

# Роль препаратов селена в терапии аутоиммунного тиреоидита

**18-19 апреля в г. Киеве состоялся II конгресс Ассоциации эндокринологов Украины, собравший специалистов из разных регионов для обсуждения актуальных вопросов отрасли. Большое внимание в рамках конгресса уделялось вопросам медикаментозной терапии и профилактики заболеваний эндокринной системы. В данной публикации мы рассмотрим новые научные данные, озвученные в рамках секции «Патология щитовидной железы и общая эндокринная патология», относительно роли селена в лечении такого серьезного заболевания, как аутоиммунный тиреоидит.**

Доклад «Современная иммунокорригирующая терапия аутоиммунного тиреоидита» представила доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Ольга Аркадьевна Гончарова.



По ее словам, специфической терапии аутоиммунного тиреоидита (АИТ) на сегодняшний день не существует. Лечение больных обычно начинают на этапе манифестации гипотиреоза, когда назначают заместительную тиреоидную терапию, которая, как правило, должна применяться пожизненно. Учитывая, что аутоиммунная агрессия на сегодня признана стержневым фактором, приводящим к деструкции тиреоидной ткани, которая в свою очередь неизбежно приводит к гипотиреозу, воздействие на аутоиммунный процесс является сутью патогенетической терапии АИТ. Как отметила выступающая, практические врачи сегодня оказываются перед довольно непростым выбором — в их распоряжении очень мало информации, конкретизирующей особенности иммуноотропного действия имеющихся на рынке препаратов, а эта информация очень востребована.

Поскольку в основе этиопатогенеза многих аутоиммунных заболеваний, в том числе АИТ, лежит дисбаланс между Th1- и Th2-клетками с повышением активности либо Th1-звена (как при АИТ), либо Th2-звена (например, при послеродовом тиреоидите), то терапия должна включать препараты, регулирующие данное взаимоотношение. Создание этиотропных иммуномодулирующих препаратов для лечения и профилактики аутоиммунных процессов сегодня является актуальной задачей медицины, однако широкое применение подобных средств станет возможным только после детального анализа возможных осложнений, в том числе в отдаленном периоде. Таким образом, сегодня перспективно исследование особенностей иммуномодулирующего действия уже существующих на рынке препаратов и доведение информации о полученных данных до практических врачей.

На базе Харьковской медицинской академии последипломного образования было изучено иммуномодулирующее действие селенового препарата. Основанием для данного исследования послужили результаты двух зарубежных плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых показано, что назначение достаточного количества селена (200 мкг/сут) в дополнение к традиционной тиреоидной терапии улучшает клинический и иммунологический статус больных с АИТ, снижая и уровни антител, и необходимые дозы левотироксина. Сегодня известно, что щитовидная железа имеет высокую потребность в селене, который необходим для формирования, активации и метаболизма тиреоидных гормонов, поэтому достаточное снабжение селеном является одним из решающих факторов нормального функционирования щитовидной железы. Известно, что суточная потребность человеческого организма в селене составляет 55-75 мкг; сегодня известно много территорий (к которым принадлежит и Украина), где потребление селена снижено. В некоторых странах мира еще в 80-х годах XX века был установлен селенодефицит и в течение многих лет проводятся профилактические мероприятия (Финляндия, Новая Зеландия, Китай). Согласно данным, полученным во времена СССР, наша страна относится к территории умеренного селенодефицита, который особенно выражен в Волынской, Киевской и Сумской областях. Новые

исследования этого вопроса не проводились, поэтому в данном контексте представляют интерес опубликованные в 2010 г. данные эпидемиологического исследования относительно обеспеченности селеном в различных регионах Республики Беларусь (которая имеет общую протяженную границу с Украиной), медиана которого составила 89-110 мкг/л (при норме 118 мкг/л).

Сегодня установлено, что хронический дефицит селена ускоряет развитие атеросклероза, повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, является predisposing фактором для развития онкологических заболеваний, способствует развитию мужского бесплодия и аденомы простаты и в целом ведет к преждевременному старению организма. Способность селена разнообразно воздействовать на эндокринную систему осуществляется посредством модификации экспрессии почти 30 селенопротеинов, функции большинства из которых установлены лишь недавно. В частности, селен входит в состав глутатионпероксидазы, тироксинредуктазы и йодтирониндейодиназы.

Сегодня считается, что дефицит селена является одним из факторов развития тиреоидитов. Установлено, что низкий уровень селена в сыворотке крови ассоциируется с увеличением объема щитовидной железы, наличием гипозохрогенности, лимфоидной инфильтрации. Кроме того, селен принимает участие в антиоксидантной защите и в активации тиреоидных гормонов, ингибирует процессы апоптоза. В условиях селенодефицита возрастает цитотоксическое действие перекиси водорода; адекватное поступление селена в организм инактивирует избыточное количество пероксидов.

Сегодня в Украине известен немецкий препарат Цефасель, который содержит селен в форме неорганической соли селенита натрия. При приеме внутрь селенит натрия всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке.

В исследовании, проведенном на базе Харьковской медицинской академии последипломного образования, была проанализирована эффективность препарата Цефасель при АИТ. В исследовании приняли участие 50 женщин с АИТ в возрасте 45-53 (49,9±2,6) лет, которые в течение двух месяцев получали препарат Цефасель (100 мкг/сут) на фоне применения левотироксина в дозах, необходимых для компенсации или субкомпенсации тиреоидной функции. Доза последнего в период приема препарата Цефасель не изменялась. Авторами исследования были проанализированы показатели гуморального и клеточного иммунитета у всех участниц исследования.

По словам докладчицы, на сегодняшний день, благодаря успехам фундаментальной иммунологии, расширено понимание иммуногенеза АИТ, изучена роль многих участников патологического процесса. Для оценки эффективности препарата Цефасель было изучено его влияние на Т-супрессорное и Т-хелперное звенья иммунитета, а также на их соотношение. Данные показатели помогли охарактеризовать влияние препарата на клеточное звено иммунного ответа, которое считается ведущим в патогенезе АИТ. Влияние на гуморальное звено иммунитета можно охарактеризовать благодаря мониторингу уровней антитиреоидных антител. Выступающая отметила, что исследование всех перечисленных показателей является доступным для использования в практической медицине, поэтому, имея иммунологический диагноз больного, врач сможет оценить, насколько адекватно подобрана терапия в каждом конкретном случае.

Представленное исследование убедительно продемонстрировало наличие иммуномодулирующего действия препарата Цефасель у

больных с АИТ. Под воздействием Цефаселя выявлено достоверное повышение уровня CD8, уменьшение макрофагальной агрессии и уровня В-лимфоцитов. Кроме того, после курса лечения Цефаселем имело место незначительное (на 13,8%) снижение антител к тиреоглобулину (ТГ) и достоверное (на 36,7%) снижение уровня антител к тиреопероксидазе (ТПО), хотя нормализация их уровней не достигнута.

Цефасель обладает целым рядом других положительных свойств: является кардио- и онкопротектором, замедляет процессы старения организма, уменьшает деструкцию тиреоцитов и др. Препарат удобен в применении за счет таблетированной лекарственной формы и однократного приема.

Таким образом, полученные данные позволяют отнести Цефасель к группе патогенетических препаратов в лечении аутоиммунного тиреоидита.



На роли селена акцентировал внимание коллег и заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Александр Сергеевич Прилуцкий

в докладе «Уровни С-реактивного белка, IL-8 и аутоантител при проведении лечения аутоиммунного тиреоидита с использованием натрия селенита».

По его словам, щитовидная железа принадлежит к органам, в которых отмечается самый высокий уровень содержания селена на 1 г ткани. Селен необходим для формирования, активации и метаболизма гормонов щитовидной железы. Он также входит в состав целого ряда ферментов, в частности глутатионпероксидазы (GSH), основная функция которых состоит в защите человеческого организма от токсического действия эндогенных или экзогенных пероксидов.

Докладчик напомнил, что аутоиммунный тиреоидит представляет собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний щитовидной железы аутоиммунной этиологии, в основе патогенеза которых лежит различной выраженности деструкция фолликулов и фолликулярных клеток щитовидной железы. Этому заболеванию подвержены преимущественно женщины (10-15%), у мужчин данное заболевание проявляется значительно реже (2-5%). АИТ является причиной примерно 70-80% всех случаев первичного гипотиреоза. Характерным специфическим признаком аутоиммунного процесса в щитовидной железе является наличие повышенных уровней антител к ТГ и ТПО. Имеются данные о том, что при аутоиммунном процессе в щитовидной железе повышается уровень интерлейкина-8 (IL-8). Нарушенная (сниженная) аутоагрессивность иммунной системы приводит к поражению клеток щитовидной железы и постепенному разрушению ее тканей при хроническом аутоиммунном процессе.

До настоящего времени единственным подходом к терапии заболеваний щитовидной железы, вызванных аутоиммунными процессами, было применение тиреоидных гормонов на протяжении всей жизни. В нескольких исследованиях последних 10 лет было продемонстрировано, что существует еще один эффективный метод лечения, воздействующий на фактическую первопричину заболевания, то есть на воспаление, — применение препаратов селена. Вместе с тем на сегодняшний день опубликованы лишь единичные работы, посвященные изучению

коррекции состояния аутоагрессии и антиоксидантной защиты при АИТ с помощью препаратов, содержащих селен. В связи с этим на базе кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета было инициировано исследование, посвященное изучению эффективности селенита натрия при АИТ. В исследовании приняли участие 40 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с подтвержденным диагнозом АИТ, которые были разделены на две равные группы. Все пациенты прошли физикальное обследование, УЗИ щитовидной железы, определение уровней тиреоидных гормонов, тиреотропного гормона, концентрации специфических аутоантител к ТГ и ТПО. В течение трех месяцев пациентам обеих групп были назначены тиреоидные гормоны, принимая во внимание наличие гипотиреоза различной выраженности. Кроме того, одна из групп, помимо стандартного лечения, в течение трех месяцев принимала натрия селенит (Цефасель, 200 мкг/сут в два приема).

В ходе исследования интенсивность продукции специфических аутоантител к ТГ и ТПО оценивалась с помощью иммуноферментного анализа. Контроль уровня аутоиммунного воспаления осуществлялся путем определения С-реактивного белка (СРБ) и IL-8 в образцах сыворотки крови, взятых до и после проведения лечения. Докладчик отметил, что СРБ представляет собой основной белок острой фазы воспалительного процесса, именно поэтому измерение его концентрации широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии аутоиммунных и других процессов. IL-8 играет важнейшую роль в развитии аутоиммунных процессов. По некоторым данным, наблюдается повышение его уровня при АИТ. Таким образом, измерение уровня IL-8 может использоваться для контроля течения этого заболевания и в прогностических целях.

После проведенной терапии в контрольной группе отмечена тенденция ( $p < 0,1$ ) к снижению концентрации антител к ТПО. Вместе с тем включение в комплекс терапии селенита натрия обусловило существенное понижение ( $p < 0,001$ ) медианы уровня антител к ТПО. При этом после проведенного лечения уровни антител к ТПО в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с включением Цефаселя, были существенно ниже аналогичных показателей контрольной группы ( $p = 0,01$ ). Изолированная терапия гормонами щитовидной железы снижения уровней антител к ТГ в контрольной группе не вызвала. Вместе с тем применение на фоне коррекции гипотиреоза натрия селенита (Цефасель 200 мкг в сутки) обусловило существенное понижение ( $p = 0,002$ ) уровня антител к ТГ.

В исследовании также установлено, что использование селенита натрия в качестве дополнительного средства лечения обуславливает существенное снижение уровня IL-8. Монотерапия препаратами левотироксина также сопровождалась изменением концентрации указанного интерлейкина, но степень его снижения была значительно менее выражена. Применение Цефаселя также позволило снизить ( $p < 0,001$ ) уровни СРБ: было отмечено существенное различие в уровнях СРБ у пациентов, получавших Цефасель, по сравнению с больными, принимавшими только препараты левотироксина. Применение селенита натрия переносилось без побочных эффектов, все пациенты успешно завершили исследование.

В завершение выступления профессор А.С. Прилуцкий подчеркнул значимость полученных данных о снижении воспаления (уровня СРБ) и уровня одного из важнейших провоспалительных цитокинов (IL-8) под воздействием терапии Цефаселем.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения препарата Цефасель в комбинированной терапии АИТ. Доказана эффективность и безопасность применения селенита натрия при хронических воспалительных заболеваниях щитовидной железы аутоиммунного характера. Представленные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, показавших влияние препаратов селена на снижение уровней аутоантител к щитовидной железе.

Подготовила Катерина Котенко

