

Эффекты фармакологических доз селена на функцию щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите

© *Е.А. Шабалина**, *В.В. Фадеев*

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия



Обоснование. На сегодняшний день проведен ряд клинических исследований, в которых продемонстрировано как положительное, так и нейтральное влияние селена (Se) на течение аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ).

Цель: изучить влияние селенметионина на функцию ЩЖ при эутиреоидном носительстве АТ-ТПО (АИТ в фазе эутиреоза), а также на прогноз течения аутоиммунного тиреоидита в фазе субклинического гипотиреоза.

Методы. В исследование были включены женщины в возрасте от 20 до 50 лет: 40 пациенток – носительниц АТ-ТПО и 11 пациенток с субклиническим гипотиреозом (ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л) и носительством АТ-ТПО (АТ-ТПО > 100 мЕд/л). Пациентки были рандомизированы в две группы терапии: 1) Se (200 мкг), 2) динамическое наблюдение. Исходно и каждые 3 мес наблюдения оценивались показатели: ТТГ, св.Т₄, св.Т₃, АТ-ТПО, также проводилось УЗИ щитовидной железы, оценивались объем и эхогенность паренхимы ЩЖ. Период наблюдения составил 12 мес.

Результаты. Не было получено статистически значимых отличий между группами терапии по сравнению с контролем по динамике уровней ТТГ, св.Т₃, св.Т₄, АТ-ТПО, объему и эхогенности паренхимы щитовидной железы у носительниц АТ-ТПО в течение всего периода наблюдения. Среди пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО не отмечалось статистически значимых отличий между группами терапии по динамике показателей св.Т₃, св.Т₄, АТ-ТПО, объему и эхогенности паренхимы щитовидной железы в течение всего периода наблюдения, на 12-м месяце наблюдения в группе Se у статистически значимо большего числа пациенток фиксировался эутиреоз (ТТГ менее 4,0 мкМЕ/мл).

Заключение. Применение Se в фармакологических дозах (200 мкг в сутки) у пациенток с эутиреозом и субклиническим гипотиреозом в сочетании с носительством АТ-ТПО не сопровождалось значимой динамикой проявлений АИТ и функции ЩЖ. Среди пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО к 12-му месяцу наблюдения статистически значимо большее количество пациентов в группе Se достигло эутиреоза.

Ключевые слова: селен, аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, антитела к тиреоидной пероксидазе.

Effects of selenium in patients with autoimmune thyroiditis

© *Elena A. Shabalina**, *Valentin V. Fadeyev*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Background: In the last decades, a number of clinical studies have been conducted where both the positive and neutral effects of Se on thyroid autoimmunity have been demonstrated.

Aims: The aim of our study was to assess the effects of selenmethionine among euthyroid patients with elevated TPO-Ab (TPO > 100 IU/ml) and patients with subclinical hypothyroidism and elevated TPO-Ab.

Materials and methods: 40 euthyroid patients with elevated TPO-Ab and 11 patients with subclinical hypothyroidism plus elevated TPO-Ab were included in our study. Patients of both categories were randomized to receive Se 200 µg/day or to the dynamic observation. TSH, f. T₄, f. T₃, AT-TPO were measured at baseline and every 3 months of follow-up. The volume and echogenicity of the thyroid were also evaluated every 3 month of follow-up period (12 month).

Results: There were no significant difference between the groups on the dynamics of TSH, f. T₃, f. T₄, AT-TPO titers, volume and the echogenicity of the thyroid gland during the whole observational period among euthyroid patients with elevated TPO-Ab. Among the patients with subclinical hypothyroidism there were also no significant difference between the groups on the dynamics of f. T₃, f. T₄, AT-TPO titers, volume and the echogenicity of the thyroid gland during the whole observational period. But by the 12 month of the follow-up there were significantly more euthyroid patients in Se group compare to dynamic observation group.

Conclusions: Our study, failed to show positive effects of Se supplementation on thyroid autoimmunity.

Key words: selenium, autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, antibodies against thyroperoxidase.

Обоснование

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – распространенное заболевание, отдельные признаки которого выявляются более чем у 10% женщин и 2% взрослых мужчин [1]. АИТ характеризуется образованием воспалительных лимфоцитарных инфильтратов в паренхиме щитовидной железы (ЩЖ) и возможным развитием гипотиреоза в дальнейшем. В процессах, приводящих к поражению и/или гибели тироцитов при АИТ, вне зависимости от активирующей причины (цитотоксические Т-клетки, аутоантитела, дефекты апоптоза), принимают участие цитокины, преимущественно Th/Tc1 типа [2–4]. Выявлена определенная генетическая предрасположенность к развитию АИТ, поскольку у пациентов с антигенами HLA-DR3 и HLA-DR5 заболевание развивается наиболее часто. Не меньшее значение в развитии заболевания, вероятно, имеют и факторы окружающей среды, такие как вирусные инфекции, уровень потребления йода, иммунотерапевтические агенты [1, 5].

По содержанию селена (Se) на грамм ткани ЩЖ занимает первое место среди всех органов человека. Селен-цистеин-содержащие протеины экспрессированы в ЩЖ, в основном в тироцитах: три формы глутатионпероксидаз (cGPx, рGPx, PH-GPx), 5-дейодиназа 1-го типа, селенопротеин Р. Несколько механизмов влияния Se на развитие аутоиммунной патологии ЩЖ описано в литературе. Описана регулирующая роль Se, которая заключается в дейодировании тиреоидных гормонов (дейодиназы), кроме того, Se посредством глутатионпероксидазы 1-го и 3-го типов нейтрализует активность H_2O_2 , которая продуцируется в большом количестве при синтезе тиреоидных гормонов, поддерживая окислительный баланс в тироцитах.

Увеличение потребления Se индуцирует (через активацию Т-клеточного рецептора (TCR)) дифференциацию CD4+Т-клеток до CD25+Foxp3+Т регуляторных лимфоцитов (TREG). Дефицит Se как фактор окружающей среды может сопровождаться активацией Т-лимфоцитов, смещением соотношения Th1/Th2 в пользу Т-хелперов 1-го типа, а следовательно, увеличением уровня цитокинов IL-2, TNF- α , INF- γ , тем самым приводя к снижению CD25+Т-регуляторных лимфоцитов + Foxp3 и параллельному подавлению активации дендритных клеток и макрофагов через толл-подобный рецептор (TLRs). При развитии аутоиммунного тиреоидита преобладает активация Т-хелперов 1-го типа [6].

После установления физиологического значения Se и Se-содержащих протеинов в работе ЩЖ особый интерес стало представлять изучение влияния соединений микроэлемента на течение и прогноз аутоиммунных заболеваний ЩЖ.

На сегодняшний день проведен ряд клинических исследований, в которых продемонстрировано как положительное, так и нейтральное влияние Se на течение аутоиммунной патологии ЩЖ. Исследования проведены с включением различных выборок пациентов: антителоносительство, субклинический гипотиреоз с повышенной концентрацией антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), болезнь Грейвса, беременные носительницы АТ-ТПО, получавшие и не получавшие дополнительно терапию L-T₄, проживающие в различных регионах.

Цель

Целью нашей работы являлось изучение влияния селенметионина на прогноз носительства АТ-ТПО (АИТ в фазе эутиреоза), а также на прогноз течения аутоиммунного тиреоидита в фазе субклинического гипотиреоза.

Методы

Дизайн исследования

В проспективное открытое рандомизированное исследование были включены пациентки в возрасте от 20 до 50 лет: 40 пациенток – носительниц АТ-ТПО, 11 пациенток с субклиническим гипотиреозом (тиреотропный гормон (ТТГ) 4,0–10,0 мЕд/л) и носительством АТ-ТПО. У каждой пациентки было получено информированное согласие на участие в исследовании, после чего пациентки с помощью открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на две группы: пациентки основной группы (20 – носительницы АТ-ТПО; 6 – субклинический гипотиреоз), которые получали селен, и женщины контрольной группы (20 – носительницы АТ-ТПО; 6 – субклинический гипотиреоз), которые на протяжении исследования находились под динамическим наблюдением. Длительность наблюдения составила 12 мес. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

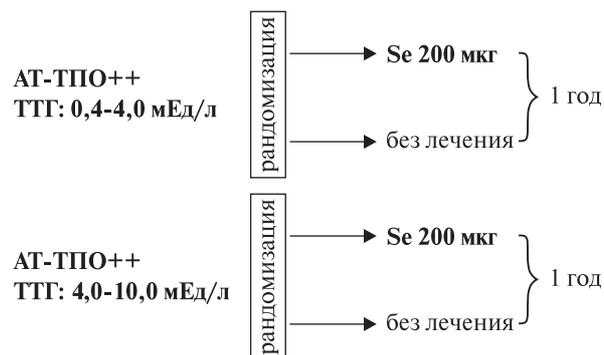


Рис. 1. Дизайн исследования.

Критерии соответствия

В исследование включались женщины в возрасте от 20 до 50 лет с уровнем АТ-ТПО > 100 мЕд/л при ТТГ $0,4\text{--}4,0$ мЕд/л; с уровнем АТ-ТПО > 100 мЕд/л при ТТГ $4,0\text{--}10,0$ мЕд/л.

Критериями исключения из исследования являлись: беременность и кормление грудью, тяжелая полиорганная патология, психологический статус пациентки, не позволяющий понять сущность и цели участия в исследовании, отказ от участия в исследовании в том числе и без объяснения причины.

Условия проведения

Исследование было проведено на базе клиники эндокринологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Лабораторные исследования проводились в гормональной лаборатории клиники акушерства и гинекологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Описание медицинского вмешательства

Пациентки основной группы получали селен (L-селенметионин) (Se) 200 мкг в сутки в виде зарегистрированной в РФ (Селен, Альтера Холдинг) пищевой добавки ежедневно в один из приемов пищи, женщины контрольной группы на протяжении исследования находились под динамическим наблюдением.

Основной исход исследования

Основными показателями оценки функции ЩЖ и динамики АИТ являлись: уровень ТТГ, АТ-ТПО, экзогенность паренхимы ЩЖ.

Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительных показателей оценивались: уровень свободных фракций тиреоидных гормонов, отношение св.Т₄/св.Т₃, объем ЩЖ.

Методы регистрации исходов

Исходно и каждые 3 мес наблюдения оценивались показатели: ТТГ, св.Т₄, св.Т₃, АТ-ТПО, также проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, оценивались объем и экзогенность паренхимы ЩЖ.

Тиреотропный гормон определялся иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Immulite (США); референс $0,4\text{--}4,0$ мкМЕ/мл.

Свободный тироксин (св.Т₄) определялся иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Immulite (США); референс $11,5\text{--}23,2$ пмоль/л.

Свободный трийодтиронин (св.Т₃) определялся иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Вauger-ACS:180 (Германия); референс $3,5\text{--}6,5$ пмоль/л.

Антитела к тиреоидной пероксидазе определялись иммуноферментным методом с помощью набора “Хема-Медика” (Россия); референс $0\text{--}60$ МЕ/мл.

УЗИ ЩЖ проводили аппаратом Hitachi EUB-405 plus с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считался объем ЩЖ, рассчитанный по формуле Брунна, превышающий 18 мл.

Все пациентки, включенные в исследование, его завершили.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании комитета по этике при ассоциации медфармвузов при ПМГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №10-2008 от 12 октября 2008 г.).

Статистический анализ

Проводился с использованием статистического пакета программ SPSS 17.0. Количественные непрерывные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также по величине асимметрии и эксцесса. Качественные, дискретные количественные и количественные непрерывные при ненормальном распределении величины оценивались методами непараметрической статистики: критерии Манна–Уитни, χ^2 (хи-квадрат). Результат или разница значений считалась достоверной при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Исходно по показателям ТТГ, св.Т₃, АТ-ТПО, объему ЩЖ по данным УЗИ среди носительниц АТ-ТПО в двух группах отличий не наблюдалось ($p > 0,05$) (табл. 1). Исходно отличия между группами отмечались только по показателю св.Т₄, который в группе Se был статистически значимо ниже, чем в группе контроля: $13,15$ [11,75; 14,40] и $14,15$ [12,95; 15,40] пмоль/л соответственно ($p = 0,029$).

Также не наблюдалось значимых отличий между группами по экзогенности паренхимы ЩЖ (табл. 2).

Исходно по показателям ТТГ, св.Т₃, св.Т₄, объему ЩЖ по данным УЗИ среди пациенток с субклиническим гипотиреозом и высоким уровнем АТ-ТПО в двух группах отличий не наблюдалось ($p > 0,05$) (табл. 3). Исходно отличия между группами отмечались только по уровню АТ-ТПО, который в группе Se был статистически значимо выше, чем в группе контроля: 719 [417; 1422] и 207 [171; 270] МЕ/мл соответственно ($p = 0,028$).

Статистически значимых отличий между группами по экзогенности паренхимы ЩЖ не выявлено (табл. 4).

Таблица 1. Исходные показатели у носительниц АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Медиана	Q25	Q75	Медиана	Q25	Q75	
Возраст	38,50	28,00	49,00	31,50	25,50	40,00	0,113
ТТГ исх.	2,28	1,57	3,40	2,00	1,40	2,90	0,432
св.Т ₃ исх.	4,35	4,10	4,60	4,65	4,25	4,90	0,065
св.Т ₄ исх.	13,15	11,75	14,40	14,15	12,95	15,40	0,029
АТ-ТПО исх.	642,50	334,50	1043	435,50	223,50	1300	0,515
Vщж исх.	13,80	11,35	16,90	12,60	10,00	14,50	0,379
св.Т ₄ /св.Т ₃ исх.	3,13	2,62	3,48	3,02	2,80	3,40	0,776

Таблица 2. Эхогенность паренхимы ЩЖ у носительниц АТ-ТПО исходно

Параметр		Основная группа (Se)		Контрольная группа		χ^2 Пирсона
		n	%	n	%	
Эхогенность исходно	сниженная	12	60	11	55	0,749
	смешанная	3	15	2	10	
	средняя	5	25	7	35	

Таблица 3. Исходные показатели у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Медиана	Q25	Q75	Медиана	Q25	Q75	
Возраст	42,50	42,00	49,00	41,00	38,00	48,00	0,27
ТТГ исх.	6,05	5,70	6,70	4,60	4,20	5,04	0,273
св.Т ₃ исх.	3,85	3,65	4,40	4,70	4,10	4,90	0,099
св.Т ₄ исх.	12,66	11,50	13,70	12,90	12,50	14,80	0,712
АТ-ТПО исх.	719,00	417,00	1422	207,00	171,00	270,00	0,028
Vщж исх.	14,62	6,00	24,50	13,80	9,60	14,80	0,715
св.Т ₄ /св.Т ₃ исх.	3,37	3,15	3,56	3,04	2,45	3,39	0,361

Таблица 4. Эхогенность паренхимы ЩЖ у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО исходно

Параметр		Основная группа (Se)		Контрольная группа		p
		n	%	n	%	
Эхогенность исходно	сниженная	6	100	4	80	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20	

Основные результаты исследования

Носительство АТ-ТПО

На протяжении всего периода наблюдения не выявлено статистически значимых отличий динамики показателей ТТГ между группами (рис. 2).

В течение 12 мес наблюдения не отмечалось статистически значимых отличий между группами в динамике уровней АТ-ТПО (рис. 3), также не наблюдалось значимых изменений эхогенности паренхимы ЩЖ как внутри каждой группы, так и между группами (табл. 5).

Субклинический гипотиреоз и носительство АТ-ТПО

При оценке уровня ТТГ не отмечалось значимых отличий между группами исходно, на 3, 6, 9-м месяце

наблюдения. На 12-м месяце наблюдения уровень ТТГ в группе Se был статистически значимо ниже, чем в группе контроля: 2,60 [2,20; 3,00] и 5,65 [4,40; 7,30] мкМЕ/мл соответственно ($p = 0,022$) (табл. 6; рис. 4). В остальных временных интервалах статистически значимых отличий между группами по данному показателю не наблюдалось (табл. 6; рис. 4). К 12-му месяцу наблюдения у всех пациенток с субклиническим гипотиреозом в группе Se ($n = 6$) определялся эутиреоз (ТТГ менее 4,0 мкМЕ/мл), у 4 из 5 пациенток в контрольной группе сохранялся субклинический гипотиреоз, у одной отмечался эутиреоз.

При оценке динамики уровня АТ-ТПО не выявлено статистически значимых отличий между группами в течение всего периода наблюдения (рис. 5).

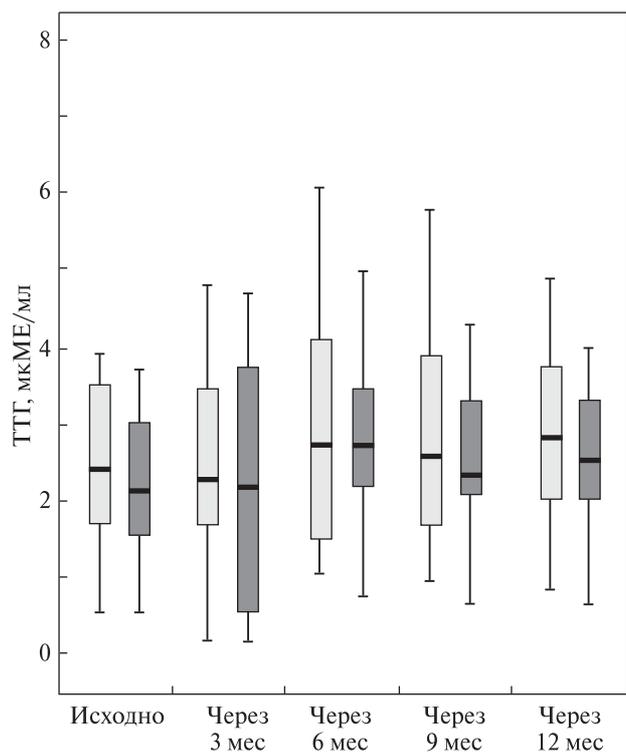


Рис. 2. Уровень ТТГ в течение 12 мес наблюдения в основной и контрольной группах у носительниц АТ-ТПО (здесь и на последующих рисунках светлым цветом обозначена основная группа, темным – контрольная).

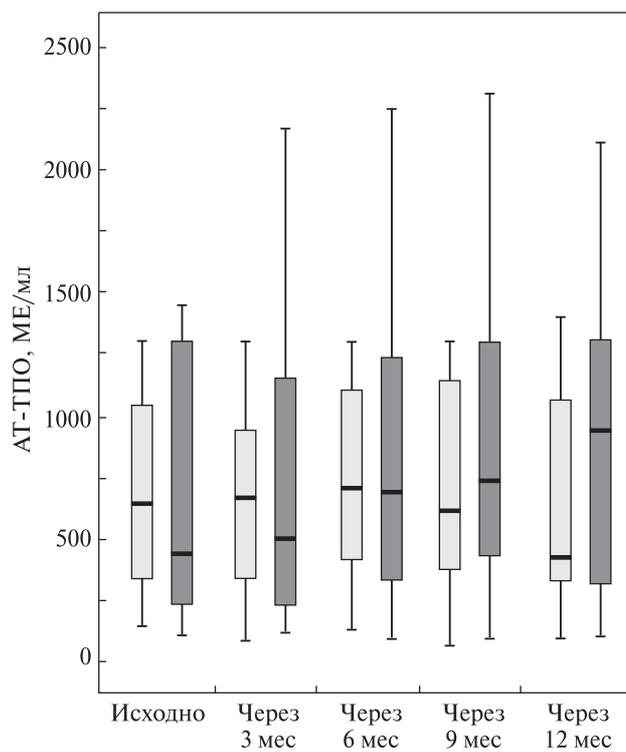


Рис. 3. Динамика показателей АТ-ТПО в течение 12 мес наблюдения у носительниц АТ-ТПО.

Таблица 5. Сравнение эхогенности паренхимы ЩЖ в течение 12 мес наблюдения у носительниц АТ-ТПО

Эхогенность		Основная группа (Se)		Контрольная группа		χ^2 Пирсона
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Исходно	сниженная	12	60	11	55	0,749
	смешанная	3	15	2	10	
	средняя	5	25	7	35	
3 мес	сниженная	12	60	13	65	0,568
	смешанная	3	15	1	5	
	средняя	5	25	6	30	
6 мес	сниженная	12	60	12	60	0,815
	смешанная	2	10	1	5	
	средняя	6	30	7	35	
9 мес	сниженная	12	60	11	61,1	0,267
	смешанная	3	15	1	5,5	
	средняя	5	25	6	33,3	
12 мес	сниженная	12	60	10	58,8	0,233
	смешанная	3	15	1	5,9	
	средняя	5	25	6	35,3	

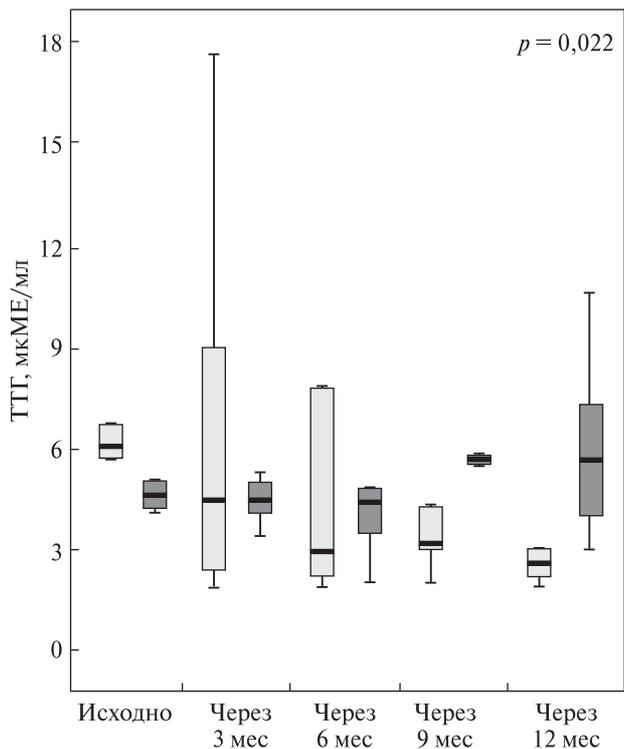


Рис. 4. Динамика уровня ТТГ в течение 12 мес наблюдения у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО.

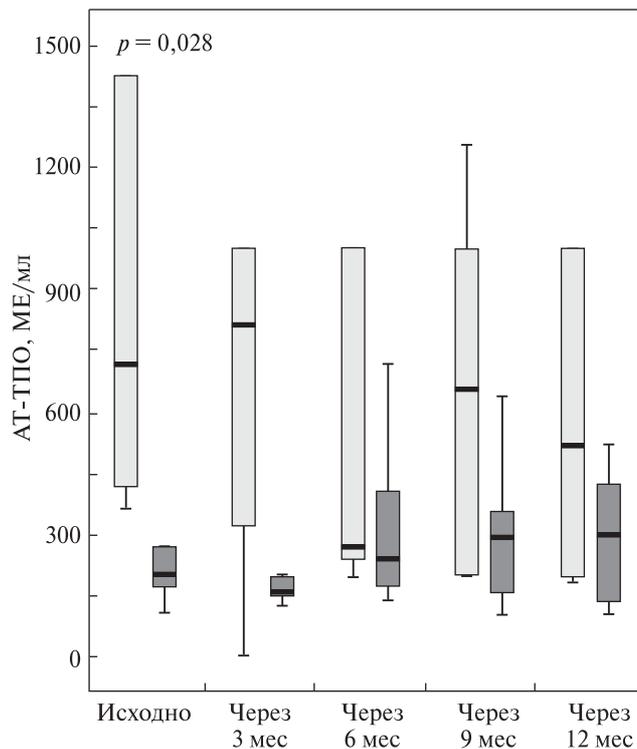


Рис. 5. Динамика показателей АТ-ТПО в течение 12 мес наблюдения у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО.

Таблица 6. Динамика уровня ТТГ в течение 12 мес наблюдения у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Медиана	Q25	Q75	Медиана	Q25	Q75	
ТТГ исх.	6,05	5,70	6,70	4,60	4,20	5,04	0,273
ТТГ 3 мес	4,45	2,40	9,00	4,48	4,10	5,00	1
ТТГ 6 мес	2,93	2,20	7,80	4,40	3,50	4,80	0,584
ТТГ 9 мес	3,20	3,00	4,30	5,65	5,50	5,80	0,272
ТТГ 12 мес	2,60	2,20	3,00	5,65	4,00	7,30	0,022

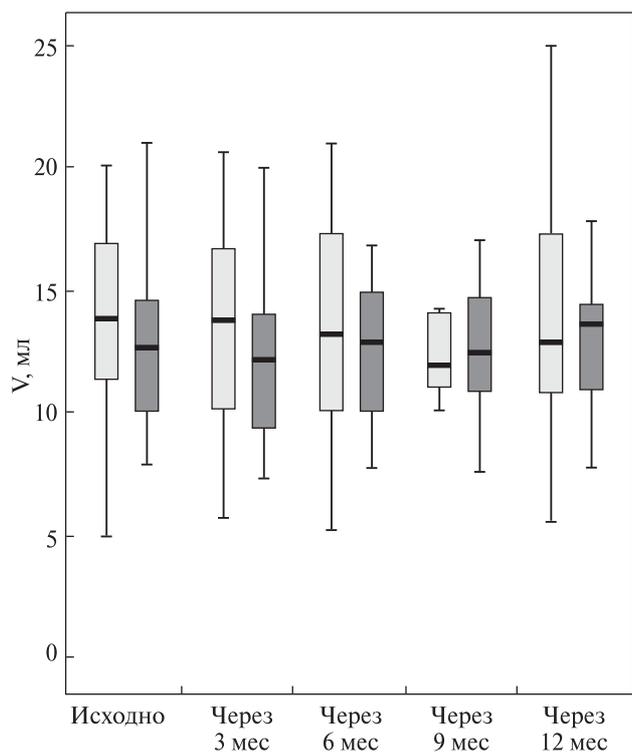


Рис. 6. Изменение объема ЩЖ в течение 12 мес наблюдения у носительниц АТ-ТПО.

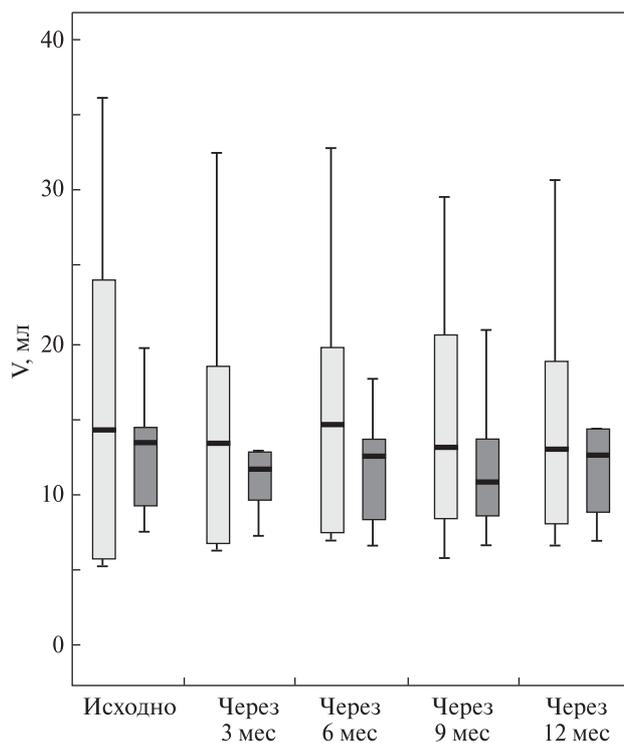


Рис. 7. Изменение объема ЩЖ в течение 12 мес наблюдения у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО.

Таблица 7. Сравнение экзогенности паренхимы ЩЖ в течение 12 мес наблюдения у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Эхогенность		Основная группа (Se)		Контрольная группа		χ^2 Пирсона
		n	%	n	%	
Исходно	сниженная	6	100	4	80	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20	
3 мес	сниженная	6	100	4	80	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20	
6 мес	сниженная	6	100	4	80	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20	
9 мес	сниженная	5	100	3	75	0,491
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	25	
12 мес	сниженная	4	100	3	75	0,497
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	25	

Таблица 8. Динамика уровней св.Т₃, св.Т₄, св.Т₄/св.Т₃ в течение 12 мес наблюдения у носительниц АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Медиана	Q25	Q75	Медиана	Q25	Q75	
св.Т ₃ исх.	4,35	4,10	4,60	4,65	4,25	4,90	0,065
св.Т ₃ 3 мес	4,35	4,20	4,65	4,45	4,20	4,80	0,673
св.Т ₃ 6 мес	4,30	4,10	4,65	4,50	4,25	4,80	0,138
св.Т ₃ 9 мес	4,40	4,20	4,60	4,55	4,25	4,60	0,585
св.Т ₃ 12 мес	4,40	4,20	4,60	4,50	4,30	4,75	0,257
св.Т ₄ исх.	13,15	11,75	14,40	14,15	12,95	15,40	0,029
св.Т ₄ 3 мес	13,55	12,80	14,85	13,65	11,75	15,70	0,892
св.Т ₄ 6 мес	13,60	12,75	14,75	13,55	13,00	15,60	0,645
св.Т ₄ 9 мес	13,75	12,40	14,30	13,75	12,80	14,30	0,85
св.Т ₄ 12 мес	14,00	13,20	14,70	13,20	12,85	14,00	0,119
св.Т ₄ /св.Т ₃ исх.	3,13	2,62	3,48	3,02	2,80	3,40	0,776
св.Т ₄ /св.Т ₃ 3 мес	3,10	3,00	3,24	2,95	2,77	3,49	0,665
св.Т ₄ /св.Т ₃ 6 мес	3,28	2,77	3,39	3,12	2,76	3,44	0,705
св.Т ₄ /св.Т ₃ 9 мес	3,11	2,80	3,25	3,02	2,89	3,31	0,882
св.Т ₄ /св.Т ₃ 12 мес	3,19	3,02	3,35	2,96	2,85	3,17	0,064

Таблица 9. Динамика уровней св.Т₃, св.Т₄, св.Т₄/св.Т₃ в течение 12 мес наблюдения у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Медиана	Q25	Q75	Медиана	Q25	Q75	
св.Т ₃ исх.	3,85	3,65	4,40	4,70	4,10	4,90	0,099
св.Т ₃ 3 мес	3,80	3,50	4,20	4,50	4,20	5,00	0,092
св.Т ₃ 6 мес	4,02	4,00	4,20	4,90	4,80	5,00	0,1
св.Т ₃ 9 мес	4,00	3,80	4,10	4,50	4,40	4,80	0,118
св.Т ₃ 12 мес	4,05	4,00	4,20	4,70	4,30	4,80	0,143
св.Т ₄ исх.	12,66	11,50	13,70	12,90	12,50	14,80	0,712
св.Т ₄ 3 мес	11,80	11,60	12,10	12,60	12,30	14,00	0,313
св.Т ₄ 6 мес	11,60	11,50	11,80	13,00	11,80	14,50	0,169
св.Т ₄ 9 мес	11,90	9,30	12,20	13,20	13,10	13,90	0,144
св.Т ₄ 12 мес	11,95	10,10	12,30	12,70	11,60	14,20	0,465
св.Т ₄ /св.Т ₃ исх.	3,37	3,15	3,56	3,04	2,45	3,39	0,361
св.Т ₄ /св.Т ₃ 3 мес	3,30	2,93	3,46	2,80	2,73	3,29	0,314
св.Т ₄ /св.Т ₃ 6 мес	2,84	2,67	2,90	3,00	2,41	3,02	0,855
св.Т ₄ /св.Т ₃ 9 мес	2,98	2,29	3,21	3,06	2,98	3,09	0,855
св.Т ₄ /св.Т ₃ 12 мес	2,95	2,40	3,24	2,96	2,70	3,15	0,715

В течение 12 мес наблюдения не было отмечено статистически значимых изменений экзогенности паренхимы ЩЖ в каждой группе, также не отмечалось статистически достоверных отличий экзогенности ЩЖ между группами (табл. 7).

Дополнительные результаты исследования

Носительство АТ-ТПО

При оценке динамики уровней св.Т₃, св.Т₄, св.Т₄/св.Т₃ значимых отличий между группами выявлено не было (табл. 8).

Объем ЩЖ не изменялся в обеих группах в течение всего периода наблюдения. Статистически зна-

чимых отличий между группами по объему ЩЖ не наблюдалось в течение 12 мес наблюдения (рис. 6).

Субклинический гипотиреоз и носительство АТ-ТПО

При оценке показателей св.Т₃, св.Т₄, св.Т₄/св.Т₃ статистически значимых отличий между группами выявлено не было (табл. 9).

Объем ЩЖ не изменялся в обеих группах в течение всего периода наблюдения. В течение 12 мес наблюдения статистически значимых отличий между группами по объему ЩЖ не наблюдалось (рис. 7).

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательные явления отмечены не были.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

По данным нашего исследования, применение Se в дозе 200 мкг в сутки не приводило к положительной динамике функции ЩЖ и признаков АИТ. Так, нами не получено значимых отличий между основной и контрольной группами по динамике АТ-ТПО, ТТГ, а также в отношении изменения экзогенности паренхимы ЩЖ в течение 12 мес наблюдения. При оценке динамики показателей свободных фракций тиреоидных гормонов и их отношения (св.Т₄/св.Т₃) также не было выявлено статистически значимых изменений.

При анализе небольшой группы пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО на 12-м месяце терапии были выявлены статистически значимые отличия функции ЩЖ: уровень ТТГ был статистически значимо ниже в группе, получавшей Se, в сравнении с группой контроля. У 5 из 6 пациенток в группе, получавшей Se, на 12-м месяце наблюдения определялся эутиреоз, в группе же контроля эутиреоз наблюдался лишь у 1 из 5 пациенток. При этом на протяжении всего периода наблюдения отличий в динамике АТ-ТПО и экзогенности паренхимы ЩЖ между группами не наблюдалось.

Обсуждение основного результата исследования

Опубликованные данные в отношении использования препаратов Se при различных вариантах и фазах АИТ являются достаточно противоречивыми. Так, согласно данным нескольких исследований, проведенных в последние 10 лет, было отмечено статистически значимое снижение уровня АТ-ТПО на фоне приема 200 мкг Se [7, 8], в других исследованиях данный эффект не наблюдался [9]. Причина низкой воспроизводимости эффектов Se в разных исследованиях остается неясной. В исследованиях, где продемонстрировано даже статистически значимое снижение уровня АТ-ТПО на фоне приема Se, выраженность данного эффекта значительно отличается (10–64%) [7, 10].

Наблюдаемые отличия скорее всего не связаны с потреблением микроэлемента с пищей, поскольку подавляющее большинство исследований было проведено на территориях с достаточным содержанием или легким дефицитом Se в почве. На сегодняшний день известно, что концентрация микроэлемента в крови не отражает его содержание в ЩЖ, таким

образом, дополнительный прием микроэлемента извне при высоком его содержании в железе, вероятно, не приведет к изменениям аутовоспалительного процесса при АИТ. Отсюда следует, что причинами расхождений результатов различных исследований могут быть как различное исходное содержание Se в ЩЖ и время, необходимое для ее насыщения микроэлементом, так и различные метаболические потребности в селене, которые регулируются на клеточном уровне.

В 2016 г. был опубликован метаанализ J. Wichman и др., где авторы суммировали данные 16 исследований, в которых оценивалось применение Se у лиц с АИТ [11]. Анализируемая популяция пациентов была разделена на две группы: 1) лица, которые уже получали терапию L-T₄, 2) пациенты без терапии L-T₄ с впервые выявленным АИТ. Среди пациентов, получавших L-T₄ + Se, наблюдалось статистически значимое снижение концентрации АТ-ТПО через 3 мес (7 исследований), через 6 мес (3 исследования) и через 12 мес (1 исследование) терапии. У пациентов, которые не получали терапию L-T₄ (впервые выявленный АИТ) и при этом принимали Se, отмечалось статистически значимое снижение уровня АТ-ТПО через 3 мес терапии (3 исследования), но при этом через 6 и 12 мес терапии таких отличий выявлено не было. Авторы определяют уровень статистической мощности метаанализа как низкий. Концентрация АТ-ТПО, безусловно, является не определяющим критерием, который может обусловить исход заболевания, а суррогатным маркером его активности. Методология исследований, включенных в системный анализ, является несовершенной: не все исследования были двойными слепыми, не все исследования были плацебоконтролируемыми, одни пациенты получали терапию L-T₄, другие нет, одно исследование было открытым, а одно включало всего лишь 36 человек. Положительный эффект в одних исследованиях и его отсутствие в других сложно объяснить на основании исходного уровня Se в организме, исходной концентрации АТ-ТПО, стадии заболевания, формы и дозы применяемого Se. Каким образом эффекты в данных исследованиях будут отражаться на клинических исходах заболевания, остается неясным, и требуется проведение дальнейших исследований.

В продолжающемся исследовании CATALYST [12] предпринята попытка сместить фокус в теме Se и аутоиммунных заболеваний на клинически более значимые исходы заболевания. В исследование включены пациенты с АИТ, получающие терапию L-T₄ (впервые выявленные пациенты и пациенты, уже получающие терапию) и концентрацией АТ-ТПО ≥ 100 МЕ/мл (в течение 12 мес до включения

в исследовании). В качестве первичной конечной точки будет оцениваться качество жизни пациентов при помощи опросника ThyPRO (Thyroid patient-reported outcome), а в качестве вторичных конечных точек – концентрация АТ-ТПО, соотношение T_3/T_4 в сыворотке, доза L- T_4 , нежелательные явления. Пациенты в основной группе получают 200 мкг Se (дрожжи, обогащенные Se). Интересной с клинической точки зрения является возможность оценки в данном исследовании влияния Se на дозу L- T_4 , а также отличий по данному показателю у пациентов с впервые выявленным заболеванием и у пациентов с ранее установленным диагнозом, получающих терапию L- T_4 длительное время.

Доказательную базу по влиянию препаратов Se на течение АИТ на сегодняшний день следует признать недостаточной для того, чтобы рекомендовать его рутинное назначение. Но, несмотря на этот факт, достаточно большое число экспертов рекомендуют препараты Se пациентам с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ.

Так, в 2016 г. Итальянская тиреологическая ассоциация (АМЕ) провела опрос среди своих членов об использовании препаратов Se в клинической практике. Всего в опросе участвовало 815 экспертов (43%). 452 респондента заявили о том, что назначают препараты Se редко (от случая к случаю), 211 – часто/всегда, 105 – никогда. Наиболее частым состоянием, при котором эксперты назначают препараты Se, является субклинический гипотиреоз с носительством АТ-ТПО (66%), достаточно часто – при субклиническом гипотиреозе в отсутствие АТ-ТПО и в сочетании с L- T_4 при терапии гипотиреоза. Авторы опроса делают заключение о том, что применение Se достаточно широко распространено, даже при состояниях, в отношении которых нет никаких доказательных данных [13]. Похожий опрос в 2018 г. инициировала Европейская тиреологическая ассоциация (ЕТА). 49% респондентов ответили, что назначают Se пациентам с заболеваниями ЩЖ редко (от случая к случаю), 21% – часто/всегда, 21% – никогда. При ответе на вопрос о достаточной обоснованности такого рода терапии при АИТ 41% респондентов ответили, что терапия является необоснованной, но тем не менее периодически они ее назначают своим пациентам, 20% считают терапию обоснованной и назначают ее всегда [14].

Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются: небольшой объем выборки; отсутствие оценки комплаентности пациенток в отношении приема Se, определения концентрации Se в сыворотке крови, плацебо-контроля и двойного ослепления.

Заключение

Согласно данным нашего исследования, применение Se в фармакологических дозах (200 мкг в сутки) у пациенток с эутиреозом и субклиническим гипотиреозом и носительством антител к тиреоидной пероксидазе не сопровождалось положительным эффектом в плане функции ЩЖ и отдельных признаков АИТ (уровень АТ-ТПО, экзогенность ЩЖ).

Среди пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО к 12-му месяцу наблюдения статистически значимо большее количество пациенток в группе Se достигло эутиреоза.

Дополнительная информация.

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Данная работа представляет собой фрагмент большого исследования по теме “Препараты селена в комплексной терапии аутоиммунных тиреопатий”. В 2016 г. был опубликован первый фрагмент темы – “Эффекты селена в составе консервативной терапии болезни Грейвса” [15], алгоритм и форма представления материала совпадают в двух работах, следовательно, могут содержать схожие формулировки.

Участие авторов. Шабалина Е.А. – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание рукописи; Фадеев В.В. – концепция и дизайн исследования, окончательный анализ.

Список литературы [References]

1. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994;15(6):788-830. doi: <http://doi.org/10.1210/edrv-15-6-788>.
2. Mackenzie WA, Davies TF. An intrathyroidal T-cell clone specifically cytotoxic for human thyroid cells. *Immunology.* 1987;61(1):101-103.
3. Bogner U, Schleusener H, Wall JR. Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity against human thyroid cells in Hashimoto's thyroiditis but not Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59(4):734-738. doi: <http://doi.org/10.1210/jcem-59-4-734>.
4. Rodien P, Madec AM, Ruf J, et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(7):2595-2600. doi: <http://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675583>.
5. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(8):454-460. doi: <http://doi.org/10.1038/ncpendmet0896>.
6. Duntas LH. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):721-726. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0035-1559631>.
7. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al. Effects of 12 months treatment with l-selenomethionine on serum

- anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2007;17(7):609-612. doi: <http://doi.org/10.1089/thy.2007.0040>.
8. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):389-393. doi: <http://doi.org/10.1530/eje.0.1480389>.
 9. Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, et al. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2008;18(1):7-12. doi: <http://doi.org/10.1089/thy.2007.0127>.
 10. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1687-1691. doi: <http://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8421>.
 11. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(12):1681-1692. doi: <http://doi.org/10.1089/thy.2016.0256>.
 12. Winther KH, Watt T, Bjørner JB, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:115. doi: <http://doi.org/10.1186/1745-6215-15-115>.
 13. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, et al. A 2016 Italian survey about clinical use of selenium in thyroid disease. *Eur Thyroid J*. 2016;5(3):164-170. doi: <http://doi.org/10.1159/000447667>.
 14. Negro R, Hegedüs L, Attanasio R, et al. A 2018 European thyroid association survey on the use of selenium supplementation in Graves' hyperthyroidism and Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2019;8(1):7-15. doi: <http://doi.org/10.1159/000494837>.
 15. Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты селена в составе консервативной терапии болезни Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2016. – Т.12. – №4. – С. 16-30. [Shabalina EA, Fadeyev VV. Effects of selenium in patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016;12(4):16-30. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.14341/ket2016416-30>.

Информация об авторах [Authors info]

*Шабалина Елена Александровна, аспирант [Elena A. Shabalina, MD]; адрес: 119992, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1 [address: 1-1 Pogodinskaya street, 119992 Moscow, Russia]; e-mail: shabalinaelena@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6802-4602>; eLibrary SPIN: 7451-0057.

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; e-mail: walfad@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417.

Как цитировать [To cite this article]

Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты фармакологических доз селена на функцию щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2019. – Т. 15. – №2. – С. 44-54. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10299>

Shabalina EA, Fadeyev VV. Effects of selenium in patients with autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(2):44-54. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10299>

Рукопись получена: 25.07.2019.

Рукопись одобрена: 19.08.2019.

Опубликована online: 23.08.2019.

Received: 25.07.2019.

Accepted: 19.08.2019.

Published online: 23.08.2019.