

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Сучасний погляд на роль селену в менеджменті автоімунних захворювань щитоподібної залози



В.І. Паньків

Тиреоїдна патологія є найчастішою в структурі ендокринних захворювань. Схожа тенденція збережеться й у наступні роки, оскільки за останнє десятиліття відзначають неухильне збільшення поширеності захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). До класичних органоспецифічних автоімунних захворювань належать дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса) й автоімунний тиреоїдит (АІТ). Імунологічні порушення спостерігаються і при інших захворюваннях ЩЗ (наприклад, підгострому тиреоїдиті, нетоксичному вузловому зобі та папілярному раку), однак у цих випадках вони вторинні.

З початку XXI ст. АІТ діагностується набагато частіше, ніж раніше. Явне наростання поширеності АІТ останнім часом може бути наслідком покращення методів його діагностики та більшої настороженості лікарів. У світлі сучасної екологічної ситуації, що сприяє збільшенню частоти автоімунних захворювань, АІТ і хвороба Грейвса набули ще більшого значення (Ragusa F. et al., 2019).

Хронічний АІТ у стані еутиреозу чи гіпотиреозу – одне з найчастіших захворювань ЩЗ, на яке страждають >10% жінок і 2% чоловіків. Запропоновано декілька гіпотез патогенезу цього захворювання (в т. ч. із генетичними передумовами до його розвитку).

Відсутність на сьогодні патогенетичної терапії АІТ на ранніх стадіях його розвитку не може бути підґрунтям для заперечення наявності самого захворювання. Справді, в арсеналі лікаря наразі немає препаратів, за допомогою яких (з позицій доказової медицини) можна вплинути на початковій стадії автоімунного процесу. Однак, спостерігаючи за прогресом досліджень останніх років у галузі імунології та молекулярної біології, слід очікувати на розробку нових методів і лікарських препаратів, які дозволять активно впливати на стабілізацію найбільш ранніх проявів розвитку і навіть на профілактику автоімунних захворювань, у т. ч. АІТ, хвороби Грейвса.

За наявності тиреотоксичної фази АІТ доцільним є призначення симптоматичних засобів (бета-блокаторів, седативних тощо) в більшості випадків без використання тиреостатиків. У разі явищ гіпотиреозу призначають препарати гормонів ЩЗ. Водночас питання про доцільність застосування цих засобів при АІТ у стані еутиреозу залишаються дискусійними. Раніше рекомендували призначення кортикостероїдів у досить великих дозах з метою впливу на автоімунні процеси (особливо на гуморальний імунітет). На сьогодні чітко встановлена неефективність використання кортикостероїдів при АІТ. З огляду на те що автоімунна агресія визнана ключовим чинником, який спричиняє деструкцію тиреоїдної тканини з неминучим подальшим розвитком гіпотиреозу, вплив на автоімунний процес є суттю ведення АІТ.

Результати фундаментальних досліджень з біохімії, молекулярної фармакології та клінічної медицини дозволяють стверджувати, що під час профілактики і лікування захворювань ЩЗ, а також інших йододефіцитних станів слід враховувати нерозривний зв'язок обміну йоду в організмі з метаболізмом інших мікроелементів – насамперед селену як основного молекулярного синергіста йоду, що має важливе значення у функціонуванні ЩЗ (Jaminet P., 2011).

На сьогодні доведено, що дефіцит селену належить до чинників розвитку захворювань ЩЗ. Найбільша кількість досліджень останніх років присвячена вивченню ролі дефіциту селену в розвитку автоімунних захворювань ЩЗ, зокрема АІТ, хвороби Грейвса, ендокринної офтальмопатії, а також оцінці ефективності застосування селеновмісних препаратів при цих патологічних станах (Пашковська Н.В., 2017).

Зниження рівня селену в сироватці крові асоціюється з такими патологічними змінами в ЩЗ, як збільшення її об'єму, наявність гіпоехогенності – ультрасонографічної ознаки лімфоїдної інфільтрації ЩЗ, вузлових або колоїдних утворень (Ventura M. et al., 2017). Крім того, селен бере участь в антиоксидантному захисті тиреоцитів та активації тиреоїдних гормонів, регулює процеси апоптозу. Експериментальними дослідженнями доведено, що навіть за умов адекватного надходження йоду до організму тривалий

дефіцит селену зумовлює некроз і фіброз ЩЗ (Liu Y. et al., 2013). Біологічні ефекти селену на ендокринну систему проявляються шляхом експресії ≈ 30 селенопротеїнів, активним центром яких є селен. Механізми впливу більшості селенопротеїнів на функцію ЩЗ розшифровані відносно нещодавно. Так, тироксин-5-дейодиназа активує процес перетворення тироксину в трийодтиронін, тиредоксин-редуктаза каталізує відновлення тиредоксину, глутатіонпероксидаза здійснює антиоксидантний захист клітин від негативного впливу перекису водню, селенопротеїн N сприяє перенесенню і зниженню концентрації перекису водню, селенопротеїн Р здійснює транспорт селену й антиоксидантний захист (Rayman M.P., 2012).

Одна із причин неможливості повної ліквідації захворювань, спричинених нестачею йоду, шляхом лише йодної профілактики полягає у тому, що дефіцит селену обумовлює зниження синтезу ферментів, які беруть участь в активації та регуляції балансу тиреоїдних гормонів. Додатковий прийом йоду не компенсує цього дефекту. Отримані нещодавно дані пояснюють, чому в експериментальних дослідженнях із селеновою недостатністю знижувалася конверсія тироксину в трийодтиронін із подальшим розвитком симптомів гіпотиреозу (Kobayashi R. et al., 2021). З огляду на механізм дії дейодиназ можна дійти висновку, що прийом левотироксину з метою ліквідації дисбалансу тиреоїдних гормонів на тлі дефіциту селену буде менш ефективним, оскільки селен потрібний для периферичної активації тироксину (Kawai M. et al., 2018).

За дефіциту селену посилюється цитотоксична дія перекису водню (як побічного продукту синтезу тиреоїдних гормонів) на тканину ЩЗ. Вплив цього патологічного чинника може провокувати зростання титру анти-тиреоїдних антитіл (до тиреоїдної пероксидази (ТПО), тиреоглобуліну), отже, спричинити розвиток автоімунних тиреопатій.

Україна як континентальна держава зазнає постійного впливу дефіциту селену в ґрунті (Караченцев Ю.І. та співавт., 2013). У сільському господарстві використовуються синтетичні добрива на основі сірки та фосфору, які ще більше збіднюють ґрунт за вмістом селену. Саме тому ліквідувати дефіцит цього мікроелемента за допомогою продуктів харчування практично неможливо. Згідно з рекомендацією Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (США), організм дорослої людини потребує у середньому 70 мкг/добу селену для чоловіків і 55 мкг/добу для жінок. Більшістю дослідників споживання до 350-400 мкг селену розглядається як безпечна добова доза.

Згідно з даними європейського дослідження, показник рівня селену в сироватці крові перебував у межах 63-100 мкг/л (при нормі 120 мкг/л), що відповідає помірного дефіциту селену на європейському континенті (Stoffaneller R., Morse N.L., 2015). Дослідження цього питання, проведені на регіональному рівні, підтвердили дефіцит селену у Волинській, Івано-Франківській, Сумській, Чернігівській і Київській областях. Проблема полягає також у вкрай низькій інформованості населення про існування дефіциту селену та його наслідки щодо впливу на функцію ЩЗ і організм загалом. Поєднаний дефіцит йоду та селену посилює проблему йодної недостатності в Україні, що знаходить своє відображення в структурі захворюваності ЩЗ: на сьогодні спостерігають збільшення частоти не лише гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ, а й автоімунних тиреопатій.

A. Moghaddam і співавт. (2020) встановили необхідність враховувати вміст селену в пацієнтів із COVID-19. Результати проведеного дослідження підтверджують уявлення про важливу роль селену в період реконвалесценції таких хворих і доцільність додаткового прийому селену.

За вмістом на грам тканини ЩЗ селен посідає перше місце серед усіх органів людини. Селеноцистеїнвмісні протеїни експресовані в ЩЗ здебільшого в тиреоцитах: три форми глутатіонпероксидаз (сGPx, рGPx, PH-GPx), 5-дейодиназа 1 типу, селенопротеїн Р.

Декілька механізмів впливу селену на розвиток автоімунної патології ЩЗ описано в літературі. Регульовальна роль селену полягає у дейодуванні тиреоїдних гормонів (дейодинази), крім того, селен за допомогою глутатіонпероксидази 1 та 3 типів нейтралізує активність H_2O_2 , що продукується в значній кількості при синтезі тиреоїдних гормонів, підтримуючи окисний баланс у тиреоцитах.

Після встановлення фізіологічного значення селену та селеновмісних протеїнів у функціонуванні ЩЗ особливий інтерес зумовлює вивчення впливу сполук мікроелемента на перебіг і прогноз автоімунних захворювань ЩЗ.

Так, згідно з даними декількох досліджень, проведених останніми десятиліттями, було відзначено статистично значиме зниження рівня антитіл до ТПО на тлі прийому 200 мкг селену (Duntas L.H. et al., 2003; Mazokopakis E.E. et al., 2007).

Сліпе плацебо-контрольоване проспективне випробування, проведене R. Gartner і співавт. (2002), продемонструвало, що застосування селену у вигляді селенату натрію в добовій дозі 200 мкг упродовж 3 міс у хворих на АІТ супроводжується статистично достовірним зниженням концентрації антитіл до ТПО порівняно із групою хворих, які отримували плацебо. Вміст тиреотропного гормону (ТТГ), вільних тироксину та трийодтироніну в сироватці крові обох груп залишався без змін.

В іншому рандомізованому дослідженні протягом 3 міс вивчався вплив препарату селенметіоніну в добовій дозі 200 мкг або плацебо в поєднанні з левотироксином (у дозах, необхідних для підтримання ТТГ крові в межах 0,3-2,0 мкМО/л) (Duntas L.H. et al., 2003). У хворих на АІТ, які отримували селеновмісний препарат, рівень антитіл до ТПО через 3 міс знизився на 46% ($p < 0,0001$), а через 6 міс – на 55,5%. У хворих, які отримували плацебо, зниження відповідних показників становило 21% через 3 міс і 27% – через 6 міс.

У більшості з проведених подальших досліджень селен призначали у формі селенометіоніну чи селеніту натрію (50-200 мкг/добу) протягом 3-12 міс. Практично в усіх випробуваннях продемонстроване зниження рівнів антитіл до ТПО вже через 3 міс, причому зазначена динаміка зберігалася при подальшому прийомі препаратів. Слід зазначити, що зниження рівнів антитіл було значимішим в осіб, які мали їх вищий початковий титр. Також на тлі прийому селеновмісних препаратів поряд зі зниженням рівнів антитіл до ТПО встановлено покращення ехоструктури ЩЗ (Duntas L.H. et al., 2015).

Інтегральна оцінка результатів найвагоміших клінічних досліджень щодо цього питання наведена в опублікованому в грудні 2016 року метааналізі J. Wichman і співавт. До підсумкового систематичного огляду авторами було включено 16 контрольованих досліджень. Оцінювалася ефективність застосування селеновмісних препаратів через 3, 6 та 12 міс від початку лікування АІТ. Результати аналізу продемонстрували, що завдяки застосуванню сполук селену в хворих, які вже перебували на замісній терапії левотироксином, відбувалося достовірне зниження рівнів антитіл до ТПО через 3, 6 та 12 міс, тоді як рівні антитіл до тиреоглобуліну

заснавали статистично значимого зниження тільки через 12 міс від початку лікування.

Аналогічних висновків дійшли E.I. van Zuuren і співавтори (2014). Метааналіз 9 клінічних досліджень, проведений науковцями, довів, що прийом селену асоціюється зі значним зниженням титру антитіл до ТПО через 6 і 12 міс лікування й титру антитіл до тиреоглобуліну через рік. Окрім того, було продемонстровано, що пацієнти, які отримують селеномісні препарати, мають вищі шанси щодо поліпшення настрою і самопочуття. Останній факт заслуговує на особливу увагу з огляду на те, що частка пацієнтів із гіпотиреозом (за різними даними, 5-10%) виявляє невдоволення від лікування навіть за умов нормалізації рівня ТТГ, при цьому збільшення дози левотироксину не впливає на покращання якості життя хворих та зменшення проявів депресії. Зниження активності селенозалежних дейодиназ, зокрема за рахунок дефіциту селену, супроводжується клітинним гіпотиреозом. У таких випадках терапія винятково препаратами левотироксину, ймовірно, може бути недостатньо ефективною, оскільки обмежений процес утворення активного трийодтироніну на тканинному рівні (Pashkovska N.V., 2016).

У нещодавньому метааналізі (Zuo Y. et al., 2021) проведено оцінку рандомізованих контрольованих досліджень щодо рівнів селену та впливу додаткового призначення селену в пацієнтів з аутоімунними захворюваннями ЩЗ із включенням джерел, опублікованих у період із січня 2000 по листопад 2020 року. Результати метааналізу довели, що рівень вільного трийодтироніну в сироватці крові в пацієнтів був достовірно знижений після прийому селену порівняно з лікуванням плацебо (MD= -0,40; 95% довірчий інтервал (ДІ) -0,70-0,10; Z=2,61; p=0,009). Рівні вільного тироксину в сироватці крові та рівні АТ-ТПО також були достовірно знижені (MD= -0,76; 95% ДІ від -1,58 до -0,07, Z=1,79, p=0,07 та MD= -150,25, 95% ДІ від -204,06 до -96,43, Z=5,47, p<0,00001 відповідно). Рівні ТТГ (MD=0,06; 95% ДІ від -0,53 до 0,66; Z=0,21; p=0,83) і рівні антитіл до тиреоглобуліну (MD=17,19; 95% ДІ від -254,86 до 289,25; Z=0,12; p=0,90) істотно не відрізнялися між експериментальною та контрольною групою. Зроблено висновок, що препарати селену є ефективними при лікуванні хворих з аутоімунною тиреоїдною патологією, достовірно знижували рівні vT_3 , vT_4 і антитіл до ТПО в таких пацієнтів. Проаналізовані результати свідчать про те, що рівень селену має вагомий вплив на аутоімунну тиреоїдну патологію, а додаткове призначення селену чинить позитивний вплив на перебіг захворювання.

В іншому метааналізі (Schomburg L., 2021) зазначається, що належне забезпечення селеном є передумовою для адекватної імунної відповіді. Біомаркери вмісту селену в організмі знижуються під час вагітності, при тяжких захворюваннях або COVID-19, досягаючи критично низьких концентрацій, при цьому зростає ризик виникнення аутоімунних захворювань. Позитивний вплив на імунну систему спостерігається за додаткового застосування препаратів селену при аутоімунних захворюваннях ЩЗ, а також у період одужання після тяжких захворювань. Автори зазначають, що додаткове призначення селену є ефективним способом уникнути дефіциту селену, зменшуючи в такий спосіб ризик аутоімунних захворювань та покращуючи перебіг захворювання.

Метою проспективного дослідження SETI (Pirola I. et al., 2020) було оцінити вплив добавок селену на рівні ТТГ й інтерферон- γ -індуцибельні хемокини (CXCL9, CXCL10, CXCL11) у 50 пацієнтів зі субклінічним гіпотиреозом, спричиненим тиреоїдитом Хашимото. Вони отримували 83 мкг селенометіоніну на добу перорально протягом 4 міс. Середній вік пацієнтів (43 жінки та 7 чоловіків) становив $43,9 \pm 11,8$ року. Наприкінці дослідження еутиреоз відновився в 48,9% учасників. Значимих змін антитіл до ТПО, CXCL9, CXCL10, CXCL11 та йоду не відбувалося. Рівні ТТГ

були повторно перевірені через 6 міс після відміни селенометіоніну: 83,3% пацієнтів залишалися в стані еутиреозу. Дослідження SETI підтверджує, що нетривалий курс призначення селенометіоніну сприяє нормалізації рівня ТТГ у сироватці крові, яка зберігається через 6 міс після відміни селену в половині пацієнтів зі субклінічним гіпотиреозом унаслідок хронічного АІТ.

У роботах останніх років продемонстровано ефективність селеномісних препаратів при хворобі Грейвса – органічно-специфічному аутоімунному захворюванні, що характеризується стійкою патологічною гіперсекрецією тиреоїдних гормонів унаслідок вироблення стимулювальних аутоантитіл до рецепторів ТТГ (рТТГ). Визначено низку можливих механізмів, за допомогою яких селен може позитивно впливати на перебіг хвороби Грейвса: гальмівний вплив експресії молекул HLA-DR на тиреоїтах; суттєве зниження концентрації антитіл до рТТГ і антитіл до ТПО; запобігання порушенню регуляції клітинного імунітету і функції В-клітин; нейтралізація активних форм кисню та пригнічення окислювально-відновних процесів, необхідних для активації, диференціювання і дії лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, природних клітин-кілерів, які беруть участь в орбітальному запаленні; інгібування експресії прозапальних цитокінів; гальмування синтезу простагландинів і лейкотрієнів (Dharmasena A., 2014).

Доведено, що в осіб із хворобою Грейвса відзначається негативна кореляційна залежність між рівнем антитіл до рТТГ і плазмовою концентрацією селену (Wertenbruch T. et al., 2007), а призначення сполук селену покращує перебіг цього захворювання (Winther K.H. et al., 2015).

Зокрема, в пацієнтів із хворобою Грейвса, які живуть у Хорватії (регіоні з найнижчим споживанням селену в Європі), здійснено порівняльну оцінку ефективності застосування метимазолу з комбінованим призначенням метимазолу та селену в дозі 60 мкг/добу. Встановлено, що внаслідок лікування в суб'єктів поряд зі зростанням плазмової концентрації селену достовірно суттєвіше (порівняно з контрольною групою) підвищувалася еритроцитарна активність GPx. Слід зауважити, що еутиреоїдний статус був досягнутий швидше в групі осіб, котрі отримували комбіновану терапію метимазолом і селеном (Bacic-Vrca V. et al., 2004).

Невдовзі очікуються результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого багатоцентрового клінічного дослідження GRASS, метою якого є вивчення ефективності застосування селену в комплексному лікуванні хвороби Грейвса. Пацієнти отримують селен у дозовій дозі 100 мкг від 24 до 30 міс. Окрім впливу на клінічні прояви захворювання, показники тиреоїдного гомеостазу, вивчають

динаміку рівня антитіл до рТТГ, очні симптоми та якість життя хворих на тлі прийому селену (Bednarczuk T., Schomburg L., 2020).

Останнім часом опубліковані дані щодо ефективності препаратів селену в комплексному лікуванні хворих на ендокринну офтальмопатію (офтальмопатію Грейвса), що являє собою органоспецифічне аутоімунне захворювання, яке характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією ретробульбарної клітковини, екстраокулярних м'язів та проявляється різним ступенем екзофтальму й офтальмопарезу. Як продемонстрували результати контрольованого дослідження, рівень селену особливо низький у пацієнтів із хворобою Грейвса при поєднанні з офтальмопатією, а це, на думку авторів, може свідчити про те, що дефіцит селену є незалежним чинником ризику розвитку ендокринної офтальмопатії, а застосування селеномісних препаратів, імовірно, здатне запобігти її розвитку та покращити перебіг захворювання (Winther K.H. et al., 2015).

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, організованому EUGOGO (Європейською групою з вивчення офтальмопатії Грейвса), вже через 6 міс від початку лікування в хворих, які додатково отримували селеніт натрію в дозі 200 мкг/добу, суттєво покращилася якість життя (в >70% осіб проти 22% серед пацієнтів контрольної групи), знизилася ураження очей (у 61 проти 35% відповідно) і значно сповільнилося прогресування офтальмопатії, при цьому погіршення перебігу захворювання встановлено лише в 7% пацієнтів, котрі отримували селен, проти 26% осіб, які приймали плацебо (Marcocci C. et al., 2011). Аналогічні результати були отримані при проведенні інших досліджень (Marcocci C. et al., 2011; Calissendorff J. et al., 2015).

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, діти повинні отримувати 1 мкг селену на 1 кг маси тіла на добу, жінки 55 мкг/добу, чоловіки – 70 мкг/добу. За природних умов селен надходить до організму людини з їжею у вигляді селеномісних амінокислот селенометіоніну та селеноцистеїну. При штучному забезпеченні організму селеном використовують як його неорганічні сполуки у вигляді селеніту чи селенату натрію, так і органічні – селенометіонін і селеноцистеїн. Органічні форми селену мають певні переваги. Так, відомо, що в шлунково-кишковому тракті всмоктується >90% селенометіоніну та $\approx 50\%$ селеніту (Fairweather-Tait S.J. et al., 2010; Zhang S.-Q. et al., 2020). Всмоктування селенометіоніну відбувається за рахунок транспорту метіоніну, а неорганічного селену (наприклад, селеніту натрію) – шляхом пасивної дифузії, що є менш ефективним, тобто селенометіонін забезпечує високий рівень засвоєння селену організмом.

Висновки

Результати досліджень останніх років визначили дефіцит селену як один із важливих чинників розвитку та прогресування аутоімунних захворювань ЩЗ. Нещодавно проведені регіональні епідеміологічні дослідження свідчать про наявність селенодефіциту в нашій країні, що потребує необхідності запровадження заходів селенопрофілактики. Своєю чергою, призначення селеномісних засобів не має спричиняти сумнівів у лікарів, адже вони демонструють значну ефективність при використанні в комплексному лікуванні тиреоїдних аутоімунних генезу, що визначає їхню подальшу перспективність застосування в терапії цих захворювань.

Питання визначення рівня селену в плазмі крові перед призначенням препаратів є дискусійним. У настановах відсутня така вимога, крім того, сам аналіз дороговартісний для пацієнтів. Саме тому не потрібно обов'язково з'ясувати рівень селену лабораторно в плазмі крові перед призначенням препарату селену за підтвердженого діагнозу АІТ або дифузним тиреоїдним зобом. Існують дані, що рівень селену в плазмі крові не відображає його концентрації у ЩЗ. У всіх дослідженнях щодо АІТ вихідний рівень селену в плазмі крові перед призначенням не вимірювали. Визначення селену в крові доцільне лише в окремих хворих, які прагнуть переконатися, що селену в їхньому організмі менше норми.

Загалом призначення селену в терапевтичному дозуванні (до 300 мкг/добу) не чинить токсичного впливу. При аутоімунних захворюваннях ЩЗ рекомендується застосування селену у фармакологічних дозах (200 мкг/добу) впродовж 3 міс щонайменше 2 р/рік.

L-селенометіонін
СЕЛЕНОРМ
Природна форма селену
OMNIFARMA



Природна форма селену для ефективного усунення його дефіциту

Склад: 1 таблетка містить: основна речовина: L-селенометіоніну – 250 мкг (відповідає 100 мкг селену); допоміжні речовини. **Рекомендації щодо застосування:** СЕЛЕНОРМ рекомендується як додаткове джерело селену з метою усунення його дефіциту в організмі. Застосування у складі L-селенометіоніну забезпечує високий рівень засвоєння селену організмом. **Спосіб застосування:** дорослим по 1 таблетці 1 раз на добу під час або після прийому їжі. **Виробник:** ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ» (Україна). Дієтична добавка.

www.omnifarma.com.ua