

Keywords: pyruvate dehydrogenase test, α -ketonuria test, hypothyroidism.