

# Вплив добавок вітаміну D та селену на перебіг аутоімунного захворювання щитоподібної залози — хвороби Хашимото

**Хвороба Хашимото (ХХ) — це аутоімунне захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ), пов'язане з її гіпофункцією, лімфоцитарною інфільтрацією та підвищенням титрів антитиреоїдних антитіл, особливо до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) і тиреопероксидази (АТ-ТПО). ХХ — це Т-лімфоцит-опосередкований імунний розлад із постійним ушкодженням ЩЗ, зумовленим взаємодією факторів довкілля з певними генами у сприйнятливих пацієнтів. Одними з таких факторів є рівні вітаміну D (VD), йоду та селену (Se) [1]. Представлений у статті огляд літератури базується на електронному пошуку в базі даних PubMed і Google Scholar, публікацій із січня 2011 по березень 2019 року щодо пацієнтів із ХХ, які отримували вищезазначені добавки окремо або в комбінації з іншими в рамках клінічних досліджень. В огляді описано важливість і функції цих мікронутрієнтів і наведено результати досліджень.**

**Ключові слова:** холекальциферол, кальцитріол, гіпотиреоз, антитиреоїдні антитіла, селенометіонін.

## Вітамін D

Вітамін D (VD) переважно виробляється в шкірі під впливом сонячного світла у вигляді неактивного попередника з подальшим перетворенням у печінці на холекальциферол — 25(OH)D, а потім у нирках на активну форму — кальцитріол — 1,25(OH)2D. Рівень холекальциферолу в сироватці крові використовують як маркер насиченості VD, і хоча він синтезується в організмі, дефіцит VD є загальносвітовою проблемою в усіх вікових групах [2]. Кальцитріол, зв'язуючись із рецептором вітаміну D (VDR), регулює функцію багатьох генів, що відповідають за імунологічну модуляцію. Ця взаємодія призводить до протизапального ефекту, виявляючи регуляторну та пригнічувальну дію на адаптивний імунітет [3]. Регуляторна дія VD на Т-клітини, субпопуляції Th1, Th2 і Th17 [3, 4], а також на активність і функції дендритних В-клітин, моноцитів і макрофагів [3] може пояснити, чому нижчі рівні VD можуть сприяти розвитку ХХ та інших аутоімунних захворювань [5].

## Концентрація вітаміну D у сироватці крові в пацієнтів із ХХ

Метааналіз Wang та співавт. показав, що вміст VD був нижчим у пацієнтів із ХХ порівняно зі здоровими контрольними групами, а ймовірність розвитку АЗЩЗ була вищою в осіб із низьким рівнем VD [4]. Інші автори також повідомляли про дефіцит VD у пацієнтів із ХХ [1, 6-17]. У турецькій популяції з ХХ тяжкість дефіциту VD корелювала з тривалістю захворювання, об'ємом ЩЗ та рівнем антитіл [8], хоча все ще існують суперечливі результати щодо зв'язку між рівнем VD і ХХ [3, 18, 19]. Низький рівень VD може бути як фактором ризику [10, 15], так і наслідком такого захворювання, як мальабсорбція [20], оскільки їжа є одним із джерел VD. В одному дослідженні повідомляли про недостатнє споживання VD у популяції польських пацієнтів, що підтвердило важливість харчових добавок у пацієнтів із ХХ [22].

## Зв'язок між концентрацією VD у сироватці крові і перебігом ХХ

Низький вміст VD пов'язаний із підвищенням рівня антитіл до ЩЗ в пацієнтів із ХХ [6, 8, 12, 13, 15, 23-26] та погіршенням функцій ЩЗ [6, 7, 13]. Поліпшення харчування зменшує вираженість цих порушень і/або знижує рівень антитіл у пацієнтів із ХХ [1, 8, 12, 17, 25, 27, 28] і здорових людей із високим ризиком розвитку гіпотиреозу [29]. Однак Ма та співавт. у перехресному дослідженні «випадок-контроль» повідомляли, що збільшення концентрації VD на кожні 2 нг/мл було пов'язано зі зниженням ризику розвитку ХХ в 1,62 раза без зв'язку концентрації VD у сироватці

з рівнями АТ-ТПО або гормонів ЩЗ [27]. Відповідальними за ці ефекти можуть бути імунорегуляторні функції VD, а саме регуляція вироблення запальних цитокинів [30].

Серед учасників дослідження Mirhosseini (n=11017) було виявлено, що дефіцит VD є у 80% (n=1946) із тих, кого відносять до групи вишого ризику розвитку АЗЩЗ (n=2433). Рівень VD у сироватці крові  $\geq 50$  нг/мл був пов'язаний зі зменшенням ризику підвищення рівня антитиреоїдних антитіл та розвитку гіпотиреозу на 30% і 32% відповідно. Цей результат свідчить про те, що рівень  $\geq 50$  нг/мл може бути необхідним для оптимального функціонування ЩЗ у здорової людини та запобігання розвитку гіпотиреозу [29].

## Метаболізм вітаміну D у пацієнтів із ХХ

Насправді вітамінний статус може бути пов'язаний із патогенезом ХХ, але не обов'язково. У пацієнтів із гіпотиреозом може бути порушене всмоктування VD з кишечника [9]. Більше того, встановлено зв'язок між VD-зв'язувальним білком (DBP),  $1\alpha$ -гідроксилазою [31], специфічними однонуклеотидними поліморфізмами VDR (SNP) та ризиком розвитку аутоімунних захворювань ЩЗ [11, 16, 32]. Це наводить на думку, що взаємодія між VD і VDR і, отже, здатність VD впливати на імунну систему може бути більш важливою. Насправді досягнення відповідної концентрації VD може мати вирішальне значення для отримання позитивних результатів у разі ХХ, і може знадобитися використання активної форми VD — кальцитріолу замість холекальциферолу, щоб уникнути блокування перетворення VD за допомогою DBP в імунних клітинах [30].

## Скільки вітаміну D потрібно пацієнтам із ХХ?

Статус рівня VD зазвичай класифікують як недостатній за рівня  $< 20$  нг/мл (50 нмоль/л) і як дефіцит за рівня 20-29 нг/мл (50-72,5 нмоль/л). Holik та співавт. посилаються на результати епідеміологічних досліджень, згідно з якими рівень VD  $> 30$  нг/мл знижує ризик аутоімунних захворювань [21]. Heaney робить висновок, що адекватний рівень VD у сироватці крові для належного фізіологічного функціонування становить 40-52 нг/мл (100-130 нмоль/л) [33]. У дослідженні Mirhosseini та співавт. були продемонстровані подібні результати та рекомендації щодо досягнення рівня VD у сироватці крові не менше 50 нг/мл [29]. Nodehi та співавт. у своєму дослідженні застосовували 50 000 МО VD щотижня (7143 МО щодня) протягом 3 міс у пацієнтів із ХХ, що збільшило середню концентрацію VD з 25,9 до 42,3 нг/мл у групі

дослідження. Але незважаючи на позитивні зміни співвідношення Th17/Tr1 у пацієнтів із ХХ, що вказують на поліпшення контролю захворювання та імунорегуляторний ефект VD, інші показники імунітету не змінилися. Автори роблять висновок, що в разі застосування вищої дози VD і досягнення його рівня в сироватці крові  $> 50$  нг/мл ситуація може бути іншою [29, 30]. Найчастіше рекомендується дотримуватися верхнього рівня концентрації VD в сироватці крові — 50-60 нг/мл (125-150 нмоль/л). У пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом є доцільним підтримувати безпечний рівень вітаміну D вище 50 нг/мл, якого можна досягти щоденним прийомом 3000-5000 МО. Незважаючи на те що доза VD залежить не лише від концентрації його в сироватці крові [34], але й від віку, ваги, етнічності, індивідуальна реакція на прийом добавок VD може сильно варіювати [35]. Так, наприклад, дорослим пацієнтам з ожирінням треба приймати дози VD в 2,5-3 рази більші, ніж рекомендовані для людини з нормальною вагою. У роботі Pludowski та співавт. пропонується коригувати дозування VD відповідно до національних і регіональних рекомендацій за тривалості лікування від 1 до 3 міс [34].

## Вплив добавок вітаміну D на тиреоїдну та імунну функцію у пацієнтів із ХХ

У роботі Mazokorakis та співавт. була виявлена зворотна кореляція між рівнями VD і АТ-ТПО. Показано, що рівень антитіл значно вищий у пацієнтів із дефіцитом VD ( $< 20$  нг/мл). У 186 з 218 пацієнтів (85%) рівень VD був  $< 20$  нг/мл. Після 4 міс прийому добавок із VD (1200-4000 МО/добу) для досягнення рівня VD в сироватці крові 40 нг/мл спостерігали зниження рівнів АТ-ТПО на 20,3% (з 361 до 290 МО/мл) [25]. У відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) Chaudhary та співавт. було виявлено, що концентрація АТ-ТПО була найвищою в пацієнтів з АЗЩЗ з найнижчим рівнем VD. У 93% пацієнтів виявляли недостатній рівень VD ( $< 30$  нг/мл), а в 74% — дефіцит ( $< 20$  нг/мл). Повторний аналіз через 3 міс після щотижневого прийому 60 000 МО VD упродовж 8 тиж у поєднанні з щоденним прийомом 500 мг кальцію показав зниження рівня антитіл на 43,73% (з 739,1 до 387 кМО/л) у групі втручання (n=50) в порівнянні зі зниженням на 16,6% в контрольній групі (n=50), що отримувала тільки кальцій. Зниження рівня АТ-ТПО понад 25% було досягнуто в 68% і 44% пацієнтів в досліджуваній і контрольній групах [12].

Ran'kiv та співавт. запропонували інший варіант і використовували меншу дозу VD

протягом більш тривалого часу. Вони провели рандомізоване дослідження за участю 52 пацієнтів зі вперше діагностованим гіпотиреозом на тлі АЗЩЗ. У більшості пацієнтів спостерігали дефіцит VD (94,2%). Учасники інтервенційної групи отримували VD у дозі 2000 МО/добу і кальцій у дозі 1000 мг/добу протягом 12 тижнів. У контрольній групі призначали лише кальцій у дозі 1000 мг/добу в поєднанні з левотироксином. Спостерігали значну негативну кореляцію між концентрацією VD і АТ-ТПО. У досліджуваній групі рівень АТ-ТПО достовірно знизився на 48,1%, при цьому в 73,1% пацієнтів він знизився принаймні на 25% [37]. Aminian та співавт. в ході іншого клінічного випробування розподілили 52 пацієнок із субклінічним гіпотиреозом і неадекватним статусом VD (у 100% пацієнок рівень VD був  $< 30$  нг/мл і в 75%  $< 20$  нг/мл) на 2 групи: АТ-ТПО-позитивні (АТ-ТПО  $> 75$  МО/мл, n=29) і АТ-ТПО-негативні (АТ-ТПО  $< 75$  МО/мл, n=29). Після 8 тиж застосування препаратів VD у дозі 50 000 МО/тиж спостерігали підвищення рівня VD у сироватці крові з 14,32 до 52,72 нг/мл [28]. Виходячи з даних літератури, досягнутий рівень видається достатнім [21, 29, 33]. У результаті було показано, що рівні АТ-ТПО і ТТГ значно знизили лише в АТ-ТПО-позитивній групі з 755,57 до 535,37 МО/мл (29,15%) і з 7,96 до 7,51 мМО/л (5,66%) відповідно [28].

Прийом добавок із VD також поліпшує функцію ЩЗ, що показали Taleai та співавт. у своєму 12-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні за участю 102 пацієнтів із гіпотиреозом. Учасники дослідження щотижня отримували 50 000 МО VD на тлі стабільної дози левотироксину і рівня ТТГ у межах 0,5-5 мМО/л протягом більш ніж 1 рік. Сироваткова концентрація VD збільшилася з 17,1 до 43,7 нг/мл, кальцію — на 0,4 мг/дл, рівні ТТГ і парагормону знизилися на 0,4 мМО/л і 3,8 пг/мл відповідно. Не зазначали суттєві зміни рівнів Т3, Т4, лужної фосфатази та альбуміну [17].

Нещодавній метааналіз, який охоплював 6 РКД, проведений Wang та співавт. серед пацієнтів з АЗЩЗ, показав, що прийом добавок із VD протягом 6 міс значно знижував рівень АТ-ТПО [38].

## Магній-залежний метаболізм вітаміну D

Перетворення неактивної форми вітаміну D на активний кальцитріол відбувається за участю магнію. Магній виступає в ролі ко-фактора для VD-зв'язувального білка. Дефіцит магнію в сироватці крові призводить до зниження рівня кальцитріолу, оскільки метаболізм вітаміну D залежить від біодоступності та активності магнію. Магній необхідний для засвоєння йоду клітинами ЩЗ, відповідно, його дефіцит зумовлює підвищення ТТГ і гіпотиреозу.

Показано, що дефіцит магнію в сироватці крові призводить до зниження рівня кальцитріолу, оскільки метаболізм VD залежить від біодоступності та активності магнію. З огляду на те що препарати магнію дають змогу знизити резистентність до лікування VD у пацієнтів із рахітом, логічно припустити, що такого самого результату можна очікувати в пацієнтів із ХХ

[40]. У дослідженні WOMED, проведеному за участю пацієнтів із захворюваннями ЩЗ (гіпер- і гіпотиреозом), асоційованими з дефіцитом магнію, було показано, що порушення функції ЩЗ слабшали на тлі застосування добавок із магнієм [41]. Магній рідко вивчають як нутрієнт у пацієнтів із ХХ, хоча, мабуть, він може бути одним із критичних факторів у терапії пацієнтів із недостатнім харчуванням. Через взаємозв'язок метаболізму магнію і гормонів ЩЗ деякі симптоми, пов'язані з дисфункцією ЩЗ, насправді можуть бути наслідком дефіциту магнію [41].

### Селен

Оскільки VD регулює експресію генів [3], Se є основною структурою селенопротеїнів, що впливають на функцію ЩЗ, таких як глутатіонпероксидаза (Gpx), тіоредоксинредуктаза (TRs) та йодтироніндеїодиназа (DIO). Будучи частиною системи антиоксидантного захисту, ці ферменти захищають ЩЗ від окисного стресу за допомогою перекису водню, що утворюється природним шляхом у результаті окислення йодиду в процесі синтезу гормонів ЩЗ. Se також є важливим мікроелементом для синтезу Т3, реверсивного Т3 (rT3) і Т2, оскільки входить до складу DIO. У результаті дефіциту Se підвищуються рівні Т4 [43] і вільного Т4 (fT4) [44] і знижується рівень Т3 [43]. ЩЗ містить найбільшу кількість Se на 1 г маси в організмі людини [45]. Дефіцит Se безпосередньо впливає на метаболізм ЩЗ та імунну функцію, що призводить до глибоких автоімунних ушкоджень залози [43], формування фіброзної тканини [46].

Незважаючи на те що продукти, які містять Se, широко вживають в їжу, все ще спостерігається його недостатнє щоденне споживання в Європі (приблизно 40 мкг на добу) та в інших частинах світу. Науковий комітет із питань продовольства Європейської комісії рекомендує щодня вживати щонайменше 55 мкг Se [46].

### Концентрація селену в сироватці крові в разі ХХ

У пацієнтів із ХХ виявляють низькі концентрації Se в плазмі крові, що може бути скориговано за допомогою додаткового призначення добавок, що містять селен [41]. Однак є кілька моментів, на які варто звернути увагу в пацієнтів із ХХ. У літературі є суперечливі дані щодо впливу добавок із Se на функції ЩЗ, незалежно від того, чи є у досліджуваних його дефіцит [43]. Крім цього, навіть якщо у процесі поповнення запасів Se у пацієнтів із його дефіцитом і ХХ відбувається значне підвищення рівня Se в крові, воно не обов'язково призведе до відновлення або поліпшення функції ЩЗ. Незважаючи на те що стандартний діапазон рівнів Se в сироватці крові становить 60–120 мкг/л, він не відображає насичення тканин Se, а пов'язаний зі споживанням мікроелемента з їжею. Наразі немає надійного маркера насичення ЩЗ Se. Таким чином, доза та тривалість лікування все ще не можуть бути визначені [45]. Але, попри неясний взаємозв'язок між рівнем Se в сироватці крові і насиченням цим мікроелементом ЩЗ, деякі дослідження пов'язують дефіцит Se зі збільшенням ушкодження клітин ЩЗ та погіршенням перебігу захворювань [47].

### Зв'язок між концентрацією селену в сироватці крові та ХХ

Судячи з усього, добавки Se в разі АЗЩЗ полегшують запальні процеси та підвищують антиоксидантний захист імунної системи [48, 50]. Ці властивості, імовірно, дають можливість принаймні на деякий час відновити змінену ехоструктуру ЩЗ у пацієнтів із ХХ після поповнення запасів Se [51]. Вважають, що за ці ефекти відповідає

підвищення рівнів селенопротеїнів у плазмі крові [43]. Органічні сполуки Se (селенометіонін і селеноцистеїн) засвоюються краще за неорганічні (селеніт і селенат), що робить доцільнішим використання перших із метою поповнення дефіциту Se [48]. Селенометіонін пригнічує вироблення запальних цитокінів інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-2 (IL-2), особливо коли лікування супроводжується призначенням левотироксину (LT4). Дефіцит Se може призвести до розвитку окисного стресу, який знижує активність T-супресорів і, отже, збільшує вироблення IL-2, що призводить до активації автореактивних T-клітин і, зрештою, до вироблення автоантитіл [48, 50]. Імовірно, незначні результати лікування селенітом у рамках клінічних досліджень пов'язані з абсорбцією селенометіоніну на 2/3 і таким чином можуть бути дозозалежними [49]. Епідеміологічні результати досліджень, проведених у Китаї та Європі, вказують на негативний вплив дефіциту Se на функцію ЩЗ, її розміри, ризик збільшення ЩЗ та розвитку множинних вузлів, а також поширеність її патологічних станів (гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, автоімунний тиреоїдит та збільшення ЩЗ) порівняно з регіонами з адекватним статусом Se [52]. Але знову ж таки існували певні обмеження досліджень, які не давали можливості зробити однозначні висновки.

### Селен і йод

Метааналіз, проведений O'Keefe та співавт. на основі спостережних та інтервенційних досліджень, дав можливість зробити висновок, що статус Se позитивно пов'язаний із йодним статусом. Йод є важливою сполукою для експресії та функціонування білків і ферментів, необхідних для біосинтезу та метаболізму гормонів ЩЗ. На додаток до заліза та цинку дефіцит Se також знижує метаболізм йоду та ефективність добавок із ним у пацієнтів із ХХ [62, 63], тому дефіцит йоду потрібно коригувати одночасно з дефіцитом Se [62]. Дуже важливо підтримувати рівень йоду в межах норми, оскільки згідно з U-подібною кореляцією ризику як дефіцит, так і надлишок йоду може поглиблювати дисфункцію ЩЗ та спричинювати йодіндукований гіпотиреоз [64]. Як згадувалося раніше, для засвоєння йоду ЩЗ необхідний магній, тому його поповнення може збільшувати біодоступність йоду для ЩЗ [41].

### Селен і вітамін D

Krasiak та співавт. провели перше дослідження з одночасним застосуванням холекальциферолу (4000 МО/добу) і селенометіоніну (200 мкг/добу) в молодих польських жінок (20–45 років) з еутиреозом і ХХ [65]. Відомо, що споживання йоду населенням Польщі є адекватним завдяки йодуванню солі. Рівень Se в сироватці крові в ході дослідження не вимірювали, однак інше дослідження, проведене Kłarcińska та співавт. у тому самому регіоні Польщі, показало, що статус Se був низьким, особливо в жінок ( $57,5 \pm 18,9$  мкг/л) [65, 66]. Інші, пізніші, дослідження, проведені серед польського населення, підтверджують результати Kłarcińska [67, 68]. Було обстежено 47 пацієнтів, розділених на 2 групи: ті, хто отримував Se (n=23) у формі селенометіоніну протягом принаймні 12 міс до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження, і група, яка не приймала Se. Обидві групи отримували по 4000 МО VD щодня. Середнє значення рівня VD у сироватці крові збільшилося з 20–21 нг/мл до 43,2 і 41,1 нг/мл у групі, що отримувала Se, і в групі, що не отримувала Se, відповідно. Наприкінці дослідження (6 міс) повідомлялося про зниження рівнів AT-ТПО на 38,5% і 21,5%, AT-ТГ на 33,8% і 22,6%

і збільшення індексу SPINA-GT (structure parameter inference approach; підхід до визначення структурних параметрів; дає можливість оцінювати максимальну секреторну здатність ЩЗ) на 17,4% і 11,1% у групі, що отримувала Se, і в групі, що не отримувала Se, відповідно. Різниця між цими двома групами щодо рівнів AT-ТПО, AT-ТГ та індексу SPINA-GT становила 39,1%, 30% та 27,9% відповідно. Зміни були суттєвішими в групі, що отримувала Se, порівняно з групою контролю. Різниця рівнів титрів антитиреоїдних антитіл на початку дослідження і в кінці була достовірною між тертилями статусу VD, при цьому більший тертиль приводив до кращої відповіді на лікування. Концентрація AT-ТПО також корелювала з індексом SPINA-GT. У групі, що отримувала Se, на початку дослідження спостерігали вищі значення співвідношення вТ3: вТ4 та індексу SPINA-GD. Відмінності між групами за індексом SPINA-GD вказують на те, що прийом Se посилює дію VD і знижує резистентність до лікування ним. На думку авторів, можливим механізмом розвитку такого ефекту є вплив Se і VD на окислювально-відновлювальні процеси і ферменти, що регулюють запальні процеси, а також їх вплив на клітини запалення. Іншим можливим механізмом є посилене  $1\alpha$ -гідроксилювання VD до його активної форми кальцитріолу селеноорганічними сполуками та посилене поглинання Se автореактивними T-клітинами, опосередковане кальцитріолом, що було зазначено в незалежних дослідженнях. І нарешті, Se посилює вплив VD на автоімунітет ЩЗ [65].

### Висновки

VD відіграє важливу роль в імунній регуляції, впливаючи на експресію генів.

Його дефіцит збільшує ризик розвитку ХХ і негативно корелює з тяжкістю захворювання і прогнозом у хворих. Інтервенційне лікування пероральними добавками з VD, як видається, полегшує симптоми захворювання. Цей ефект посилюється в поєднанні з левотироксिन, Mg або Se. Mg важливий для перетворення VD на його активну форму, що має протизапальні та антиоксидантні властивості, а також необхідна для метаболізму гормонів ЩЗ. Se, особливо у формі селенометіоніну, знижує титр антитиреоїдних антитіл і поліпшує функцію ЩЗ. Ці ефекти посилюються в разі комбінованої терапії з левотироксिन, препаратами йоду в пацієнтів із його дефіцитом або міо-інозитолом. У разі надмірного споживання йоду поповнення запасів Se зменшує руйнування ЩЗ внаслідок токсичної дії йоду. Перевищення концентрації Se в сироватці крові >140 мкг може збільшувати ризик розвитку інших захворювань через кілька років. Тому потрібно визначити його концентрацію, особливо за умови тривалого лікування (>12 міс). Дані літератури щодо цих сполук та їхнього впливу на ХХ залишаються неоднозначними, тому необхідні краще сплановані, з великою вибіркою, подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження з тривалим спостереженням і дослідження з комбінованою терапією. Звітність про склад сполук і стадію захворювання допомогла б оцінити ефективність лікування.

Реферативний огляд статті Paulina Ilnatowicz I et al. Supplementation in Autoimmune Thyroid Hashimoto's Disease. Vitamin D and Selenium. Journal of Food and Nutrition Research, 2019.

Підготувала Ірина Чумак



**СЕЛЕ НОРМ**  
L-селенометіонін  
Природна форма селену

**Декап®**  
холекальциферол

**Нове покоління селену проти аутоімунного тиреоїдиту**

**Європейський вітамін D<sub>3</sub> у міні-таблетках**

100 мкг селену в 1 таблетці

5000 МО  
2000 МО

Вироблено в Польщі та Україні.  
Дієтні добавки.

OMNIFARMA  
omnifarma.com.ua