



ЦЕФОСЕЛЕН – ЩИТОВИДНА БЕЗ ПРОБЛЕМ

«Цефоселен чистий» (Cefoselen pure)

100 мкг селену органічного,
60 капсул

«Цефоселен Йод чистий» (Cefoselen Iodum pure)

100 мкг селену органічного,
150 мкг йоду
(профілактична доза),
60 капсул



Відвідайте наш сайт, щоб дізнатися більше
systempharm.com.ua

УДК 616.441-008.63

DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212739

Булдигіна Ю.В.¹, Терехова Г.М.¹, Шляхтич С.Л.², Савосько І.І.¹, Лисова З.Г.¹¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна² Київський центр ендокринної хірургії, КМКЛ № 3, м. Київ, Україна

Уміст селену, антитіл до рецептора ТТГ і їх кореляційні зв'язки в пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією

Резюме. Актуальність. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених ролі селену в патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози, це питання залишається актуальним і сьогодні. Так, опитування ендокринологів України у 2019 році показало, що третина лікарів хотіли б мати більше інформації стосовно цієї проблеми. Вплив дефіциту селену на перебіг аутоімунної офтальмопатії (АО) при хворобі Грейвса (ХГ) останнім часом також привертає увагу дослідників і практикуючих лікарів. Існують повідомлення про негативний кореляційний зв'язок між рівнями селену й концентрацією антитіл до рецептора тиреотропного гормону гіпофіза (АТ-рТТГ) і більш швидке відновлення стану еутиреозу при поєднанні анти-тиреоїдної терапії з препаратами селену. У той же час інші дослідження не підтверджують наявності такого зв'язку і вказують на відсутність зниження антитиреоїдних антитіл на тлі лікування селеновмісними препаратами. Такі протиріччя стали підставою для проведення нашого дослідження. **Мета дослідження:** вивчити вміст селену, АТ-рТТГ і їх кореляційні зв'язки в пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 124 пацієнти із хворобою Грейвса і АО (110 жінок і 14 чоловіків), середній вік яких становив $48,62 \pm 10,26$ року, а тривалість хвороби — $3,1 \pm 2,2$ року. Усі пацієнти були розподілені на дві групи: перша група — 47 пацієнтів із ХГ без АО; друга група — 77 пацієнтів із ХГ і АО. Контрольну групу становили 30 здорових жінок віком від 28 до 56 років (середній вік $45,90 \pm 3,42$ року). У всіх хворих було досліджено вміст селену, ТТГ, АТ-рТТГ. **Результати.** Рівень селену в крові 124 пацієнтів із ХГ становив $48,00 \pm 3,64$ мкг/л проти $76,09 \pm 4,81$ мкг/л у контрольній групі ($P < 0,05$). З'ясовано, що в цілому по групі селенодефіцит різного ступеня відзначався в 72,58 % пацієнтів із ХГ. Помірний селенодефіцит спостерігали в 14,89 % пацієнтів без АО і 15,58 % пацієнтів з АО. Виражений селенодефіцит спостерігався в 61,70 % хворих без АО і 54,55 % хворих з АО. Нормальний рівень селену виявлено у 23,40 % хворих без АО і 29,87 % хворих з АО. Не було виявлено різниці в рівнях селену між групами залежно від наявності офтальмопатії ($P > 0,05$). Рівні селену були знижені в пацієнтів з ХГ і АО до $42,92 \pm 5,58$ мкг/л, у групі без АО — до $51,11 \pm 4,77$ мкг/л ($P > 0,05$). Як у групі з АО, так і в групі без АО спостерігали вірогідне зниження рівня селену порівняно з показником групи контролю ($P < 0,05$). Не отримано підтвердження того припущення, що селенодефіцит може бути самостійним чинником розвитку АО, оскільки рівні селену не відрізнялись між групами хворих з АО та без неї. Також не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем селену та рівнями АТ-рТТГ і ТТГ як у хворих без АО, так і у хворих з АО. **Висновки.** Селенодефіцит різного ступеня спостерігається в 72,58 % обстежених пацієнтів із ХГ. Помірний селенодефіцит встановлено в 14,89 % пацієнтів без АО і 15,58 % пацієнтів з АО. Виражений селенодефіцит діагностовано в 61,70 % хворих без АО і 54,55 % хворих з АО. Не виявлено різниці в рівнях селену між групами залежно від наявності офтальмопатії, а також не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем селену в крові й рівнями ТТГ і АТ-рТТГ. Нормальний рівень селену виявлено у 23,40 % хворих без АО і 29,87 % хворих з АО. З огляду на ці результати не слід призначати селеновмісні препарати без індивідуального контролю рівня селену в крові.

Ключові слова: хвороба Грейвса; аутоімунна офтальмопатія; селен

Вступ

Протягом останнього десятиліття зростає інтерес лікарів-ендокринологів до досліджень, пов'язаних із визначенням ролі селену й селенопротеїнів у розвитку автоімунних тиреопатій, а також доцільності й ефективності використання селеновмісних препаратів у їх лікуванні [1–4].

Найбільша кількість існуючих досліджень була присвячена вивченню селенодефіциту при автоімунному тиреодиті (АІТ) [5–8]. Результати багатьох з них продемонстрували кореляцію між рівнями селену й антитиреоїдних антитіл при АІТ. Перше дослідження впливу селеновмісних препаратів на перебіг АІТ було проведено у ФРН 15 років тому. Встановлено, що прийом селеніту натрію в дозі 200 мкг на добу протягом трьох місяців сприяє зниженню рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), а також покращанню ехоструктури щитоподібної залози (ЩЗ) [1]. Надалі зниження титру антитиреоїдних антитіл при використанні селеновмісних препаратів у хворих на АІТ спостерігала значна кількість дослідників. У 2016 році J. Wichman та співавт. провели метааналіз 16 контрольованих досліджень, присвячених ефективності лікування АІТ селеновмісними препаратами [9]. Було оцінено ефективність застосування селеновмісних препаратів через 3, 6 і 12 місяців від початку лікування АІТ. Результати аналізу продемонстрували значне зниження рівнів антитиреоїдних антитіл (як АТ-ТПО, так і антитіл до тиреоглобуліну) через 12 місяців безперервного лікування селеновмісними препаратами.

Вважається, що селеновмісні ферменти та їх антиоксидантна властивість змінюють перебіг автоімунних процесів при захворюваннях ЩЗ за рахунок таких механізмів: 1) інгібуючий ефект на експресію молекул HLA-DR на тиреоцитах; 2) зниження концентрації антитіл до рецептора тиреотропного гормону гіпофіза (АТ-рТТГ) і АТ-ТПО; 3) запобігання дисрегуляції клітинно-опосередкованого імунітету й В-клітинної функції; 4) нейтралізація реактивної форми кисню й гальмування процесів редокс-контролю, необхідних для активації, диференціації і дії лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, природних клітин-кілерів, що беруть участь як у гострому, так і в хронічному запаленні орбіти при автоімунній офтальмопатії (АО); 5) гальмування експресії прозапальних цитокінів; 6) інгібування простагландину й синтезу лейкотрієну [10].

Проблема селенодефіциту при хворобі Грейвса (ХГ) та АО також привернула увагу дослідників в останнє десятиріччя. Існують повідомлення про негативний кореляційний зв'язок між рівнями селену й концентрацією АТ-рТТГ і більш швидке відновлення стану еутиреозу при поєднанні антитиреоїдної терапії з препаратами селену [11–13]. Також виявлено, що рівень селену більш низький у пацієнтів із ХГ і АО, а це, на думку авторів, може вказувати на те, що дефіцит селену є незалежним чинником ризику розвитку АО [14].

Спираючись на клінічні дослідження, у 2016 році Європейська тиреоїдна асоціація і Європейська група з вивчення офтальмопатії Грейвса (EUGOGO) прийняли клінічні настанови щодо включення такої схеми в

лікування АО [15]. Серед різноманітних рекомендацій експерти пропонують призначення препаратів селену в дозі 200 мкг на добу протягом шести місяців хворим із легкою АО, оскільки це покращує перебіг хвороби і якість життя й запобігає прогресуванню АО до більш тяжких форм.

Попри велику кількість повідомлень про негативний кореляційний зв'язок між рівнями селену й антитиреоїдних антитіл, а також про ефективність застосування селеновмісних сполук у комплексному лікуванні автоімунних тиреопатій є дослідження, які не підтверджують такої залежності. Так, S.A. Eskes et al. [16] повідомили, що при лікуванні селеновмісними препаратами еутиреїдних хворих з АІТ на тлі зростання рівня селену в сироватці крові пацієнтів не відбувалось змін рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), тиреоїдних гормонів та АТ-ТПО.

На сьогодні в Україні надзвичайно мало даних про наявність/відсутність селенодефіциту в населенні загалом і хворих із патологією ЩЗ зокрема. Тому питання доцільності використання селеновмісних препаратів надзвичайно цікавить як науковців, так і практикуючих лікарів. У наших попередніх дослідженнях, виконаних у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» щодо ролі селенодефіциту при АО на тлі ХГ, встановлено, що в більшості пацієнтів із ХГ (незалежно від наявності АО) спостерігається виражений селенодефіцит, який потребує призначення селеновмісних препаратів. Не було виявлено різниці між рівнями селену залежно від наявності АО. З огляду на той факт, що в третини пацієнтів із ХГ і АО дефіцит селену був відсутній, зроблено висновок, що призначення селеновмісних препаратів таким хворим недоцільне без індивідуального контролю рівня селену [17]. Також було вивчено вміст селену в крові пацієнтів з ХГ до і після споживання селеновмісних препаратів з метою визначення оптимальних доз і тривалості лікування останніми. Встановлено, що до початку лікування у хворих спостерігався селенодефіцит.

Усім хворим, у яких був еутиреоз на тлі антитиреоїдної терапії, призначали селеновмісні препарати (Цефоселен чистий у добовій дозі 200 мкг) тривало, після чого здійснювали контрольне дослідження вмісту селену в крові через 3 і 6 місяців безперервного лікування. При дослідженні вмісту селену через 3 місяці лікування виявлено, що його рівень вірогідно збільшувався й досягав нижньої межі референтних значень. При контролі рівня селену в крові через 6 місяців його рівень збільшувався до нижньої межі референтних значень і становив $75,02 \pm 9,78$ мкг/л (медіана 78), що вірогідно перевищувало початкові показники. Отже, тримісячний курс споживання селеновмісних препаратів може бути недостатнім для відновлення нормального рівня селену у хворих на ХГ у поєднанні із селенодефіцитом, що вимагає продовження лікування селеновмісними препаратами (Цефоселен чистий у добовій дозі 200 мкг) ще на наступні три місяці з індивідуальним контролем рівня селену або призначення більших добових доз препарату [18].

Необхідно зазначити, що наші дослідження були проведені на невеликій групі хворих і не включали вивчення кореляції рівня селену в сироватці хворих з ХГ з АТ-рТТГ, тому **метою нашого нинішнього дослідження** стало вивчення вмісту селену, АТ-рТТГ і їх кореляційних зв'язків у пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою автоімунною офтальмопатією.

Матеріали та методи

У дослідження були включені 124 пацієнти з ХГ, із них 110 (88,71 %) жінок і 14 (11,29 %) чоловіків. Вік пацієнтів був у межах від 19 до 72 років і в середньому становив $48,62 \pm 10,26$ року. Тривалість хвороби становила від чотирьох місяців до 7,6 року, у середньому $3,1 \pm 2,2$ року. У всіх хворих зафіксовано стан еутиреозу на тлі антитиреоїдної терапії. Контрольну групу становили 30 здорових жінок віком від 28 до 56 років (середній вік $45,90 \pm 3,42$ року).

У всіх хворих було досліджено вміст селену, ТТГ, АТ-рТТГ. Дослідження виконано в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Визначення вмісту селену проводилось флуориметричним методом на спектрофлуориметрі Hitachi MPF-4 з необхідною чутливістю (приблизно 0,0004 мкг/мл Se) і незначною похибкою вимірювань (2 %).

Даний метод визначення селену ґрунтується на утворенні сполуки селену з 2,3-діамінонафтенном — 4,5-бензопіазоселенолу. Ця сполука флуоресціює під дією ультрафіолетового випромінювання й може бути екстрагована з кислих водних розчинів толуолом, декаліном, циклогексаном. Останній є найбільш прийнятним, оскільки в ньому практично не розчиняється 2,3-діамінонафтен, у той же час його комплекс із селеном добре екстрагується. Максимум світлопоглинання розчину 4,5-бензопіазоселенолу в циклогексані спостерігається при 378 нм, а максимум флуоресценції — при 520 нм. У наших дослідженнях для виділення сполук селену біологічний матеріал розщепляли сумішшю азотної і хлорної кислот при нагріванні до 100 °С.

При аналізі вмісту селену в крові пацієнтів із ХГ за нормальні значення приймалися рівні в діапазоні 75–120 мкг/л, помірним дефіцитом ми вважали значення в межах 50–75 мкг/л, а рівень < 50 мкг/л відповідав вираженому селенодефіциту.

Визначення ТТГ, вільного тироксину (T_4 в), вільного трийодтироніну (T_3 в) сироватки крові здійснювали в лабораторії відділення радіонуклідної діагностики та терапії радіофармацевтичними препаратами ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Ко-

місаренка НАМН України» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas фірми 411 Roshe Diagnostics GmbH, ФРН. Референтні значення для ТТГ становили 0,27–4,20 мкОд/мл, для T_4 в — 0,93–1,71 нг/дл, для T_3 в — 2,02–4,43 пг/мл.

Дослідження рівня стимулюючих АТ-рТТГ у крові як основного маркера автоімунного процесу при ХГ здійснювали методом імуноферментного аналізу (нормальними вважаються показники АТ-рТТГ, що не перевищують 1,5 МО/л).

Протягом дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (від 04.04.1997), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Усі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду про участь у дослідженні. Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 1 від 05.02.2019).

Статистичний аналіз отриманих результатів виконували методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Середні значення подані як $M \pm m$. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою параметричного методу Пірсона.

Результати

Визначення рівня селену у 124 пацієнтів із ХГ продемонструвало, що дефіцит цього мікроелемента спостерігався в 72,58 % пацієнтів із ХГ, при цьому його середній рівень у крові становив $48,00 \pm 3,64$ мкг/л, що було вірогідно нижче ($P < 0,05$) за показники контрольної групи здорових осіб, у яких рівень селену становив $76,09 \pm 4,81$ мкг/л. Індивідуальний аналіз показав коливання цього показника в пацієнтів із ХГ від 1,5 до 142 мкг/л.

Надалі всі пацієнти були розділені на дві групи: перша група — хворі на ХГ без АО (47 осіб); друга — хворі на ХГ з АО (77 осіб).

Клінічний ступінь тяжкості АО класифікували за допомогою NOSPECS. Із 77 осіб з АО 26, 35 і 16 пацієнтів мали клас 2b, 3a-b і 4a-b відповідно.

Було проаналізовано рівні селену в кожній з груп, а також його кореляційні зв'язки з такими показниками, як ТТГ і АТ-рТТГ. Отримані результати подані в табл. 1, 2.

Таблиця 1. Рівні селену в пацієнтів із ХГ з АО та без АО, n (%)

Рівень селену	Група 1 (n = 47)	Група 2 (n = 77)	P
Нормальний, 75–120 мкг/л	11 (23,40)	23 (29,87)	0,56
Помірний селенодефіцит, 50–75 мкг/л	7 (14,89)	12 (15,58)	0,88
Виражений селенодефіцит, < 50 мкг/л	29 (61,70)	42 (54,55)	0,55

Таблиця 2. Порівняння рівнів селену, ТТГ та АТ-рТТГ у пацієнтів із ХГ залежно від наявності аутоімунної офтальмопатії

Показники	Група 1 (n = 47)	Група 2 (n = 77)	Група контролю (n = 30)	P ₁ , P ₂
Селен, мкг/л	42,92 ± 5,58	51,11 ± 4,77	76,09 ± 4,81	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
ТТГ, МО/л	0,56 ± 0,16	1,72 ± 0,40	1,86 ± 0,27	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
АТ-рТТГ, МО/л	9,29 ± 1,27	11,06 ± 1,03	0,54 ± 0,07	P ₁ > 0/05 P ₂ < 0,05

Примітка: P₁ — різниця показників у групах ХГ без АО і ХГ з АО за t-критерієм Стьюдента; P₂ — різниця показників з контрольною групою за t-критерієм Стьюдента.

Таблиця 3. Кореляція показників за критерієм Пірсона (параметричним)

Показники	АТ-рТТГ	ТТГ	Селен
АТ-рТТГ	1,0	-0,17	0,10
ТТГ	-0,17	1,0	-0,09
Селен	0,10	-0,09	1,0

Примітка: r = 0,19; P < 0,05.

Як видно з табл. 1, помірний селенодефіцит спостерігався в 14,89 % пацієнтів без АО і 15,58 % пацієнтів з АО. Виразений селенодефіцит відзначався в 61,70 % хворих без АО і 54,55 % хворих з АО. Нормальний рівень селену виявлено у 23,40 % хворих без АО і 29,87 % хворих з АО. Не було виявлено різниці в рівнях селену між групами залежно від наявності офтальмопатії (P > 0,05).

При порівнянні рівнів селену між групами 1 і 2, а також з результатами контрольної групи були отримані такі результати: рівні селену були знижені в пацієнтів із ХГ до 42,92 ± 5,58 мкг/л у першій групі і до 51,11 ± 4,77 мкг/л — у другій групі (P > 0,05). Як в групі 1, так і в групі 2 спостерігалось вірогідне зниження рівня селену порівняно з показником групи контролю — 76,09 ± 4,81 мкг/л (P < 0,05). Рівні ТТГ та АТ-рТТГ не відрізнялись в обох групах (P > 0,05).

Надалі було проведено аналіз кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками параметричним методом Пірсона (табл. 3). У результаті математичного аналізу не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем селену в крові й рівнями ТТГ та АТ-рТТГ (табл. 3).

Обговорення

Отже, виявлено що селенодефіцит різного ступеня відзначається в 72,58 % пацієнтів із ХГ. Нормальний рівень селену виявлено лише у 23,40 % хворих без АО і 29,87 % хворих з АО.

Не отримано підтвердження того, що дефіцит селену може бути самостійним чинником розвитку АО, оскільки рівні селену не відрізнялись між групами хворих.

Також не було встановлено кореляційних зв'язків між рівнями селену з АТ-рТТГ і ТТГ як у хворих без АО, так і у хворих з АО.

Можливо, позитивний ефект селеновмісних препаратів, рекомендованих EUGOGO, при лікуванні м'яких форм офтальмопатії має місце завдяки іншим

механізмам дії, а не за рахунок зменшення рівня анти-тиреоїдних антитіл, як це вважається.

Певні протиріччя в даних літератури, а також отримані нами результати вказують на необхідність продовження досліджень з вивчення ролі селену в розвитку аутоімунних захворювань щитоподібної залози й АО.

Висновки

1. Селенодефіцит різного ступеня спостерігається в 72,58 % обстежених пацієнтів із ХГ.

2. Помірний селенодефіцит відзначається в 14,89 % пацієнтів без АО і 15,58 % пацієнтів з АО. Виразений селенодефіцит встановлено у 61,70 % хворих без АО і 54,55 % хворих з АО.

3. Не виявлено різниці в рівнях селену між групами залежно від наявності офтальмопатії (P > 0,05), а також не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем селену в крові й рівнями ТТГ та АТ-рТТГ.

4. Нормальний рівень селену виявлено у 23,40 % хворих без АО і 29,87 % хворих з АО. Враховуючи ці результати, не слід призначати селеновмісні препарати таким хворим без індивідуального контролю рівня селену в крові.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Gärtner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W. et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 4. P. 1687-1691.
- Hu S., Rayman M.P. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2017. Vol. 27. № 5. P. 597-610.
- Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2017. ID 1297658.

4. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015. Vol. 22. № 5. P. 392-401.
5. Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований). *Эндокринология.* 2014. Т. 19. № 2. С. 149-155.
6. Rayman M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc. Nutr. Soc.* 2019. Vol. 78. № 1. P. 34-44.
7. Krysiak R., Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 2206-2215.
8. Wang W., Mao J., Zhao J. et al. Decreased thyroid peroxidase antibody titer in response to selenium supplementation in autoimmune thyroiditis and the influence of a selenoprotein P gene polymorphism: a prospective, multicenter study in China. *Thyroid.* 2018. Vol. 28. № 12. P. 1674-1681.
9. Wichman J., Winther K.H., Bonnema S.J., Hegedüs L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016. Vol. 26. № 12. P. 1681-1692.
10. Dhamasena A. Selenium supplement at ion in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int. J. Ophthalmol.* 2014. Vol. 7. № 2. P. 365-375.
11. Vrca V.B., Skreb F., Cepelak I., Mayer L. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease: the effect on the extracellular antioxidative parameters. *Acta Pharm.* 2004. Vol. 54. № 2. P. 79-89.
12. Wertenbruch T., Willenberg H. S., Sagert C. et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Med. Chem.* 2007. Vol. 3. № 3. P. 281-284.
13. Calissendorff J., Mikulski E., Larsen E.H., Möller M. A prospective investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms. *Eur. Thyroid J.* 2015. Vol. 4. № 2. P. 93-98.
14. Пащковська Н.В. Селен та автоімунні захворювання щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017. Т. 13. № 1. С. 33-38.
15. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K. et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur. Thyroid J.* 2016. Vol. 5. № 1. P. 9-26.
16. Eskes S.A., Ender E., Fliers E. et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clin. Endocrinol (Oxf.)*. 2014. Vol. 80. № 3. P. 444-451.
17. Булдыгіна Ю.В., Терехова Г.М., Федько Т.В. та ін. До питання селенодефіциту у пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією: огляд літератури та власні дослідження. *Офтальмологічний журнал.* 2019. № 2. С. 50-54.
18. Булдыгіна Ю.В., Терехова Г.М., Страфун Л.С. та ін. «Білі плями» у питанні селенодефіциту: про місце селеновмісних препаратів у лікуванні патології щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2020. Т. 16. № 2. С. 117-123.

Отримано/Received 03.08.2020

Рецензовано/Revised 10.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 19.08.2020 ■

Information about authors

Yu. Buldyhina, PhD, Department of general endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 G. Terekhova, PhD, Department of general endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 S. Shlyakhtich, Kyiv City Center of Endocrine Surgery, Kyiv, Ukraine
 I. Savosko, Department of general endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 Z. Lysova, Department of general endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Булдыгіна Ю.В.¹, Терехова Г.М.¹, Шляхтыч С.Л.², Савосько І.І.¹, Лисова З.Г.¹

¹ ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ, Україна

² Київський центр ендокринної хірургії, КГКБ № 3, г. Київ, Україна

Содержание селена, антител к рецептору ТТГ и их корреляционные связи у пациентов с болезнью Грейвса, осложненной аутоиммунной офтальмопатией

Резюме. Актуальность. Несмотря на большое количество исследований, посвященных роли селена в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, этот вопрос остается актуальным и сегодня. Так, опрос эндокринологов Украины в 2019 году показал, что 33 % врачей хотели бы иметь больше информации об этой проблеме. Влияние селенодефицита на течение аутоиммунной офтальмопатии (АО) при болезни Грейвса (БГ) также привлекает внимание исследователей и практикующих врачей в последнее десятилетие. Существуют сообщения о негативной корреляционной связи между уровнями селена и концентрацией антител к рецептору тиреотропного гормона гипофиза (АТ-рТТГ) и более быстром восстановлении эутиреоза при комбинированной антииреодидной терапии с препаратами селена. В то же время другие исследования не подтверждают такую связь и указывают на отсутствие снижения уровня антииреодидных

антител на фоне лечения селеносодержащими препаратами. Такие противоречия стали основанием для проведения нашего исследования. **Цель исследования:** изучить содержание селена, ТТГ и АТ-рТТГ, а также корреляционные связи между ними у пациентов с болезнью Грейвса, осложненной аутоиммунной офтальмопатией. **Материалы и методы.** В исследование включены 124 пациента с БГ (110 женщин и 14 мужчин), средний возраст которых составил $48,62 \pm 10,26$ года, а длительность болезни — $3,1 \pm 2,2$ года. Все пациенты были разделены на две группы: первая группа — 47 пациентов с БГ без АО; вторая группа — 77 пациентов с БГ и АО. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин в возрасте от 28 до 56 лет (средний возраст $45,90 \pm 3,42$ года). У всех больных исследовано содержание селена, ТТГ, АТ-рТТГ. **Результаты.** Уровень селена в крови 124 пациентов с БГ составил $48,00 \pm 3,64$ мкг/л против $76,09 \pm 4,81$ мкг/л в контрольной группе ($P < 0,05$). Выясне-

но, что в целом по группе селенодефицит разной степени имел место у 72,58 % пациентов. Умеренный селенодефицит наблюдали у 14,89 % пациентов без АО и 15,58 % пациентов с АО. Выраженный селенодефицит выявлен у 61,70 % больных без АО и 54,55 % больных с АО. Нормальный уровень селена имел место у 23,40 % больных без АО и у 29,87 % с АО. Не выявлено различий в уровнях селена между группами в зависимости от наличия офтальмопатии ($P > 0,05$). Уровни селена были понижены у пациентов с БГ и АО до $42,92 \pm 5,58$ мкг/л, в группе без АО — до $51,11 \pm 4,77$ мкг/л ($P > 0,05$). Как в группе пациентов с АО, так и в группе без АО наблюдалось достоверное снижение уровня селена по сравнению с показателем контрольной группы ($P < 0,05$). Не получено подтверждения предположения, что селенодефицит может быть самостоятельным фактором развития АО, поскольку уровни селена не отличались между группами больных с АО и без нее. Также не установлено корреляционных связей между уровнем селена и уровнями АТ-рТТГ и ТТГ как у больных без АО, так и у больных с АО.

Выводы. Селенодефицит различной степени имеет место у 72,58 % обследованных пациентов с БГ. Умеренный селенодефицит установлен у 14,89 % пациентов без АО и 15,58 % пациентов с АО. Выраженный селенодефицит имел место у 61,70 % больных без АО и 54,55 % больных с АО. Не выявлено различий в уровнях селена между группами в зависимости от наличия офтальмопатии, а также не установлено корреляционных связей между уровнем селена в крови и уровнями ТТГ и АТ-рТТГ. Нормальный уровень селена выявлен у 23,40 % больных без АО и 29,87 % пациентов с АО. С учетом этих результатов нецелесообразно назначать селеносодержащие препараты без индивидуального контроля уровня селена в крови.

Ключевые слова: болезнь Грейвса; аутоиммунная офтальмопатия; селен

Yu. V. Buldyhina¹, G. M. Terekhova¹, S. L. Shlyakhtych², I. I. Savosko¹, Z. H. Lysova¹

¹State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Kyiv Center for Endocrine Surgery, КСЧ 3, Kyiv, Ukraine

The content of selenium, antibodies to TSH receptor and their correlation in patients with Graves' disease complicated by autoimmune ophthalmopathy

Abstract. Background. Despite the large number of studies devoted to the role of selenium in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, this issue remains relevant today. So, according to a survey of endocrinologists in Ukraine, conducted in 2019, 33 % of doctors would like to have more information about this problem. The influence of selenium deficiency on the course of autoimmune ophthalmopathy (AO) in Graves' disease (GD) has also attracted the attention of researchers and medical practitioners in the last decade. There are reports of a negative correlative relationship between selenium levels and the concentration of antibodies to the pituitary TSH receptor (TSHR-Ab) and more rapid recovery of euthyroidism when combining antithyroid therapy with selenium preparations. At the same time, other studies do not confirm this connection and indicate that there is no decrease in the level of antithyroid antibodies during treatment with selenium-containing drugs. Such contradictions became the basis for our research. The purpose of the study was to investigate the content of selenium, TSH, and TSHR-Ab, as well as the correlation links between them in patients with Graves' disease complicated by autoimmune ophthalmopathy. **Materials and methods.** The study included 124 patients with Graves' disease (110 women and 14 men), the average age was 48.62 ± 10.26 years, and the average duration of the disease was 3.1 ± 2.2 years. All patients were divided into 2 groups: the first group — 47 patients with GD without AO; the second group — 77 patients with GD and AO. The control group consisted of 30 healthy women aged 28 to 56 years (mean age 45.90 ± 3.42 years). The blood content of selenium, TSH, TSHR-Ab was studied in all patients. **Results.** The selenium level in the blood of 124 patients with GD was 48.00 ± 3.64 µg/l versus 76.09 ± 4.81 µg/l in the control group ($P < 0.05$). It was found that in the group as a whole, selenium deficiency of varying degrees occurred in 72.58 % of patients. Moderate selenium deficiency was observed in 14.89 % of patients without AO and

in 15.58 % of patients with AO. Severe selenium deficiency was detected in 61.70 % of patients without AO and in 54.55 % of patients with AO. Normal selenium levels were observed in 23.40 % of patients without AO and 29.87 % with AO. There were no differences in selenium levels between the groups, depending on the presence of AO ($P > 0.05$). When comparing selenium levels between the groups of patients with and without AO, as well as with the results of the control group, the following results were obtained: selenium levels were reduced in patients with GD and AO to 42.92 ± 5.58 µg/l and up to 51.11 ± 4.77 µg/l in the group without AO ($P > 0.05$). Both in the group of patients with AO and in the group without AO, a significant decrease in selenium level was observed in comparison with the indicator of the control group ($P < 0.05$). There was no confirmation of the assumption that selenium deficiency can be an independent factor in the development of AO since the selenium levels did not differ between the groups of patients with AO and without it. Also, no correlation links were established between the levels of selenium with TSHR-Ab and TSH, both in patients without AO and in patients with AO. **Conclusions.** Selenium deficiency of varying degree occurs in 72.58 % of examined GD patients. Moderate selenium deficiency was observed in 14.89 % of patients without AO and in 15.58 % of AO patients. Severe selenium deficiency occurred in 61.70 % of patients without AO and 54.55 % with AO. There were no differences in selenium levels between the groups, depending on the presence of AO ($P > 0.05$), and there was established no correlation between the blood levels of selenium and the level of TSH and TSHR-Ab. Normal selenium levels were found in 23.40 % of patients without AO and in 29.87 % of AO patients. Considering these results, it is inexpedient to prescribe selenium-containing drugs without individual monitoring of selenium levels in the blood.

Keywords: Graves' disease; autoimmune ophthalmopathy; selenium