Название рубрики

# Эффекты селена в составе консервативной терапии болезни Грейвса

***Шабалина Е.А.*, Фадеев В.В.***

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия*

Несмотря на противоречивые результаты недавно проведенных исследований селена (Se) при болезни Грейвса (БГ), адъювантная роль микроэлемента при данном заболевании продолжает исследоваться.

**Целью** данной работы являлось изучение эффектов селенметионина в составе консервативной терапии БГ.

**Методы.** В исследование были включены 28 пациенток в возрасте от 19 до 52 лет с впервые выявленной БГ легкого или среднетяжелого течения, которым планировалось проведение тиреостатической терапии в течение 12 мес. Пациентки были рандомизированы в две группы терапии: 1) тиреостатическая терапия + Se (200 мкг); 2) тиреостатическая терапия. Исходно и каждые 3 мес наблюдения оценивались показатели: ТТГ, св.$T_4$, св.$T_3$, АТ-ТПО и АТ-рТТГ, также проводилось УЗИ щитовидной железы (ЩЖ), оценивались объем и эхогенность паренхимы ЩЖ. Период наблюдения составил 18 мес (12 мес терапии, 6 мес наблюдения после отмены тиреостатической терапии, Se отменялся после 15 мес наблюдения).

**Результаты.** В нашем исследовании не получено статистически значимых отличий между группами терапии БГ по скорости достижения эутиреоза, динамике показателей АТ-рТТГ и АТ-ТПО в течение всего периода наблюдения, частоте развития рецидива заболевания в течение 6 мес после отмены терапии.

**Выводы.** Согласно данным нашего исследования, применение Se в фармакологических дозах (200 мкг в сутки) в рамках комплексной терапии БГ в течение 12 мес не приводило к статистически значимому эффекту в отношении клинических исходов БГ, а также не сопровождалось положительным “аутоиммунным” эффектом.

***Ключевые слова:*** *селен, болезнь Грейвса, щитовидная железа.*

# Effects of selenium in patients with Graves’ disease treated with antithyroid drugs

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

*I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

In spite of previous conflicting results, an adjuvant role of selenium in the treatment of Graves’ disease (GD) hyperthyroidism has been proposed.

**The aim** of our study was to assess the effects of selenmethionine added to antithyroid drug therapy in patients with GD.

**Methods.** Twenty eight newly diagnosed hyperthyroid GD (mild or moderate severity) patients were randomly assigned to treatment during 12 months with: 1) thiomazole and levothyroxine + selenium or 2) thiomazole and levothyroxine. At base line and every 3 months the levels of TSH, fT4, fT3, TPO Ab, TRAb were measured. For the thyroid tissue echogenicity assessment thyroid ultrasound was preformed. Follow-up period lasted 18 months (12 months of anthithyroid therapy, 6 month after withdrawal of antithyroid therapy, selenium was withdrawn after 15 months of therapy).

**Results.** There were no significant difference between the groups in biochemical restoration of hyperthyroidism, titers of TPO Ab and TRAb during the whole observational period. There were also no difference between the treatment groups in rate of relapse after the withdrawal of treatment.

**Conclusions.** Our study, failed to show an adjuvant role of selenium in the control of hyperthyroidism in patients with newly diagnosed GD.

***Key words:*** *selenium, Graves’ disease, thyroid.*

## Актуальность

Болезнь Грейвса (БГ) представляет собой аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ) проявляющееся гипертиреозом, развивающимся вследствие воздействия специфичных аутоантител на рецептор к тиреотропному гормону (АТ-рТТГ). Заболевание встречается у лиц различного возраста, в 5–10 раз чаще у женщин, чем у мужчин. На сегодняшний день существует три варианта терапии БГ: 1) тиреостатические препараты (тиамазол, пропилтиоурацил); 2) тиреоидэктомия и 3) терапия радиоактивным йодом, в исходе которой, как и после тиреоидэктомии, развивается гипотиреоз. В Европе первичным вариантом терапии обычно является лечение


© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2016

тиреостатическими препаратами, которое проводится в течение 12–18 мес с последующей отменой препаратов. Однако менее чем у 50% пациентов, получавших тиреостатичекую терапию, будет наблюдаться длительная ремиссия заболевания [1]. Селен (Se) является жизненно важным микроэлементом для здоровья человека. Основными пищевыми источниками Se являются мясо и мясные продукты (31%), рыба и моллюски (20%), паста и рис (12%), хлеб и зерновые культуры (11%), а самое большое содержание Se (более 1 мг/кг) определяется в бразильских орехах и отрубях [2]. В Европе среднее потребление Se составляет 40 мкг/сут (32–62 мкг/сут), в США – 93 мкг/сут для женщин и 134 мкг/сут для мужчин [3]. Верхний допустимый уровень потребления Se составляет 400 мкг/сут в США [4] и 300 мкг/сут в Европе [5]. Все описанные на сегодняшний день биологические эффекты Se на организм человека осуществляются через экспрессию 30 селенопротеинов (содержат в своем активном центре селеноцистеин), кодируемых 25 соответствующими генами [6]. Большинство из них имеет четко определенную функцию: 1) участие в поддержании окислительного баланса клетки – глутатионпероксидаза, тиоредоксин редуктаза; 2) ингибирование апоптоза и регуляция клеточного роста (снижение уровня тиоредоксина); 3) превращение $T_4$ в реверсивный или активный $T_3$ – дейодиназы 1 и 2 типов.

Среди различных органов человека ЩЖ занимает первое место по содержанию Se на грамм ткани [7]. Несколько селеноцистеинсодержащих протеинов экспрессировано в ЩЖ, в основном в тиреоцитах. К этим протеинам относятся три формы глутатионпероксидаз (cGPx, pGPx, PH-GPx), 5-дейодиназа 1 типа и селенопротеин P [7]. Поскольку тиреоциты постоянно активно выделяют перекись водорода, необходимо присутствие эффективной системы защиты против действия перекиси водорода и свободных радикалов, образующихся в ходе окислительных реакций. БГ характеризуется состоянием оксидативного стресса не только в тиреотоксической, но и в эутиреоидной фазе, достигнутой за счет приема препаратов из группы тиреостатиков [8], а также увеличением активности антиоксидантных систем. Подтверждением вышесказанного является обнаружение достоверно более высоких концентраций мочевого малондиальдегида (маркер оксидативного стресса) у пациентов с БГ по сравнению с группой контроля [9].

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным (многоцентровое исследование, 159 пациентов), применение 200 мкг селенита натрия в сутки приводило к улучшению качества жизни, связанного с заболеванием, и снижению выраженности глазных симптомов у пациентов с легкой офтальмопатией Грейвса без тиреотоксикоза [10]. В исследовании T. Wertenbruch и соавт. (2007) было проведено сравнение концентрации Se в сыворотке крови у пациентов с рецидивом и ремиссией БГ. Исследователи отметили, что высокая концентрация Se в сыворотке крови (более 120 мкг/л) была обнаружена у пациентов в группе ремиссии, предполагая тем самым позитивное влияние высокого уровня Se на исход терапии БГ. В дополнение к этому авторы показали обратную корреляцию между концентрацией Se в сыворотке крови и уровнем АТ-рТТГ у пациентов в группе ремиссии, чего не наблюдалось в группе рецидива заболевания. Учитывая полученные данные, исследователи сделали предположение о возможном позитивном влиянии Se на течение аутоиммунного процесса при БГ [11].

В исследовании, проведенном в Хорватии, пациентам с БГ, получавшим лечение метимазолом, к терапии был добавлен фиксированный комплекс антиоксидантов (витамины C и E, бета-каротин и селен) с целью определения его влияния на активность супероксиддисмутазы, концентрации цинка и меди в эритроцитах [12]. В ходе исследования отмечено более быстрое наступление эутиреоза у пациентов, принимавших метимазол и антиоксидантный комплекс, по сравнению с пациентами, получавшими метимазол. Авторы наблюдали одинаковое снижение активности супероксиддисмутазы у пациентов в обеих группах, в то время как в группе, дополнительно принимавшей антиоксидантный комплекс, было отмечено улучшение показателей антиоксидантной системы эритроцитов.

I. Pedersen и соавт. в своем исследовании сравнивали концентрации Se в сыворотке крови у пациентов с впервые выявленной БГ и здоровых людей [13]. По результатам исследования, в группе БГ концентрация Se в сыворотке крови была достоверно ниже в сравнении с контрольной группой.

В 2015 г. в Стокгольме было проведено исследование, целью которого являлась оценка влияния фармакотерапии Se на иммунные механизмы, уровень тиреоидных гормонов, депрессии и тревоги у пациентов с БГ [14]. В исследование были включены 38 пациентов с впервые выявленной БГ, которые ранее не получали терапию. Пациенты были рандомизированы в две группы терапии: 1) тиреостатическая терапия по схеме “блокируй–замещай” + 200 мкг Se; 2) тиреостатическая терапия по схеме “блокируй–замещай” + плацебо. Оценивались уровни тиреотропного гормона (ТТГ), св.$T_4$, св.$T_3$, антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), АТ-рТТГ исходно и через 6, 18, 36 нед терапии. Исходно и через 36 нед

терапии через опросники оценивался уровень депрессии и тревоги, а также симптомы заболевания. В группе Se отмечалось достоверно более значимое снижение уровней св.$T_4$ на 18-й и 36-й неделях терапии, уровень ТТГ достоверно более значимо возрастал в группе Se на 18-й неделе терапии. Выраженность депрессии и тревоги по шкале была сопоставима в обеих группах терапии, однако в группе Se отмечалась отрицательная корреляция между частотой развития депрессии и уровнем св.$T_3$ и положительная корреляция между уровнем ТТГ и частотой развития депрессии. Таким образом, авторы пришли к заключению, что применение Se может приводить к улучшению биохимической компенсации тиреотоксикоза, в то время как для оценки влияния микроэлемента на динамику симптомов тиреотоксикоза и ментальные симптомы требуются дальнейшие исследования.

Совсем недавно были опубликованы результаты трехмесячного итальянского исследования, в котором исследовались краткосрочные эффекты Se на фоне консервативной терапии БГ [15]. В исследование были включены 30 пациентов с впервые выявленной БГ и исходно адекватной концентрацией Se в сыворотке крови (@100 нг/мл), которые были рандомизированы в две группы терапии: 1) метимазол + Se (в среднем 166 мкг/сут); 2) метимазол. В качестве первичных конечных точек через 90 дней терапии оценивались: контроль тиреотоксикоза (главным образом св.$T_3$ и св.$T_4$), клинические и другие биохимические признаки тиреотоксикоза (частота сердечных сокращений (ЧСС), масса тела, общий холестерин, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), шкала оценки симптомов тиреотоксикоза). В качестве вторичных конечных точек оценивались: контроль тиреотоксикоза, а также клинические и другие биохимические признаки тиреотоксикоза через 45 дней терапии; концентрация Se в сыворотке крови, малондиальдегида, показатели окислительного стресса; нежелательные явления на фоне приема Se через 45 и 90 дней терапии. Как через 45, так и через 90 дней терапии не отмечалось статистически достоверных отличий между группами по динамике компенсации тиреотоксикоза (св.$T_3$ и св.$T_4$, ТТГ), уровней АТ-рТТГ, ЧСС, массы тела, ГСПГ, общего холестерина, малондиальдегида. В группе пациентов, принимавших Se, отмечалось увеличение концентрации Se в сыворотке крови, которое сохранялось на достоверно более высоком уровне в течение 90 дней терапии.

Какой символ?

На сайте ClinicalTrials.gov найдено одно продолжающееся клиническое исследование Se при БГ: NCT01611896 (492 пациента), исследование GRASS, в котором в качестве первичной конечной точки будет оцениваться частота рецидива БГ у пациентов, получающих тиреостатическую терапию + Se, в сравнении с пациентами, получающими тиреостатическую терапию (через 24 и 30 мес наблюдения). В качестве вторичной конечной точки будут оцениваться: качество жизни пациентов в течение первого года после рандомизации, концентрация АТ-рТТГ через 18, 24 и 30 мес после рандомизации; симптомы тиреотоксикоза в течение первого года после рандомизации; глазные симптомы в течение первого года после рандомизации, а также через 18 и 24 мес наблюдения; нежелательные явления в течение всего периода наблюдения; тяжелые нежелательные явления в течение всего периода наблюдения.

Суммируя вышесказанное, можно высказать предположение о возможном позитивном влиянии соединений Se на исход терапии БГ, для подтверждения которого необходимо проведение целого ряда краткосрочных и длительных исследований.

## Цель

Изучить эффекты селенметионина в рамках консервативной терапии БГ.

## Методы

В исследование были включены 28 пациенток в возрасте от 19 до 52 лет с впервые выявленной БГ легкого или среднетяжелого течения, которым планировалось проведение тиреостатической терапии в течение 12 мес. Критериями исключения из исследования являлись: беременность и кормление грудью, тяжелое течение заболевания, объем ЩЖ более 40 мл, наличие сопутствующей тяжелой эндокринной офтальмопатии (требующей лечения глюкокортикоидами), тяжелая полиорганная патология, психологический статус пациентки, не позволяющий понять сущность и цели участия в исследовании, отказ от участия в исследовании, в том числе без объяснения причины. У каждой пациентки было получено информированное письменное 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 ($n$ = 14), которые помимо тиреостатической терапии получали селен (L-селенметионин) (Se) 200 мкг/сут в виде биологически активной добавки к пище ежедневно в один из приемов пищи и женщины контрольной группы ($n$ = 14), которые на протяжении исследования получали тиреостатическую терапию. У всех пациенток проводилась тиреостатическая терапия по схеме “блокируй–замещай” в течение 12 мес, в качестве тиреостатического препарата во всех случаях применялся тирозол.


© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2016

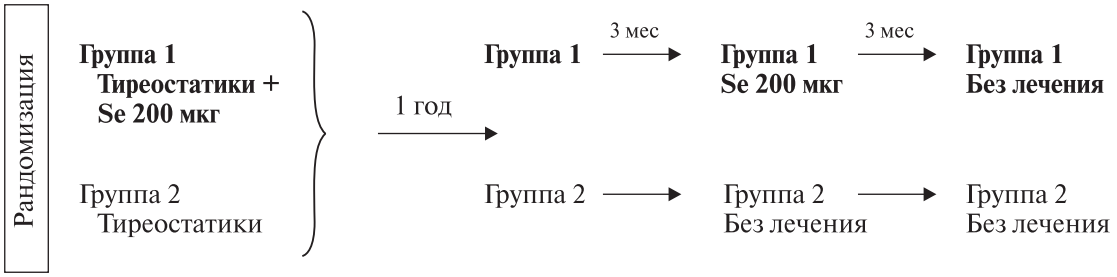


**Рис. 1.** Дизайн исследования.

Исходно и каждые 3 мес наблюдения оценивались показатели: ТТГ, св.$T_4$, св.$T_3$, АТ-ТПО и АТ-рТТГ, также проводилось УЗИ щитовидной железы, оценивались объем и эхогенность паренхимы ЩЖ. Период наблюдения составил 18 мес (12 мес терапии, 6 мес наблюдения после отмены тиреостатической терапии, Se отменялся после 15 мес наблюдения). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Из 28 включенных в исследование пациенток 27 завершили исследование. Одна пациентка выбыла на 10-м месяце наблюдения по причине наступившей беременности (отмена комбинированного орального контрацептива по собственной инициативе).

## Лабораторные методы

• Тиреотропный гормон (ТТГ) определялся иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Immulite (США); норма 0,4–4,0 мкМЕ/мл.

• Свободный тетрайодтиронин (св.$T_4$) определялся иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Immulite (США); норма 11,5–23,2 пмоль/л.

• Свободный трийодтиронин (св.$T_3$) определялся иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Bayer-ACS:180 (Германия); норма 3,5–6,5 пмоль/л.

• Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) определялись иммуноферментным методом с помощью набора “Хема-Медика” (Россия); норма 0–60 МЕ/мл.

• Антитела к рецепторам ТТГ(2) (АТ-рТТГ) определялись радиорецепторным методом с помощью набора CIS Bio International (Франция); норма 0–1 МЕ/л.

## Инструментальные методы

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

## 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, $\chi^2$ (хи-квадрат). Результат или разница значений считались достоверными при уровне значимости $p \leqslant 0{,}05$.

Исходно по показателям ТТГ, св.$T_4$, св.$T_3$, АТ-ТПО, АТ-рТТГ, объему ЩЖ по данным УЗИ пациентки двух групп между собой не отличались ($p > 0{,}05$) (табл. 1).

**Таблица 1.** Характеристика исходных показателей пациенток

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | Q75 | Me | Q25 | Q75 | |
| Возраст, лет | 34,00 | 27,00 | 41,00 | 35,50 | 26,00 | 50,00 | 0,678 |
| ТТГ, кМЕ/мл | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 1 |
| св.$T_3$, пмоль/л | 9,12 | 7,40 | 15,40 | 12,30 | 10,60 | 17,90 | 0,089 |
| св.$T_4$, пмоль/л | 27,35 | 21,90 | 34,30 | 31,45 | 25,80 | 55,80 | 0,26 |
| АТ-ТПО, МЕ/мл | 293,00 | 30,00 | 1300,00 | 450,50 | 151,00 | 1300,00 | 0,483 |
| АТ-рТТГ, МЕ/л | 5,50 | 3,24 | 9,60 | 11,60 | 5,39 | 15,00 | 0,312 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ | 2,44 | 2,31 | 2,84 | 2,37 | 2,07 | 2,71 | 0,491 |
| Объем, мл | 14,80 | 13,70 | 20,70 | 19,00 | 16,00 | 25,80 | 0,301 |

**Таблица 2.** Характеристика эхогенности паренхимы щитовидной железы пациенток исходно

| | | Селен | | | | Хи-квадрат/ Пирсона, *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Да | | Нет | | |
| | | Частота | % | Частота | % | |
| Эхогенность исходно | сниженная | 11 | 78,6 | 13 | 92,9 | 0,472 |
| | смешанная | 2 | 14,3 | 1 | 7,1 | |
| | средняя | 1 | 7,1 | 0 | 0,0 | |

Также не наблюдалось достоверных отличий между группами и по эхогенности паренхимы ЩЖ (табл. 2).

## Результаты

К 3-му месяцу терапии 14/14 (100%) пациенток группы Se и 13/14 (93%) пациенток из контрольной группы были компенсированы на фоне проводимой терапии. У 1/14 (7%) пациентки из контрольной группы сохранялся манифестный тиреотоксикоз по причине нерегулярного, от случая к случаю, приема тиреостатических препаратов. На протяжении всего периода наблюдения не выявлено достоверно значимых отличий динамики показателей ТТГ, св.$T_3$ (табл. 3–6; рис. 2–5), также не отмечалось статистических различий в динамике разницы изменений указанных показателей (трехмесячные интервалы) – Δ; пациентки обеих групп с одинаковой скоростью достигали показателей эутиреоза.

**Таблица 3.** Динамика показателей ТТГ в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| ТТГ исходно | 0,0100 | 0,0100 | 0,0100 | 0,0100 | 0,0100 | 0,0100 | 1,0 |
| ТТГ 3 мес | 0,2000 | 0,0100 | 1,7000 | 0,0100 | 0,0100 | 0,1000 | 0,177 |
| ТТГ 6 мес | 1,4000 | 0,4000 | 3,2000 | 0,9000 | 0,1000 | 1,3000 | 0,135 |
| ТТГ 9 мес | 2,0000 | 0,7000 | 3,5000 | 1,5000 | 0,5000 | 1,8000 | 0,223 |
| ТТГ 12 мес | 2,3500 | 1,4000 | 2,7000 | 0,7000 | 0,4000 | 1,9000 | 0,069 |
| ТТГ 15 мес | 1,0000 | 0,3000 | 1,3000 | 0,8500 | 0,5000 | 1,0000 | 0,46 |
| ТТГ 18 мес | 0,9000 | 0,4000 | 1,7000 | 0,6000 | 0,4000 | 0,9000 | 0,138 |

**Таблица 4.** Динамика разницы изменений ТТГ в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| ТТГ Δ0–3 | 0,1900 | 0,0000 | 1,6900 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0900 | 0,177 |
| ТТГ Δ3–6 | 0,8450 | 0,2900 | 3,4000 | 0,7900 | 0,0900 | 1,2900 | 0,345 |
| ТТГ Δ6–9 | 0,7500 | 0,4000 | 1,5000 | 0,7000 | 0,4000 | 1,3000 | 0,818 |
| ТТГ Δ9–12 | 0,7500 | 0,2000 | 1,5000 | 0,7500 | 0,3900 | 1,4000 | 0,982 |
| ТТГ Δ12–15 | 0,9950 | 0,5000 | 1,8000 | 0,5500 | 0,4000 | 1,3000 | 0,154 |
| ТТГ Δ15–18 | 0,5000 | 0,2000 | 0,8900 | 0,3000 | 0,2000 | 0,5900 | 0,644 |

**Таблица 5.** Динамика показателей св.$T_3$ в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| св.$T_3$ исходно | 9,1150 | 7,4000 | 15,4000 | 12,3000 | 10,6000 | 17,9000 | 0,089 |
| св.$T_3$ 3 мес | 5,0000 | 4,2000 | 5,3000 | 4,8500 | 4,3000 | 6,0000 | 0,836 |
| св.$T_3$ 6 мес | 4,7000 | 4,2000 | 5,1000 | 4,6500 | 4,2000 | 4,9000 | 0,927 |
| св.$T_3$ 9 мес | 4,6000 | 4,3000 | 5,1000 | 4,5000 | 4,0000 | 5,1000 | 0,549 |
| св.$T_3$ 12 мес | 4,7000 | 4,5000 | 5,0000 | 4,5000 | 4,2000 | 4,7000 | 0,299 |
| св.$T_3$ 15 мес | 4,9000 | 4,3000 | 5,1000 | 4,6500 | 4,4000 | 4,8000 | 0,613 |
| св.$T_3$ 18 мес | 5,2000 | 4,8000 | 5,4000 | 4,7000 | 4,5000 | 5,2000 | 0,079 |


© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2016

**Таблица 6.** Динамика разницы изменений св.$T_3$ в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| св.$T_3$ Δ0–3 | 4,4000 | 3,1000 | 9,6000 | 8,2500 | 4,4000 | 11,9000 | 0,190 |
| св.$T_3$ Δ3–6 | 0,5000 | 0,2000 | 1,0000 | 0,4500 | 0,3000 | 1,0000 | 0,963 |
| св.$T_3$ Δ6–9 | 0,3000 | 0,1000 | 0,5000 | 0,6500 | 0,2000 | 0,9000 | 0,158 |
| св.$T_3$ Δ9–12 | 0,3000 | 0,2000 | 0,6000 | 0,4500 | 0,2000 | 0,6000 | 0,531 |
| св.$T_3$ Δ12–15 | 0,4000 | 0,2000 | 0,7000 | 0,2500 | 0,1000 | 0,8000 | 0,460 |
| св.$T_3$ Δ15–18 | 0,7500 | 0,3000 | 1,3000 | 0,3000 | 0,2000 | 1,3000 | 0,321 |

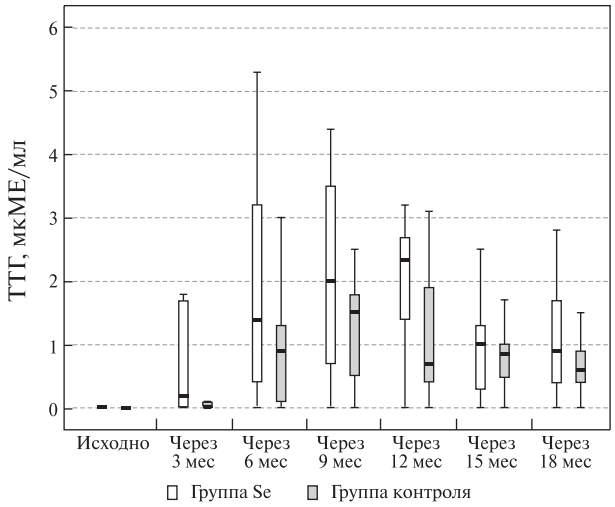


**Рис. 2.** Динамика показателей ТТГ в течение 18 мес.

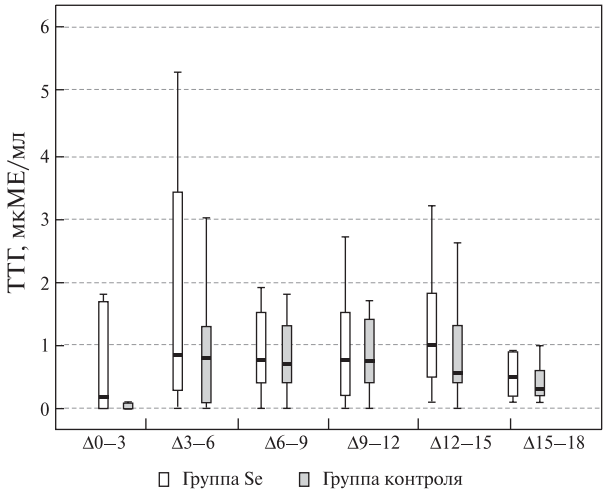


**Рис. 3.** Динамика разницы изменений ТТГ в течение 18 мес.

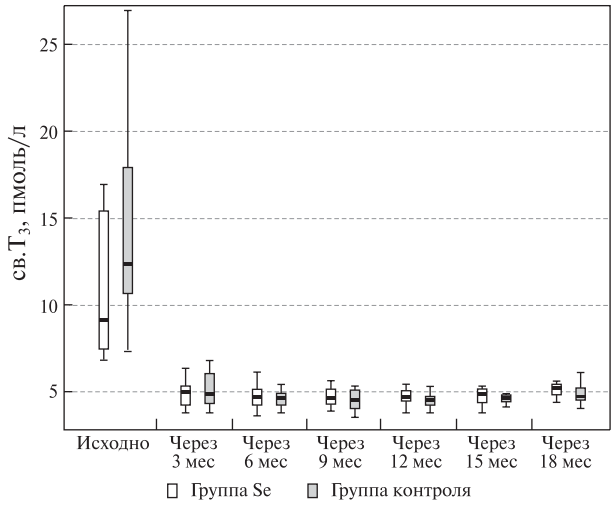


**Рис. 4.** Динамика показателей св.$T_3$ в течение 18 мес.

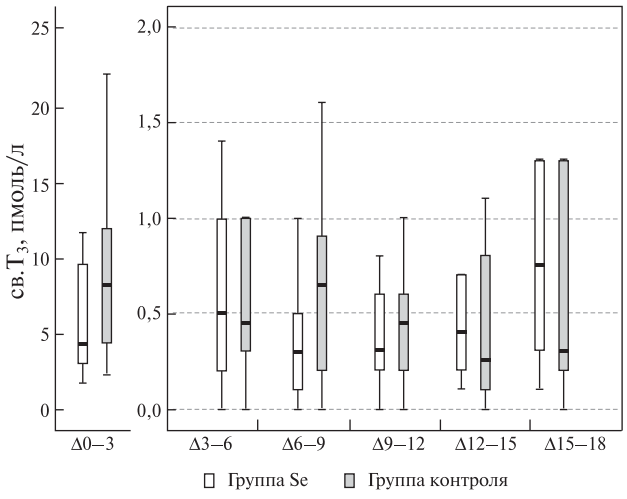


**Рис. 5.** Динамика разницы изменений св.$T_3$ в течение 18 мес.

**Таблица 7.** Динамика показателей св.$T_4$ в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| св.$T_4$ исходно | 27,3500 | 21,9000 | 34,3000 | 31,4500 | 25,8000 | 55,8000 | 0,260 |
| св.$T_4$ 3 мес | 15,2000 | 14,0000 | 16,9000 | 13,8500 | 11,5000 | 15,9000 | 0,161 |
| св.$T_4$ 6 мес | 14,7500 | 13,7000 | 16,3000 | 12,9500 | 12,1000 | 14,2000 | 0,015 |
| св.$T_4$ 9 мес | 14,3500 | 13,5000 | 16,2000 | 13,5500 | 11,9000 | 14,6000 | 0,129 |
| св.$T_4$ 12 мес | 14,4000 | 12,9000 | 15,2000 | 13,2000 | 12,3000 | 15,1000 | 0,312 |
| св.$T_4$ 15 мес | 14,2000 | 13,7000 | 15,4000 | 12,8500 | 11,5000 | 14,6000 | 0,098 |
| св.$T_4$ 18 мес | 16,3000 | 13,9000 | 16,8000 | 13,1000 | 12,9000 | 14,8000 | 0,008 |

**Таблица 9.** Динамика разницы изменений св.$T_4$ в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| св.$T_4$ Δ0–3 | 11,7500 | 7,2000 | 14,8000 | 16,3500 | 10,2000 | 44,3000 | 0,198 |
| св.$T_4$ Δ3–6 | 1,8000 | 0,9000 | 3,0000 | 2,4000 | 0,7000 | 3,9000 | 0,730 |
| св.$T_4$ Δ6–9 | 2,0000 | 0,7000 | 2,8000 | 1,0000 | 0,5000 | 3,1000 | 0,549 |
| св.$T_4$ Δ9–12 | 1,1000 | 0,6000 | 3,2000 | 1,9500 | 1,4000 | 3,2000 | 0,279 |
| св.$T_4$ Δ12–15 | 1,7500 | 1,3000 | 2,4000 | 2,4000 | 0,5000 | 3,6000 | 0,350 |
| св.$T_4$ Δ15–18 | 2,0500 | 1,1000 | 3,2000 | 0,9500 | 0,3000 | 5,8000 | 0,448 |

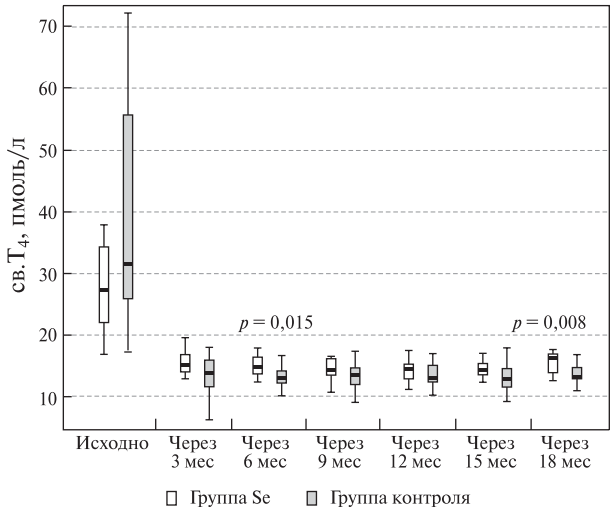


**Рис. 6.** Динамика показателей св.$T_4$ в течение 18 мес.

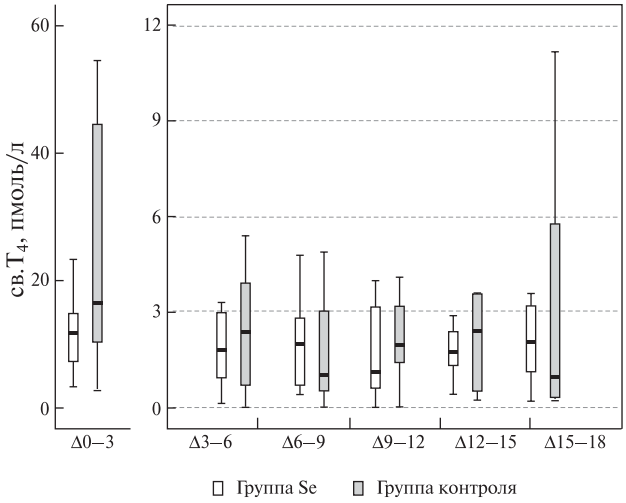


**Рис. 8.** Динамика разницы изменений св.$T_4$ в течение 18 мес.

При оценке динамики показателя св.$T_4$ (табл. 7; рис. 6) были выявлены статистически значимые отличия между группами на 6-м и 18-м месяцах наблюдения, при этом не отмечалось статистически значимых отличий между группами при анализе Δсв.$T_4$ в течение 18 мес наблюдения (табл. 9; рис. 8). На этих сроках показатель св.$T_4$ был достоверно выше в группе Se в сравнении с контрольной группой: на 6-м месяце 14,75 [13,7; 16,3] и 12,95 [12,1; 14,2] пмоль/л ($p$ = 0,015), на 18-м месяце 16,3 [13,9; 16,8] и 13,1 [12,9; 14,8] пмоль/л ($p$ = 0,008) соответственно. Подобные отличия были получены и при определении отношения показателей св.$T_4$/св.$T_3$ (табл. 8; рис. 7), а также при анализе динамики разницы изменений отношения св.$T_4$/св.$T_3$ (табл. 10; рис. 9). В группе Se на 3-м и 18-м месяцах наблюдения отношение св.$T_4$/св.$T_3$ было достоверно выше, чем в контрольной группе: на 3-м месяце 3,10 [2,85; 3,5] и 2,57 [2,18; 3,05] ($p$ = 0,01), на 18-м месяце 3,06 [2,98; 3,13] и 2,79 [2,69; 2,80] ($p$ = 0,019) соответственно,


© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2016

Здесь нужно поменять нумерацию: табл. 9 <--> табл. 8
рис. 8 <--> рис. 7

**Таблица 8.** Динамика показателей св.$T_4$/св.$T_3$ в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| св.$T_4$/св.$T_3$ исходно | 2,4434 | 2,3053 | 2,8391 | 2,3715 | 2,0667 | 2,7079 | 0,491 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ 3 мес | 3,1010 | 2,8478 | 3,5000 | 2,5742 | 2,1844 | 3,0526 | 0,01 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ 6 мес | 3,1518 | 2,8913 | 3,5476 | 2,7707 | 2,6383 | 2,9524 | 0,073 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ 9 мес | 3,1647 | 2,8750 | 3,4524 | 2,8202 | 2,6000 | 3,1489 | 0,168 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ 12 мес | 3,0643 | 2,9375 | 3,4800 | 3,1390 | 2,8605 | 3,2075 | 0,646 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ 15 мес | 2,9018 | 2,5000 | 3,2766 | 2,7990 | 2,5000 | 3,1220 | 0,73 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ 18 мес | 3,0630 | 2,9792 | 3,1346 | 2,7872 | 2,6889 | 2,8043 | 0,019 |

**Таблица 10.** Динамика разницы изменений св.$T_4$/св.$T_3$ в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| св.$T_4$/св.$T_3$ Δ0–3 | 0,6092 | 0,3374 | 1,0390 | 0,8777 | 0,5025 | 1,2740 | 0,312 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ Δ3–6 | 0,2761 | 0,1698 | 0,3348 | 0,3285 | 0,1224 | 0,6860 | 0,696 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ Δ6–9 | 0,4074 | 0,1522 | 0,6000 | 0,2584 | 0,1514 | 0,7237 | 0,927 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ Δ9–12 | 0,3800 | 0,1232 | 0,5754 | 0,3212 | 0,1566 | 0,5100 | 0,854 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ Δ12–15 | 0,4450 | 0,2000 | 0,7400 | 0,5759 | 0,4100 | 0,6900 | 0,462 |
| св.$T_4$/св.$T_3$ Δ15–18 | 0,5725 | 0,2399 | 0,7492 | 0,1648 | 0,0304 | 0,3605 | 0,031 |

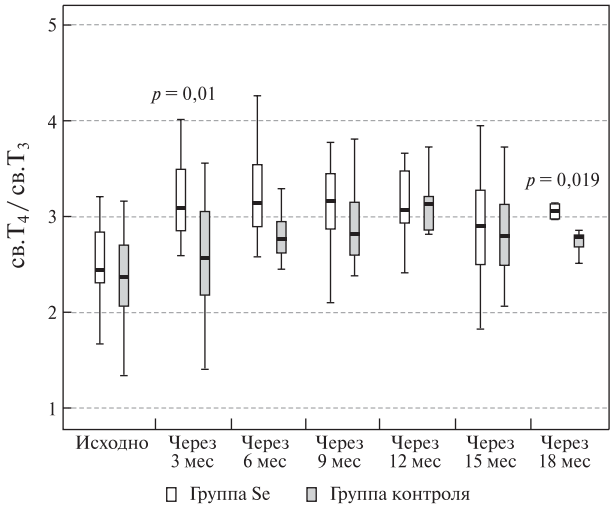


**Рис. 7.** Динамика показателей св.$T_4$/св.$T_3$ в течение 18 мес.

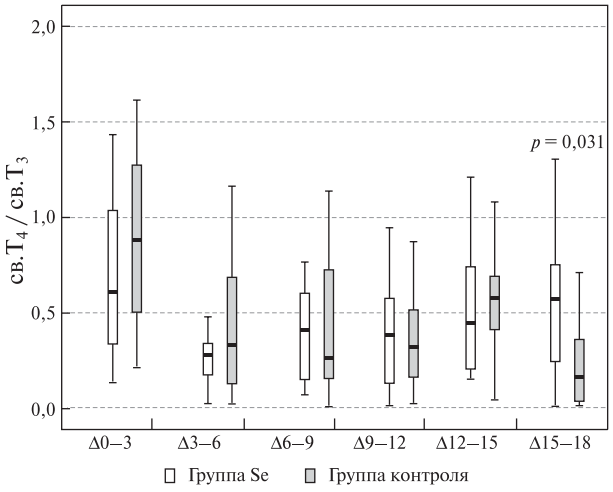


**Рис. 9.** Динамика разницы изменений св.$T_4$/св.$T_3$ в течение 18 мес.

а Δсв.$T_4$/св.$T_3$ достоверно выше в группе Se в сравнении с контрольной группой при анализе разницы в период между 15-м и 18-м месяцами наблюдения: 0,57 [0,24; 0,75] и 0,16 [0,03; 0,36] соответственно. Тенденция к большим значениям св.$T_4$ и отношения св.$T_4$/св.$T_3$ в группе Se в сравнении с группой контроля отмечена на разных сроках терапии, однако статистической достоверности отличия достигли лишь в указанные сроки.

На фоне проводимой терапии оценивалась динамика показателей АТ-ТПО, АТ-рТТГ, а также ΔАТ-ТПО и ΔАТ-рТТГ в обеих группах. На протяжении всего периода наблюдения в обеих группах терапии наблюдалась тенденция к снижению АТ-ТПО и АТ-рТТГ, однако не наблюдалось статистически значимых различий между группами по данным показателям и динамике разницы их изменений (табл. 11–14; рис. 10–13).

**Таблица 11.** Динамика показателей АТ-ТПО в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| АТ-ТПО исходно | 293,00 | 30,00 | 1,300.00 | 450,50 | 151,00 | 1 300,00 | 0,483 |
| АТ-ТПО 3 мес | 173,00 | 44,00 | 996,00 | 275,00 | 101,00 | 1 300,00 | 0,287 |
| АТ-ТПО 6 мес | 182,50 | 37,00 | 534,00 | 161,00 | 108,00 | 441,00 | 0,713 |
| АТ-ТПО 9 мес | 176,00 | 36,00 | 435,00 | 147,50 | 117,00 | 287,00 | 0,783 |
| АТ-ТПО 12 мес | 167,00 | 21,00 | 429,00 | 129,00 | 92,00 | 234,00 | 0,945 |
| АТ-ТПО 15 мес | 229,00 | 28,00 | 286,00 | 112,00 | 74,00 | 406,00 | 0,747 |
| АТ-ТПО 18 мес | 109,00 | 84,00 | 286,00 | 139,50 | 108,00 | 149,00 | 0,611 |

**Таблица 12.** Динамика разницы изменений АТ-ТПО в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| АТ-ТПО Δ0–3 | 19,50 | 5,00 | 167,00 | 12,50 | 0,00 | 129,00 | 0,341 |
| АТ-ТПО Δ3–6 | 56,00 | 7,00 | 295,00 | 8,50 | 0,00 | 320,00 | 0,504 |
| АТ-ТПО Δ6–9 | 28,50 | 19,00 | 100,00 | 27,00 | 15,00 | 93,00 | 0,597 |
| АТ-ТПО Δ9–12 | 18,00 | 10,00 | 31,00 | 23,00 | 8,00 | 45,00 | 0,945 |
| АТ-ТПО Δ12–15 | 18,00 | 3,00 | 39,00 | 18,50 | 6,00 | 40,00 | 0,963 |
| АТ-ТПО Δ15–18 | 39,50 | 15,00 | 128,00 | 34,00 | 25,00 | 147,00 | 0,679 |

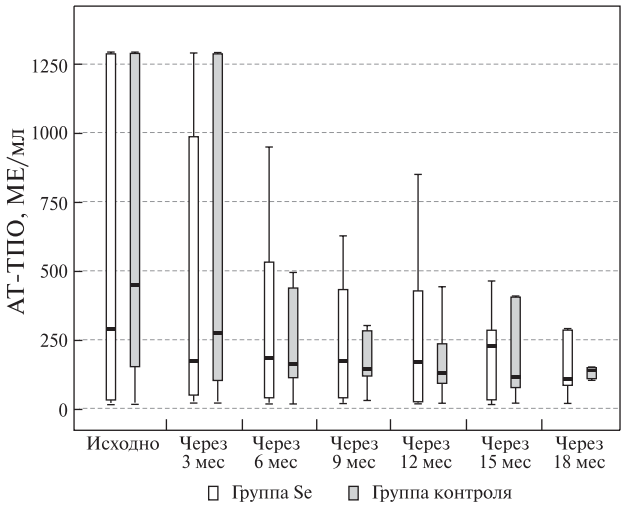


**Рис. 10.** Динамика показателей АТ-ТПО в течение 18 мес.

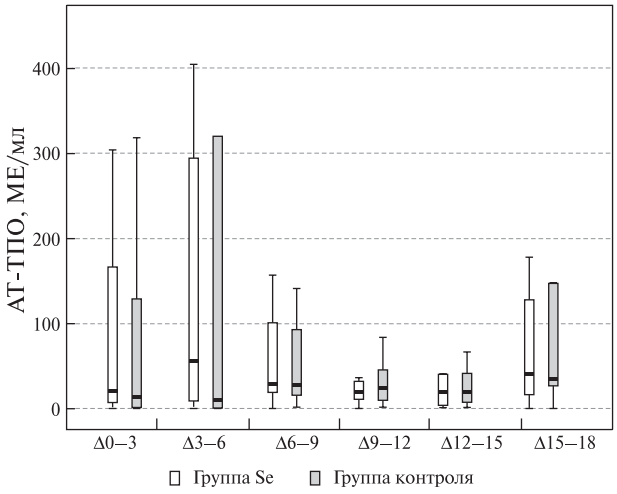


**Рис. 11.** Динамика разницы изменений АТ-ТПО в течение 18 мес.


© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2016

**Таблица 13.** Динамика показателей АТ-рТТГ в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| АТ-рТТГ исходно | 5,500 | 3,240 | 9,600 | 11,600 | 5,390 | 15,000 | 0,312 |
| АТ-рТТГ 3 мес | 2,050 | 1,200 | 3,100 | 5,400 | 1,400 | 12,000 | 0,42 |
| АТ-рТТГ 6 мес | 1,250 | 0,800 | 2,200 | 1,650 | 0,800 | 5,100 | 0,553 |
| АТ-рТТГ 9 мес | 1,000 | 0,800 | 2,400 | 1,950 | 0,800 | 5,000 | 0,407 |
| АТ-рТТГ 12 мес | 0,950 | 0,800 | 1,900 | 1,900 | 0,900 | 2,600 | 0,141 |
| АТ-рТТГ 15 мес | 0,900 | 0,800 | 1,800 | 1,350 | 0,800 | 2,000 | 0,3 |
| АТ-рТТГ 18 мес | 1,200 | 0,900 | 1,500 | 0,850 | 0,800 | 1,900 | 0,243 |

**Таблица 14.** Динамика разницы изменений АТ-рТТГ в течение 18 мес

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| АТ-рТТГ Δ0–3 мес | 2,67 | 0,80 | 3,70 | 1,95 | 0,00 | 3,90 | 0,518 |
| АТ-рТТГ Δ3–6 мес | 0,70 | 0,40 | 2,30 | 1,35 | 0,00 | 6,40 | 0,678 |
| АТ-рТТГ Δ6–9 мес | 0,55 | 0,00 | 0,80 | 0,25 | 0,00 | 1,20 | 0,76 |
| АТ-рТТГ Δ9–12 мес | 0,20 | 0,00 | 0,70 | 1,15 | 0,30 | 2,60 | 0,087 |
| АТ-рТТГ Δ12–15 мес | 0,40 | 0,00 | 1,00 | 0,42 | 0,10 | 1,20 | 0,545 |
| АТ-рТТГ Δ15–18 мес | 0,40 | 0,00 | 1,00 | 0,50 | 0,00 | 1,10 | 0,762 |

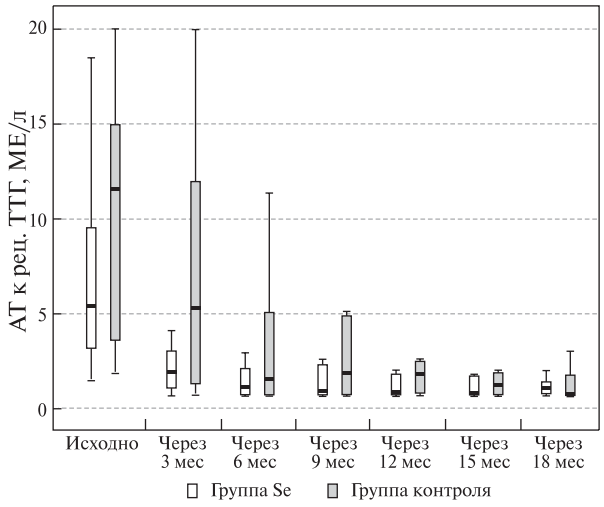


**Рис. 12.** Динамика показателей АТ-рТТГ в течение 18 мес.

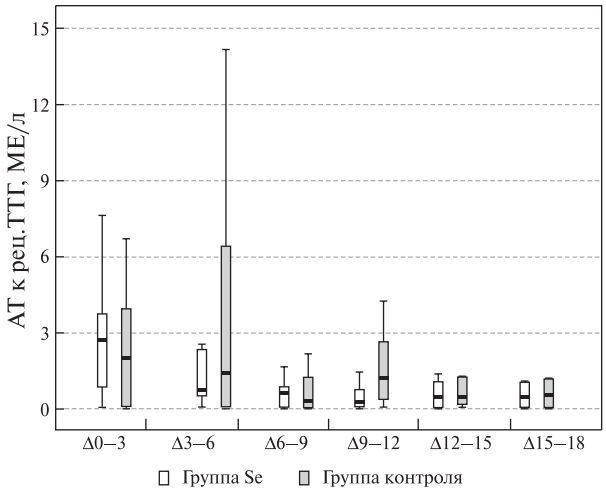


**Рис. 13.** Динамика разницы изменений АТ-рТТГ в течение 18 мес.

**Таблица 15.** Изменение объема ЩЖ в течение 18 мес (мл)

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| Исходно | 14,8000 | 13,7000 | 20,7000 | 19,0000 | 16,0000 | 25,8000 | 0,301 |
| 3 мес | 12,9500 | 10,8000 | 15,2000 | 16,9000 | 14,2000 | 22,0000 | 0,054 |
| 6 мес | 12,9000 | 10,9300 | 15,3000 | 16,5500 | 12,5000 | 21,8000 | 0,175 |
| 9 мес | 14,1500 | 10,4000 | 16,0000 | 17,0500 | 14,0000 | 25,8000 | 0,076 |
| 12 мес | 13,8500 | 10,6000 | 18,4000 | 16,0000 | 14,5000 | 20,6000 | 0,207 |
| 15 мес | 12,4000 | 11,2000 | 14,2000 | 15,6000 | 13,2000 | 21,8500 | 0,057 |
| 18 мес | 13,5000 | 12,6000 | 15,4000 | 15,7500 | 14,0000 | 18,1000 | 0,192 |

**Таблица 16.** Изменение объема ЩЖ в течение 18 мес (мл)

| | Селен | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | Нет | | | |
| | Me | Q25 | 75 | Me | Q25 | Q75 | |
| Δ0–3 мес | 3,05 | 1,40 | 7,60 | 2,75 | 1,20 | 5,00 | 0,679 |
| Δ3–6 мес | 0,85 | 0,40 | 2,52 | 1,30 | 0,50 | 2,40 | 0,818 |
| Δ6–9 мес | 1,10 | 0,60 | 2,70 | 0,90 | 0,50 | 4,50 | 0,818 |
| Δ9–12 мес | 1,75 | 0,40 | 2,40 | 2,00 | 1,20 | 3,14 | 0,323 |
| Δ12–15 мес | 1,20 | 0,30 | 1,60 | 1,02 | 1,00 | 1,20 | 0,818 |
| Δ15–18 мес | 1,40 | 1,20 | 2,40 | 0,90 | 0,80 | 1,10 | 0,004 |

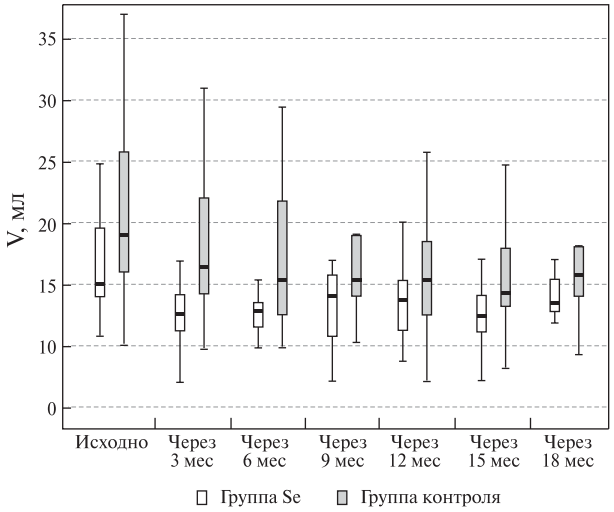


**Рис. 14.** Изменение объема ЩЖ в течение 18 мес.

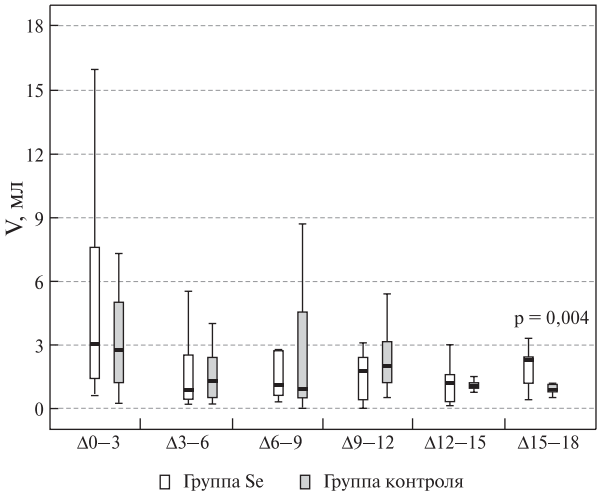


**Рис. 15.** Динамика разницы изменений объема ЩЖ в течение 18 мес.

При оценке объема (V) ЩЖ, эхогенности паренхимы ЩЖ, ΔVЩЖ не наблюдалось отличий между группами терапии (табл. 15, 16, 17; рис. 14, 15). В обеих группах наблюдалась тенденция к снижению V ЩЖ и изменения эхогенности паренхимы ЩЖ, свидетельствующие о снижениии активности аутоиммунного процесса.

Всего на момент окончания периода наблюдения было выявлено 4 рецидива БГ: 2 в группе терапии Se и 2 случая в контрольной группе. Средний срок развития рецидива составил 3,25 (1,0; 6,0) в обеих исследуемых группах. Статистически значимой разницы в частоте и сроках развития рецидива между группами не получено (табл. 18, 19).


© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2016

**Таблица 17.** Сравнение эхогенности паренхимы ЩЖ в течение 18 мес

| Эхогенность | | Селен | | | | Хи-квадрат/ Пирсона |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Да | | Нет | | |
| | | Частота | % | Частота | % | |
| Исходно | сниженная | 11 | 78,6 | 13 | 92,9 | 0,472 |
| | смешанная | 2 | 14,3 | 1 | 7,1 | |
| | средняя | 1 | 7,1 | 0 | 0 | |
| 3 мес | сниженная | 9 | 64,3 | 8 | 57,1 | 0,548 |
| | смешанная | 1 | 7,1 | 3 | 21,4 | |
| | средняя | 4 | 28,6 | 3 | 21,4 | |
| 6 мес | сниженная | 5 | 35,7 | 7 | 50,0 | 0,509 |
| | смешанная | 2 | 14,3 | 3 | 21,4 | |
| | средняя | 7 | 50,0 | 4 | 28,6 | |
| 9 мес | сниженная | 2 | 14,3 | 7 | 50,0 | 0,069 |
| | смешанная | 1 | 7,1 | 2 | 14,3 | |
| | средняя | 11 | 78,6 | 5 | 35,7 | |
| 12 мес | сниженная | 1 | 7,1 | 5 | 38,5 | 0,106 |
| | смешанная | 2 | 14,3 | 3 | 23,0 | |
| | средняя | 11 | 78,6 | 5 | 38,5 | |
| 15 мес | сниженная | 2 | 15,4 | 4 | 33,3 | 0,504 |
| | смешанная | 2 | 15,4 | 3 | 25,0 | |
| | средняя | 9 | 69,2 | 5 | 41,7 | |
| 18 мес | сниженная | 1 | 10,0 | 2 | 22,2 | 0,855 |
| | смешанная | 2 | 20,0 | 2 | 22,2 | |
| | средняя | 7 | 70,0 | 5 | 55,6 | |

**Таблица 18.** Частота развития рецидива БГ в группах терапии

| | | Селен | | | | Хи-квадрат/ Пирсона |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Да | | Нет | | |
| | | Частота | % | Частота | % | |
| Рецидив | да | 4 | 28,6 | 4 | 28,6 | 1 |
| | нет | 10 | 71,4 | 10 | 71,4 | |

**Таблица 19.** Срок развития рецидива БГ в группах терапии

| | Селен | | | | | | | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | | Нет | | | | |
| | M | Min | Max | SD | M | Min | Max | SD | |
| Срок рецидива | 3,25 | 1,00 | 6,00 | 2,06 | 3,25 | 1,00 | 6,00 | 2,06 | 1 |

## Обсуждение результатов

Опубликованные на сегодняшний день данные клинических исследований в отношении Se и БГ позволяют предположить положительное влияние микроэлемента на течение заболевания.

Согласно данным нашего исследования, применение Se в фармакологических дозах (200 мкг в сутки) в рамках комплексной терапии БГ в течение 12 мес не приводило к статистически значимому эффекту в отношении клинических исходов БГ, а также не сопровождалось положительным “аутоиммунным” эффектом. В нашем исследовании не получено статистически значимых отличий между группами терапии БГ по скорости достижения эутиреоза, динамике показателей АТ-рТТГ и АТ-ТПО в течение всего периода наблюдения, частоте развития рецидива заболевания в течение 6 мес после отмены терапии.

Статистически значимые отличия между группами определяются при оценке динамики показателя св.$T_4$, Δсв.$T_4$, св.$T_4$/св.$T_3$, Δсв.$T_4$/св.$T_3$ на 3, 6, 18-м месяцах наблюдения. Возможно, при увеличении выборки пациентов указанные отличия достигли бы показателей достоверности и на других сроках терапии.

Можно предположить, что полученные отличия вызваны большим ингибированием дейодиназы 1 типа на фоне терапии тирозолом и Se в сравнении с монотерапией тиреостатиком. В работе A. Taurog и соавт. замена серы на Se в метилселеноимидазоле приводила к большему ингибированию дейодиназы 1 типа [16, 17], хотя препарат и не нашел своего применения в клинике ввиду более слабого тиреостатического эффекта в сравнении с метимазолом.

Противоречивые результаты получены в недавно проведенных исследованиях Se в комплексной терапии БГ J. Calissendorff [14] (Швеция) и M. Leo [15] (Италия). В шведском исследовании (9 мес терапии) было отмечено статистически достоверное улучшение показателей биохимического контроля тиреотоксикоза у пациентов с впервые выявленной БГ на фоне тиреостатической терапии + Se, в итальянском исследовании (3 мес терапии) статистически значимых отличий по показателям биохимического контроля тиреотоксикоза между группами метимазола + Se и метимазола не наблюдалось. Возможно, отличия в полученных результатах связаны с разной исходной концентрацией Se в сыворотке крови у пациентов в данных исследованиях: у пациентов в исследовании J. Calissendorff концентрация Se в сыворотке крови соответствовала значениям, свидетельствующим о селенодефиците, в то время как у пациентов в исследовании M. Leo значения Se в сыворотке крови соответствовали показателям достаточной обеспеченности организма микроэлементом. Как возможные причины различий в результатах можно выделить и различные терапевтические режимы (схема “блокируй–замещай” в шведском исследовании и “блокируй” в итальянском), а также различную длительность терапии пациентов.

Данные нашего исследования совпадают с данными вышеописанных исследований в отношении отсутствия отличий в динамике антитиреоидных антител (АТ-рТТГ, АТ-ТПО) между группами терапии (Se + тиреостатическая терапия vs тиреостатическая терапия).

Ни в одном из проведенных на сегодняшний день исследований не проводилась оценка влияния Se на исход консервативной терапии БГ.

За последние 10 лет в нескольких исследованиях оценивалось изменение тиреоидспецифических антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ) на фоне приема органических и неорганических форм Se у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Результаты данных исследований очень противоречивы. В ряде из них отмечается статистически значимое снижение концентрации АТ-ТПО на фоне приема 200 мкг Se [18, 19], в других – данный эффект не наблюдается [20]. Причина различного ответа в отношении концентрации тиреоидных антител среди исследований остается неясной. Даже при анализе тех исследований, в которых показано достоверно значимое снижение концентрации АТ-ТПО на фоне приема Se, выраженность эффекта варьирует от 10 [18] до 64% [21].

Все исследования проводились на территориях с нормальным содержанием или легким дефицитом Se в почве, поэтому причина данных отличий, вероятно, не связана с потреблением микроэлемента с пищей. Хорошо известно, что концентрация селена в крови не отражает его внутритиреоидное содержание, следовательно, при высоком содержании Se в ЩЖ дополнительный прием микроэлемента извне может не привести к изменениям в отношении активности аутоиммунного процесса в ЩЖ. Таким образом, исходное внутритиреоидное содержание Se, различное время, необходимое для насыщения микроэлементом ЩЖ среди пациентов с АИТ, а также различные метаболические потребности в Se, контролируемые на клеточном уровне, могут являться причиной расхождений в результатах различных исследований [22]. В недавно опубликованном Кохрановском систематическом обзоре, включившем 4 исследования, оценивались эффекты Se у пациентов с АИТ [23]. Результаты данного обзора не позволяют сделать однозначный вывод о применении Se при АИТ и демонстрируют необходимость дальнейшего проведения рандомизированных плацебоконтролируемых исследований Se у пациентов с АИТ.

В заключение хотелось бы отметить, что слабыми сторонами нашего исследования являются небольшой объем выборки, а также отсутствие: оценки комплаентности пациенток в отношении приема Se; определения концентрации Se в сыворотке крови; плацебо-контроля и двойного ослепнения; применения шкалы оценки качества жизни пациентов.

В дальнейшем необходимо проведение большого количества рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с хорошо спланированным дизайном, которые позволят более точно исследовать эффекты терапии Se у пациентов с БГ.

## Выводы

Согласно данным нашего исследования, применение Se в фармакологических дозах (200 мкг в сутки) в рамках комплексной терапии БГ в течение 12 мес не приводило к статистически значимому эффекту в отношении клинических исходов БГ, а также не сопровождалось положительным “аутоиммунным” эффектом.


© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2016

## Дополнительная информация

**Источники финансирования:** поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

## Список литературы

1. Hegedus L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(2):355-371, ix. doi: 10.1016/j.ecl.2009.01.009.
2. Kobayashi Y, Ogra Y, Ishiwata K, et al. Selenosugars are key and urinary metabolites for selenium excretion within the required to low-toxic range. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(25): 15932-15936. doi: 10.1073/pnas.252610699.
3. Waegeneers N, Thiry C, De Temmerman L, Ruttens A. Predicted dietary intake of selenium by the general adult population in Belgium. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2013;30(2):278-285. doi: 10.1080/19440049.2012.746474.
4. Poillon F, Newberry S, editors. *Food and Nutrition Board IoM*. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington, D.C: National Academy Press; 2000. doi: 10.17226/9810
5. Scientific Committee on Food of European Commission. O*pinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of iodine*. Bruxelles: European Commission; 2002.
6. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003;300(5624):1439-1443. doi: 10.1126/science.1083516.
7. Kohrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cell Mol Life Sci*. 2000;57(13-14): 1853-1863. doi: 10.1007/PL00000667.
8. Ademoglu E, Ozbey N, Erbil Y, et al. Determination of oxidative stress in thyroid tissue and plasma of patients with Graves' disease. *Eur J Intern Med*. 2006;17(8):545-550. doi: 10.1016/j.ejim.2006.04.013.
9. Guerra LN, Rios de Molina Mdel C, Miler EA, et al. Antioxidants and methimazole in the treatment of Graves' disease: effect on urinary malondialdehyde levels. *Clin Chim Acta*. 2005;352(1-2): 115-120. doi: 10.1016/j.cccn.2004.08.020.
10. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364(20): 1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa1012985.
11. Wertenbruch T, Willenberg H, Sagert C, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves disease. *Medicinal Chemistry*. 2007;3(3):281-284. doi: 10.2174/157340607780620662.
12. Bacic-Vrca V, Skreb F, Cepelak I, et al. The effect of antioxidant supplementation on superoxide dismutase activity, Cu and Zn levels, and total antioxidant status in erythrocytes of patients with Graves' disease. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(4):383-388. doi: 10.1515/CCLM.2005.069.
13. Bulow Pedersen I, Knudsen N, Carle A, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):584-590. doi: 10.1111/cen.12185.
14. Calissendorff J, Mikulski E, Larsen EH, Moller M. A prospective investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms. *Eur Thyroid J*. 2015; 4(2):93-98. doi: 10.1159/000381768.
15. Leo M, Bartalena L, Rotondo Dottore G, et al. Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(3):281-287. doi: 10.1007/s40618-016-0559-9.
16. Taurog A, Dorris ML, Guziec LJ, Guziec FS. The selenium analog of methimazole measurement of its inhibitory effect on type I 5′-deiodinase and of its antithyroid activity. *Biochemical Pharmacology*. 1994;48(7):1447-1453. doi: 10.1016/0006-2952(94)90569-x.
17. Roy G, Mugesh G. Selenium analogues of antithyroid drugs-recent developments. *Chem Biodivers*. 2008;5(3):414-439. doi: 10.1002/cbdv.200890042.
18. 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: 10.1089/thy.2007.0040.
19. 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.
20. 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: 10.1089/thy.2007.0127.
21. Gartner 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: 10.1210/jcem.87.4.8421.
22. Anastasilakis AD, Toulis KA, Nisianakis P, et al. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2012;66(4):378-383. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02879.x.
23. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD010223. doi: 10.1002/14651858.CD010223.pub2.

## Информация об авторах

***Шабалина Елена Александровна** – аспирант кафедры эндокринологии [Elena A. Shabalina, MD]; адрес: улица Погодинская, д. 1, стр. 1, 119435 Москва, Россия [address: 1-1 Pogodinskaya street, 119435 Moscow, Russia]; e-mail: shabalinaelena@mail.ru

**Фадеев Валентин Викторович** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; адрес: 119992, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. [address: 1-1, Pogodinskaya street, 119992 Moscow, Russia]; e-mail: walfad@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3026-6315; eLibrary SPIN: 6825-8417.

**Как цитировать**

Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты селена в составе консервативной терапии болезни Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12. – №4. – С. XXX-XXX. doi: 10.14341/ket20164XXX-XXX

**To cite this article**

Shabalina EA, Fadeyev VV. Effects of selenium in patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016;12(4):XXX-XXX. doi: 10.14341/ket20164XXX-XXX

**Рукопись получена:** 03.12.2016. **Рукопись одобрена:** 22.12.2016. **Опубликована online:** 20.05.2017.

**Received:** 03.12.2016. **Accepted:** 22.12.2016. **Published online:** 20.05.2017.



© "Клиническая и экспериментальная тиреоидология", 2016