

Селен и заболевания щитовидной железы: от патофизиологии к лечению

Селен представляет собой важный для человеческого организма микроэлемент, необходимый для синтеза ряда белков (селенопротеинов). Впервые он был описан в 1817 году и свое красивое название получил в честь луны (греч. σελήνη), по одной из версий — благодаря серому цвету с металлическим блеском. Щитовидная железа (ЩЖ) — орган с наибольшей концентрацией селена на 1 г ткани. Данный микроэлемент принимает участие в антиоксидантной защите ЩЖ и метаболизме тиреоидных гормонов. Авторы провели систематический обзор литературы для выяснения роли этого микроэлемента в функционировании ЩЖ, а также в патогенезе и лечении ее заболеваний.

Потребность в селене и его источники

Селен доступен в виде как органических (селенометионин и селеноцистеин), так и неорганических (селенит и селенат) соединений. Селенометионин содержится в продуктах растительного происхождения, а селеноцистеин — животного. Согласно исследованию, проведенному в Бельгии, в естественных условиях основными источниками селена являются мясные продукты (31%), рыба (20%), макаронные изделия и рис (12%), хлеб и крупы (11%) (N. Waegeneers et al., 2013). Неорганические формы селена представлены в виде пищевых добавок и препаратов.

Большая часть потребляемого селена абсорбируется в тонком кишечнике с достаточным высоким показателем биодоступности (50–80%). Выводится данный микроэлемент в основном почками (60%), на кишечную экскрецию приходится около 35%, пот и слюну — 5%.

В таблице 1 приведены рекомендуемые суточные дозы селена для взрослых.

Ежедневное потребление селена значительно варьирует в разных регионах (табл. 2). В Европе оно составляет около 40 мкг в день (то есть ниже рекомендованного уровня), а в США — 93 мкг в день у женщин и 134 мкг в день у мужчин (M.P. Rayman, 2012).

Снижение уровня селена обнаружено у курильщиков и пожилых людей, а также ассоциируется с потреблением яиц, белого риса, алкоголя и кофе (K. Park et al., 2011).

В редких случаях может наблюдаться избыток селена в организме с токсическими эффектами. Это состояние, известное как селеноз, обычно возникает, когда потребление данного микроэлемента превышает 400 мкг в день. Развитие селеноза возможно в регионах с высокой концентрацией селена в почве или же при неадекватном применении селеносодержащих пищевых добавок. Так, J.K. MacFarquhar и соавт. (2010) сообщили о 201 случае острой интоксикации селеном, связанной с приемом комплексной пищевой добавки, в которой по ошибке производителя содержалась очень высокая концентрация селена. Несмотря на то что на этикетке было указано, что одна унция (30 мл) содержит 200 мкг селенита натрия,

выяснилось, что среднее потребление селена у принимавших добавку людей составило 41 585 мкг/день (от 3400 до 244 800 мкг/день). После того как прием этой добавки был приостановлен, концентрации селена в сыворотке и моче постепенно снизились и вернулись к норме спустя несколько недель.

Справка 3У

На украинском рынке представлены не только пищевые добавки с селеном, но и препарат Цефасель (Германия). Назначая именно это лекарственное средство, врач может быть уверен, что пациент получает необходимую дозу селена.

Роль селена в гомеостазе ЩЖ

Предположения о жизненно важной роли селена в функционировании ЩЖ стали появляться, когда была обнаружена связь между дефицитом селена и йода, наблюдаемым в Заире (сейчас — Демократическая Республика Конго), и патологией, получившей название «микседематозный эндемический кретинизм». Позже было обнаружено, что при селеновой недостаточности снижается синтез селенопротеинов, в частности йодотирониндейодиназы, которые отвечают за преобразование T_4 в биологически активную форму T_3 . Соответственно, ухудшается функция тиреоидных гормонов.

Однако на этом роль селена в функционировании ЩЖ не заканчивается. Другими селенопротеинами являются глутатионпероксидазы, выполняющие антиоксидантную функцию. Снижение продукции тиреоидных гормонов на фоне дефицита селена приводит к стимуляции гипоталамо-гипофизарной оси с увеличением секреции тиреотропного гормона (ТТГ). ТТГ стимулирует йодотирониндейодиназу преобразовывать T_4 в T_3 , в процессе чего образуется пероксид водорода. Из-за сниженной активности глутатионпероксидазы на фоне все того же селенодефицита пероксид водорода накапливается в ткани ЩЖ, вызывая повреждение тироцитов.

Селен и патология ЩЖ

Аутоиммунный тиреоидит

В ряде исследований изучалось влияние дополнительного приема селена на течение тиреоидита Хашимото — патологического состояния, характеризующегося наличием антитиреоидных антител, а именно к тиреопероксидазе (ТРОАб) и тиреоглобулину (ТгАб).

В исследовании R. Gartner и соавт. (2002) приняли участие пациенты (n=70) с аутоиммунным тиреоидитом и высоким уровнем ТРОАб и/или ТгАб, получающие заместительную терапию левотироксином. Участники исследования были рандомизированы в 2 группы; пациенты 1-й группы дополнительно к основной терапии получали селенит натрия 200 мкг/сут, участники 2-й — плацебо. Спустя 3 мес лечения в группе селена уровень ТРОАб снизился на 40% (против 10% в группе плацебо), а у 9 из 36 пациентов (25%) этот показатель полностью нормализовался. Также на фоне приема селена улучшилась ультразвуковая картина ЩЖ и общее самочувствие пациентов.

В похожем исследовании L.H. Duntas и соавт. (2003) пациенты (n=65; возраст от 22 лет до 61 года) с аутоиммунным тиреоидитом, получавшие лечение левотироксином, также были рандомизированы в 2 группы. Больным 1-й группы был назначен селенометионин 200 мкг в день, участникам из 2-й — плацебо. Через 3 мес от начала терапии в группе приема селенометионина уровень ТРОАб снизился на 46%, через 6 мес — на 55,5%, в то время как в группе плацебо (на фоне приема только левотироксина) — на 21 и 27% соответственно.

O. Turker и соавт. (2006) в своем исследовании оценивали эффективность более длительного (9 мес) курса приема селенометионина (100 или 200 мкг в день) у 88 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Авторы пришли к выводу, что применение селенометионина обеспечивает снижение уровня ТРОАб в сыворотке, но для значимого эффекта необходимы дозы >100 мкг/сут. Ученые также обнаружили, что наибольшая степень снижения данного показателя отмечается в первые 6 мес лечения. Интересно, что эффект приема селенометионина наблюдался

даже у пациентов с диетическим потреблением селена выше рекомендуемых уровней.

В перекрестном исследовании R. Gartner и B.C. Gasnier (2003) 47 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, получавших лечение левотироксином, были рандомизированы в 2 группы, в одной из которых больные получали сначала селенит натрия в дозе 200 мкг/сут в течение 6 мес, а затем плацебо, а в другой пациенты сначала принимали плацебо, а затем — селенит натрия. Перевод с плацебо на селен способствовал значительному снижению уровня ТРОАб, а перевод с селена на плацебо, напротив, — к повышению.

Проспективное исследование D. Nacamulli и соавт. (2010) показало, что даже прием физиологических доз селена (селенит натрия 80 мкг/сут) в течение 12 мес способствует снижению уровней ТРОАб и ТгАб и нормализации ультразвуковой картины ЩЖ.

R. Negro и соавт. (2007) из 2143 беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом в состоянии эутиреоза отобрали 169 с положительным титром ТРОАб. Пациентов разделили на 2 группы: для приема селенометионина 200 мкг/сут и для приема плацебо. В группе терапии селеном авторы обнаружили снижение уровней ТРОАб, нормализацию экзогенности ЩЖ, сокращение частоты ее дисфункции в послеродовом периоде и развития стойкого гипотиреоза.

В настоящее время продолжается достаточно масштабное (n=472) рандомизированное плацебо-контролируемое исследование CATALYST, призванное оценить влияние 12-месячного приема селена не только на уровни антитиреоидных антител и ультразвуковую картину ЩЖ, но и на качество жизни пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Также будут исследованы в динамике потребность в левотироксине, концентрация селена в плазме крови, уровни некоторых иммунологических и оксидантных биомаркеров. Согласно протоколу исследование планируется завершить в 2018 году.

Зоб и узлы ЩЖ

L.B. Rasmussen и соавт. (2011) проанализировали данные 400 пациентов и установили, что низкая концентрация селена в сыворотке крови ассоциируется с более высоким риском развития зоба и узлов ЩЖ.

В более крупном исследовании Q. Wu и соавт. (2014) было задействовано 6152 человека, примерно 50% из них

Таблица 1. Рекомендуемые уровни потребления селена для взрослых, мкг/сут

Страна/регион	Мужчины	Женщины
Австралия	85	70
Бельгия	70	70
Германия, Австрия, Швейцария	70	60
Франция	60	50
Италия	50	40
Япония	55-60	45
Новая Зеландия и Австралия	65	55
Скандинавские страны	50	40
США и Канада	55	55
Великобритания	75	60
Научный комитет по пищевым продуктам ЕС	55	55
Всемирная организация здравоохранения	40	30

Таблица 2. Потребление селена в некоторых странах Европы

Страна	Количество пациентов/образцов	Потребление селена
Великобритания	63 взрослых здоровых добровольца	Женщины: 43 мкг/сут Мужчины: 54 мкг/сут
Испания	205 лиц пожилого возраста	Женщины: 94,4±23,6 мкг/сут Мужчины: 107,1±32,2 мкг/сут
Франция	40 человек, употребляющих воду с повышенным содержанием селена. 40 человек, употребляющих воду с нормальным содержанием селена	64±14 мкг/сут 52±14 мкг/сут
Бельгия	800 образцов продуктов питания	60 мкг/сут
Словения	Пищевой рацион 15 новобранцев	48±10 мкг/сут
Италия	242 женщины и их младенцы на грудном вскармливании	Среднее содержание в молоке: 12,1±3,0 нг/г Среднее потребление младенцами: 9,5±2,4 мкг/сут
Северная Ирландия	37 пациентов с хронической сердечной недостаточностью	40,4-43,0 мкг/сут

проживали в регионе с адекватным обеспечением селеном, остальные — с недостаточным. Средний уровень концентрации селена в сыворотке крови между группами отличался практически вдвое. Авторы установили, что распространенность заболеваний ЩЖ (манифестный и субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, зоб) была значительно ниже в регионе с адекватным обеспечением селеном.

Болезнь Грейвса

V.B. Vtca и соавт. (2004) оценили эффективность пищевой добавки с комбинацией антиоксидантов (витамины С и Е, бета-каротин и селен) на скорость достижения эутиреоза в группе пациентов с болезнью Грейвса (БГ). Результаты исследования показали, что применение такой добавки в дополнение к терапии метимазолом обеспечивает более быстрое достижение эутиреоза, чем при использовании только метимазола.

Целью исследования L. Wang и соавт. (2016) была оценка эффективности селена у 41 пациента с рецидивирующим гипертиреозом на фоне БГ. Все пациенты получали терапию метимазолом и были рандомизированы для приема селена или плацебо. В группе пациентов, которым дополнительно назначали селен, обнаружено более выраженное снижение уровней TRAb, свободных T_4 и T_3 , а также повышение ТТГ по сравнению с контрольной группой. Авторы сделали вывод, что добавление к анти-тиреоидным препаратам антиоксидантов, в том числе селена, приводит к более быстрой нормализации функции ЩЖ у пациентов с рецидивирующей БГ.

Все еще продолжается крупное (n=492) рандомизированное плацебо-контролируемое исследование GRASS, цель которого — установить, позволяет ли добавление селена к анти-тиреоидным препаратам сократить частоту терапевтических неудач, обеспечить более длительную ремиссию и улучшить качество жизни больных с БГ. Испытание проводит та же группа ученых, что и исследование CATALYST, и оно также должно закончиться в 2018 году.

Почти у 50% пациентов с БГ отмечаются симптомы орбитопатии, причем оба состояния имеют иммунологическую природу. В связи с этим изучается возможность применения селена у таких больных. С. Магосси и соавт. (2011) провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, посвященное сравнению эффективности селена и пентоксифиллина у 152 пациентов с орбитопатией Грейвса умеренной степени. Испытуемые были разделены на 3 группы. Больные 1-й группы получали селенит натрия по 100 мкг 2 р/день, пациенты 2-й — пентоксифиллин 600 мг 2 р/день, участники 3-й — плацебо в течение 6 мес. После отмены лечения пациентов наблюдали в течение еще 6 месяцев. Исследователи обнаружили, что в отличие от пентоксифиллина 6-мес курс применения селена привел к улучшению качества жизни больных и задержке прогрессирования орбитопатии. Еще через полгода наблюдения различия между группами сохранились.

Хотя преимущества применения селена при орбитопатии Грейвса были получены лишь в одном рандомизированном контролируемом исследовании, рекомендация по применению селена в нетяжелых случаях данной патологии уже включена в клиническое руководство Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO).

Рак ЩЖ

F. Shen и соавт. (2015) выполнили метаанализ, целью которого было выявление связи уровня потребления селена, меди и магния в сыворотке крови с раком ЩЖ. Анализ включил результаты 8 исследований с участием в общей сложности 1291 пациента. Авторы установили, что у больных раком ЩЖ уровень селена и магния ниже, а уровень меди выше, чем у здоровых людей.

J. Jonklaas и соавт. (2013) оценили уровни селена у 65 пациентов, которым была назначена тиреоидэктомия в связи с наличием узлового зоба, рака ЩЖ или подозрения на рак. Полученные результаты указывают на потенциальную корреляцию между низкой концентрацией селена и более поздней стадией рака ЩЖ. Хотя механизмы такой корреляции до конца не изучены, предполагается, что антиоксидантные селенопротеины играют определенную роль в защите от развития и прогрессирования рака ЩЖ.

Влияние селена на общую заболеваемость и смертность

В ряде исследований показано, что существует U-образная зависимость между концентрацией селена в крови и общей заболеваемостью, то есть она повышается как при снижении, так и при повышении

уровня этого микроэлемента за пределы физиологического диапазона (M.P. Rayman и S. Stranges, 2013; S. Stranges et al., 2010; C.R. Rocourt и W.H. Cheng, 2013). Уровень селена коррелирует и с общей смертностью, причем также с U-образной зависимостью (J. Bleys et al., 2008; M.P. Rayman, 2012; L.H. Duntas и S. Benavente, 2015).

Поэтому пациентам с низким уровнем селена следует рекомендовать дополнительный его прием. С другой стороны, следует избегать применения пищевых добавок селена у здоровых лиц без доказанного дефицита этого микроэлемента.

Выводы

Установлена U-образная корреляция уровня селена в крови с заболеваемостью и смертностью, то есть как недостаток, так и избыток данного микроэлемента может

приводить к неблагоприятным исходам. Дефицит селена встречается намного чаще, чем его избыток.

Обеспечение нормального содержания селена в организме с помощью сбалансированной диеты и дополнительного приема этого микроэлемента при необходимости является залогом не только профилактики заболеваний ЩЖ, но и поддержания общего состояния здоровья.

Применение селена может улучшить результаты лечения у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, БГ и орбитопатией Грейвса.

Список литературы находится в редакции. Ventura M. et al. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. International Journal of Endocrinology. Vol. 2017 (2017). Article ID1297658.

Реферативный перевод с англ.
Натали Мищенко

37



Цефасель
Cefasel

Антиоксидантний щит щитоподібної залози

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H₂O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія — по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.л.: №UA/8891/01/02.

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Sel022016